

РЕЗКОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ ПЛОТНОСТИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ЛЕГКИХ И ПЕРИКАРДЕ ПРИ ИНДУЦИРОВАННОЙ МОНОКРОТАЛИНОМ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС

© И. Л. Ерохина,¹ С. В. Оковитый,² А. А. Казаченко,² А. Н. Куликов,²
О. И. Емельянова,¹ О. А. Быстрова¹

¹ Институт цитологии РАН и ² Военно-медицинская Академия, Санкт-Петербург;
¹ электронный адрес: heartdev@mail.cytspb.rssi.ru

Мультифункциональные гранулярные тучные клетки (ТК), присутствующие почти во всех органах, вовлекаются в различные патологические процессы. Мы изучали реакцию популяции ТК миокарда, перикарда и легких на легочную гипертензию (ЛГ) у крыс, индуцированную монокроталином (МК). ЛГ приводит к гипертрофии правого желудочка и правожелудочковой сердечной недостаточности. ТК разной степени зрелости идентифицировали на срезах, окрашенных альциановым голубым и сафранином. Выраженность ЛГ оценивали по функциональным показателям, полученным с помощью эхокардиограммы и по гистопатологическим критериям. Плотность ТК на 1 мм² ткани определяли у пяти интактных и пяти подопытных крыс через 8 нед после введения МК. В миокарде подопытных крыс плотность ТК (около 4 клеток/мм²) достоверно не отличается от плотности ТК в миокарде интактных крыс. В перикарде плотность ТК в норме в 14 раз выше, чем в миокарде, и увеличивается в 3 раза при ЛГ. В миокарде и перикарде преобладают (70—80 %) зрелые ТК, окрашенные сафранином. В легких интактных крыс плотность ТК около 30 клеток/мм², из которых 98 % составляют менее дифференцированные клетки, окрашивающиеся альциановым голубым. При ЛГ средняя плотность ТК в легких резко возрастает (в 5.6 раза), и в случаях с тяжелой патологией появляются сафранин-положительные ТК. Самые высокие значения плотности ТК в легких отмечены у животных с наиболее выраженными нарушениями сократительной функции миокарда и гистопатологическими изменениями в сердце и легких. Связь клеточных механизмов развития ЛГ с функцией ТК пока недостаточно ясна, но результаты настоящей работы указывают на важную роль ТК в патогенезе ЛГ.

Ключевые слова: тучные клетки, индуцированная монокроталином легочная гипертензия, легкие, миокард, перикард, крысы.

Мультифункциональные гранулярные тучные клетки (ТК), запасающие и секретирующие широкий спектр медиаторов, обнаружены почти во всех органах. Предшественники ТК поступают из костного мозга в кровь, затем мигрируют в различные ткани, где дифференцируются (Ruxhddu et al., 2003). Пролiferация, дифференцировка и активация ТК регулируются стволовым клеточным фактором, а также рядом интерлейкинов, хемокинами и другими медиаторами. ТК играют значительную роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы. Показана активация ТК сердца при кардиомиопатиях, сердечной недостаточности, инфаркте и гипертрофии миокарда (Гавришева, Ткаченко, 2003; Balakumar et al., 2008). ТК вовлекаются и в патологические процессы в легких (Mitani et al., 1999; Brock, Di Giulio, 2006; Vajner et al., 2006).

Легочная гипертензия (ЛГ) различной этиологии — распространенная патология, приводящая в тяжелых случаях к летальному исходу. При ЛГ дисфункция и ненормальная пролиферация эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов легких вызывают закупорку легочных артерий и как следствие — повышение легочного артериального давления, гипертрофию правых отделов сердца и прогрессирующую сердечную недостаточность. Модель легочной артериальной гипертензии у крыс, индуцированной пневмотоксическим агентом монокротали-

ном (МК), широко используется для исследования механизмов развития ЛГ у людей, так как повреждения сердца и легких при монокроталиновой ЛГ у животных сходны с некоторыми типами ЛГ у людей (Wilson et al., 1992). Несмотря на интенсивные исследования патогенеза ЛГ, в том числе и функции ТК при различных типах ЛГ, данные о поведении популяции ТК миокарда и окружающего сердце перикарда при ЛГ в сопоставлении с патогистологическими изменениями в миокарде и сократительной функцией сердца отсутствуют.

Цель работы — на модели ЛГ, индуцированной МК, изучить плотность ТК в миокарде, перикарде и легком и сопоставить полученные результаты с данными гистопатологического анализа тканей и функциональными параметрами сердца. ТК разной степени зрелости идентифицировали цитохимически по окраске альциановым голубым и сафранином.

Материал и методика

Эксперименты выполняли на самцах крыс Вистар массой 250—270 г. Для индукции ЛГ пяти крысам вводили однократно подкожно МК (Aldrich, США) в дозе 60 мг на 1 кг массы тела. Пять крыс использовали в качестве

контроля. Через 8 нед после инъекции МК фрагменты миокарда, перикарда и легких подопытных и интактных крыс фиксировали в смеси Карнуа, заливали в парафин и готовили срезы толщиной 5 мкм. Срезы обрабатывали для цитохимического, гистологического и иммуноцитохимического анализа.

Для идентификации ТК применяли окраску срезов альциановым голубым 8G (Fluka, Швейцария) и сафранином O (Fisher Science Ed., США), как описано ранее (Ерохина и др., 2008). ТК подсчитывали в миокарде предсердий и желудочков правых и левых отделов сердца, в перикарде и легком. Определяли плотность ТК на 1 мм². Учитывали отдельно менее дифференцированные клетки с доминирующей окраской альциановым голубым и более зрелые клетки с сафранин-положительными гранулами (Combs et al., 1965). Плотность ТК у крыс с ЛГ сравнивали с плотностью ТК у интактных крыс. Для гистологического изучения срезы окрашивали гематоксилином Майера с эозином или альциановым голубым.

Для идентификации пролиферирующих клеток в легких выполняли иммуноцитохимическое окрашивание на PCNA (proliferating cell nuclear antigen) биотин-авидин-пероксидазным методом. Применяли моноклональные антитела к PCNA (Sigma, США, разведение 1 : 1 000), смесь биотинилированных иммуноглобулинов (Dako, США) и экстравидина (Sigma, США, разведение 1 : 400). 3'—3'-диаминобензидин (Dako, США) использовали в качестве хромогена. Для устранения реакции с эндогенной пероксидазой препараты обрабатывали 3%-ной H₂O₂ в течение 2 ч, а для устранения неспецифического связывания — 1%-ным бычьим сывороточным альбумином. Определяли плотность (на 1 мм²) положительно окрашенных клеток.

Для оценки сократительной функции миокарда у подопытных и интактных крыс выполняли эхокардиографическое исследование. Использовали ультразвуковую систему Accuson Sequoia 512 с линейным датчиком (частота 8 МГц), как описано ранее (Ерохина и др., 2009). Развитие и выраженность ЛГ и сердечной недостаточности оценивали по функциональным показателям эхокардиограммы у получивших инъекции МК крыс в начале эксперимента (исходные показатели) и через 8 нед, а также у интактных крыс. Регистрировали диаметр аорты, размеры сердца и его камер, конечные систолический и диастолический размеры левого желудочка, частоту сердечных сокращений и массу тела животных. Рассчитывали массу миокарда левого и правого желудочков, показатели сократимости левого желудочка: фракцию укорочения и фракцию выброса, относительную толщину миокарда, минутный и ударный объемы кровотока. Значимость различий сравниваемых величин оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты

Плотность тучных клеток. В миокарде предсердия и желудочка ТК расположены периваскулярно, в толще миокарда между миоцитами, под эпикардом и эндокардом. В миокарде как интактных, так и подопытных крыс плотность ТК относительно невысокая (см. таблицу). Преобладают более дифференцированные сафранин-положительные клетки. Плотности как всех ТК, так и клеток разной степени зрелости в миокарде животных с ЛГ достоверно не отличаются от соответствующих значе-

Сравнение плотности тучных клеток (на 1 мм², среднее значение ± SEM) в миокарде, перикарде и легких интактных крыс и крыс с легочной гипертензией

Отдел и варианты опытов	Суммарная плотность клеток	Плотность альциан-положительных клеток	Плотность сафранин-положительных клеток
Миокард			
И	2.3 ± 0.7	0.4 ± 0.4	1.9 ± 1.0
ЛГ	3.6 ± 1.6	0.9 ± 1.2	2.7 ± 1.8
Перикард			
И	33.0 ± 5.2	9.7 ± 5.0	23.3 ± 8.2
ЛГ	104.0 ± 26.9 ^а	35.9 ± 22.4 ^б	68.0 ± 31.4 ^б
Легкие			
И	31.0 ± 3.6	30.4 ± 3.5	1.0 ± 1.2
ЛГ	173.9 ± 141.3 ^б (52—404)	102.6 ± 63.6 ^б (51—204)	71.3 ± 157.0 (0—352)

Примечание. И — интактные крысы, ЛГ — крысы с легочной гипертензией. ^а Отличие от И при $P < 0.001$. ^б Отличие от И при $P < 0.05$. В скобках указана вариабельность значений.

ний для миокарда интактных животных. Статистически значимые различия между правыми и левыми отделами сердца отсутствуют.

В перикарде ТК в основном сосредоточены в фиброзном слое, включающем в себя соединительную и жировую ткани. Плотность ТК в перикарде как подопытных, так и интактных крыс значительно выше, чем в миокарде (см. таблицу). Как и в миокарде, в перикарде преобладают сафранин-положительные клетки. При ЛГ плотность всех ТК в перикарде по сравнению с контролем возрастает в 3 раза за счет плотности клеток разной степени зрелости ($P < 0.05$).

В исследованных нами образцах ткани легких ТК видны вокруг бронхов и бронхиол, в альвеолярной паренхиме, вокруг сосудов и в плевре. В легком интактных крыс плотность всех ТК выше, чем в миокарде (см. таблицу). В отличие от миокарда и перикарда 96—99 % ТК в легком составляют незрелые альциан-положительные клетки. У крыс с ЛГ средняя плотность всех ТК по сравнению с контролем возрастает в 6 раз; при этом наблюдается значительная индивидуальная вариабельность значений плотности как всех клеток, так и клеток разной степени зрелости. Сопоставление значений плотности у отдельных животных с функциональными показателями показывает, что наиболее высокие значения плотности ТК в легких регистрируются у 60 % животных, имеющих наихудшие показатели сократительной функции миокарда. В легких этих же животных видны сафранин-положительные ТК и многочисленные макрофаги (до 159 клеток на 1 мм²).

Анализ гистологических препаратов. У интактных крыс в миокарде и легких гистопатологические изменения не выявляются. В миокарде у всех животных с ЛГ отмечаются повреждения миофибрилл, отек ткани и признаки воспалительной инфильтрации, проявляющиеся в слабой или умеренной степени. Фиброз и кровенаполнение у 60 % животных выражены сильно, у остальных — слабо (рис. 1). У 70 % крыс видны признаки гипертрофии кардиомиоцитов. Наиболее значительные изменения наблюдаются в легких, но степень повреждения ткани, как и миокарда, у подопытных крыс разная. Утолщение и фиброз межальвеолярных перегородок выражены в сильной степени у 25 % крыс, в умеренной сте-

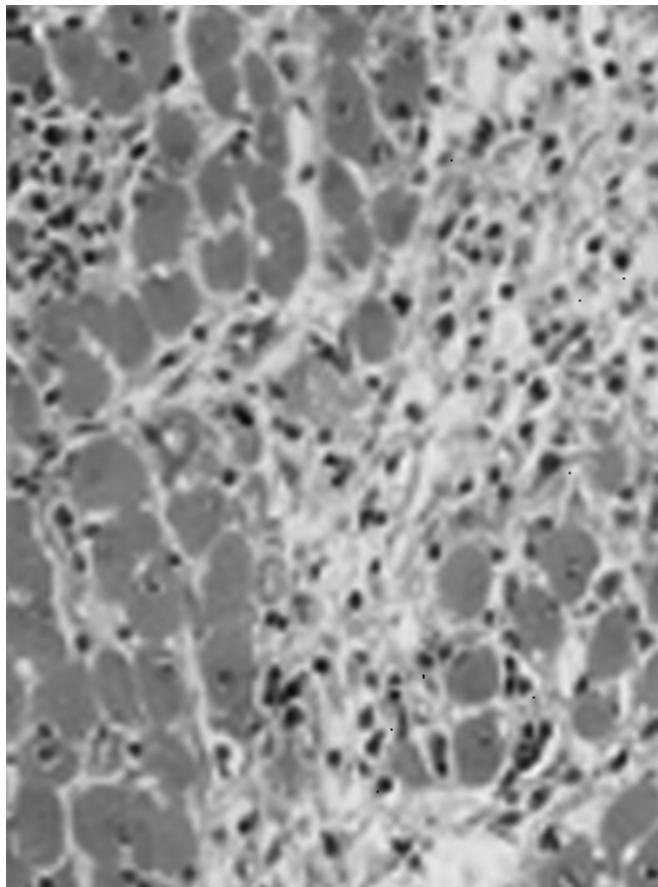


Рис. 1. Сильно выраженный фиброз в миокарде крысы при легочной гипертензии, индуцированной монокроталином. Окраска гематоксилином с эозином. Об. 40×, ок. 7×.

пени — у 25 % и в слабой степени — у 50 % животных. У 50 % крыс видны признаки гемосидероза, а у 20 % — признаки кардиогенного отека легких, указывающие на декомпенсацию сердечной деятельности.

Плотность PCNA-положительных клеток в легких, как и плотность ТК, значительно варьируют у отдельных животных и зависят от степени выраженности ЛГ через 8 нед после индукции ЛГ (рис. 2). Так, у 60 % крыс с наиболее тяжелой патологией средняя плотность PCNA-положительных эндотелиальных и гладкомышечных клеток через 8 нед уже в 2.5 раза ниже, чем в контроле. У 40 % крыс эти значения в 2 раза выше, чем в контроле, что, вероятно, отражает продолжающийся процесс развития ЛГ у этих животных. PCNA-положительных ТК не обнаружено.

Функциональные показатели эхокардиограммы. У intactных животных в течение 8 нед эксперимента увеличиваются средняя масса тела, масса миокарда, диаметр аорты, конечные диастолические размер и объем, ударный и минутный объемы кровотока ($P < 0.05$); уменьшается частота сердечных сокращений ($P < 0.05$). Неизменными остаются относительная толщина миокарда и такие показатели сократимости, как фракции укорочения и выброса. Отмеченные изменения обусловлены продолжающимся ростом здоровых животных. Через 8 нед после инъекции МК у подопытных крыс по сравнению с исходными показателями, как и у intactных крыс, увеличивается масса тела, однако прирост значи-

тельно меньше, чем у intactных крыс (5 % против 28 %), достоверно большими становятся диаметр аорты и конечные диастолические размер и объем ($P < 0.05$). У подопытных крыс с ЛГ, развившейся в течение 8 нед, по сравнению с исходными показателями, как и показателями у intactных крыс, уменьшаются фракции укорочения и выброса соответственно на 18 и 11 %, что указывает на ухудшение сократительной функции миокарда.

Степень выраженности ЛГ, о которой можно судить по функциональным показателям у отдельных животных, разная. У большинства животных (60 %) через 8 нед эксперимента снижение сократимости выражено сильно и сопровождается увеличением размеров правых отделов сердца и левого желудочка, в отдельных случаях — резкой дилатацией правого предсердия и гипертрофией правого желудочка. У этих же животных отмечаются и наиболее значительные гистопатологические изменения миокарда и легких и наивысшая плотность ТК в легких.

Обсуждение

По данным настоящей работы, при монокроталиновой ЛГ, развивающейся в течение 8 нед, в миокарде и легком отмечаются гистопатологические изменения. Однако в миокарде при ЛГ, как и при экспериментальной сердеч-

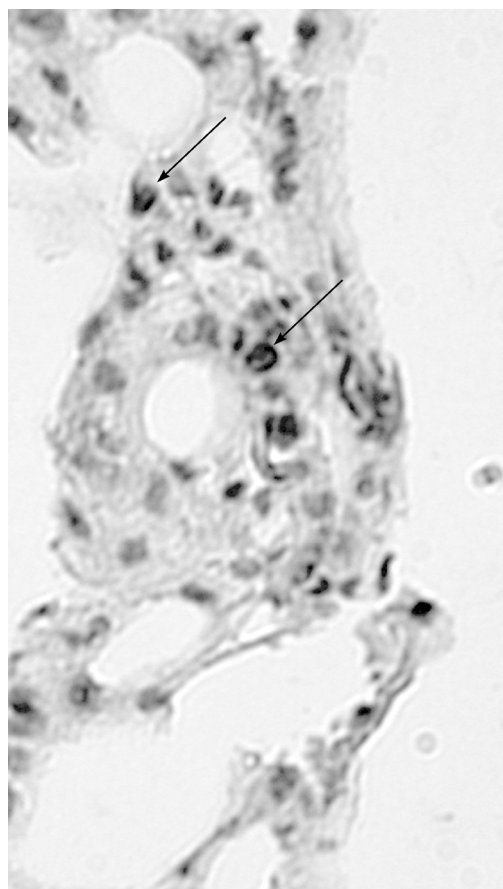


Рис. 2. Фрагмент легкого крысы при легочной гипертензии, индуцированной монокроталином. Видна легочная артерия. Иммуноцитохимическое окрашивание на PCNA (proliferating cell nuclear antigen). Стрелки отмечают PCNA-положительные клетки. Об. 40×, ок. 10×.

ной недостаточности (Ерохина и др., 2008), достоверные изменения плотности ТК по сравнению с контролем отсутствуют. Вместе с тем имеются данные о том, что при монокроталиновой ЛГ сосудистым повреждениям в легких предшествует селективная дисфункция коронарного эндотелия (Sun, Ku, 2006) и нарушается функция не только малого, но и большого круга кровообращения (Бонарцев и др., 2005). При ЛГ по функциональным показателям правые отделы сердца страдают больше, чем левые, но по плотности ТК достоверных различий между этими отделами выявить не удалось. Вместе с тем инъекции МК, не влияя достоверно на плотность ТК в миокарде, стимулируют приток извне незрелых ТК в фиброзный слой перикарда и их дальнейшее созревание, что приводит к значительному увеличению в перикарде плотности ТК различной степени зрелости. Эти данные показывают, что ТК перикарда и содержащиеся в них медиаторы вовлекаются в патогенез легочной артериальной гипертензии. Полученные нами данные подтверждают предположение о том, что перикард, активно реагирующий на различные патологические состояния, кроме механической функции, участвует в регуляции кардиоваскулярного гомеостаза при дисфункции сердечно-сосудистой системы (Ерохина и др., 2008, 2009; Мартынова и др., 2008). Еще более резкое возрастание плотности ТК при монокроталиновой ЛГ регистрируется в легких. Отсутствие реакции на РСНА над ТК легких указывает на поступление ТК извне. Данные настоящей работы позволяют предполагать наличие корреляции между плотностью ТК в легких (но не в миокарде!) и сократительной функцией сердца по результатам эхокардиограммы, а также патогистологическими изменениями в миокарде и легких.

Плотность ТК в легких увеличивается и при ЛГ другого происхождения, вызванной, например, как гипероксией (Brock, Di Giulio, 2006), так и гипоксией (Vajner et al., 2006). Количество ТК в легких возрастает при первичной и вторичной легочной гипертензии у человека (Mitani et al., 1999). Активация ТК сопровождается выделением ими при дегрануляции разнообразных медиаторов (химазы, серотонина, ренина, провоспалительных цитокинов и др.), играющих важную роль в патогенезе ЛГ.

У человека при сосудистых легочных болезнях при врожденных болезнях сердца в легких растет общее число ТК и в 5 раз — количество ТК, содержащих химазу (Hamada et al., 1999). С возрастанием в легких количества ТК, положительных на химазу, связывают развитие фиброза при ремоделинге ткани легких при ЛГ (Mitani et al., 1999). Значительный приток ТК в перикард при ЛГ, вероятно, приводит к увеличению концентрации химазы в перикардиальной жидкости, что может способствовать развитию фиброза и в миокарде, в той или иной степени выраженного у всех крыс с ЛГ. Кроме того, химаза ТК играет роль фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II в локальных тканевых ренин-ангиотензиновых системах (Bader, Ganten, 2008).

ТК являются также источником серотонина, концентрация которого в плазме крыс с монокроталиновой ЛГ значительно выше, чем в норме (Miyata et al., 2000). По мнению авторов, в патогенезе этого типа ЛГ серотонин играет ключевую роль. Этот вывод подтверждают и данные о том, что блокада рецептора к серотонину ингибирует развитие ЛГ (Hiromatsu et al., 2003). На фоне отрицательного влияния химазы и серотонина на патологические изменения при ЛГ некоторые ангиогенные медиаторы, выделяемые ТК, могут способствовать вос-

становлению поврежденной при ЛГ функции эндотелиоцитов (Hiromatsu, Toda, 2003).

При монокроталиновой ЛГ, как и при других типах ЛГ, значительную роль играют воспалительные процессы. В сыворотке крови у пациентов с первичной легочной артериальной гипертензией обнаружены провоспалительные цитокины интерлейкин 1 и интерлейкин 6 (Dorfmueller et al., 2003), поставщиками которых могут быть как макрофаги (Miyata et al., 1995), так и ТК. По данным настоящей работы, в легких крыс с тяжелой степенью ЛГ кроме большого количества ТК присутствуют многочисленные макрофаги.

Интенсивные исследования возможности терапевтического воздействия на ТК при ЛГ показали, что некоторые препараты, подавляющие пролиферацию ТК, замедляют развитие ЛГ. Связь клеточных механизмов развития ЛГ с функцией ТК пока недостаточно ясна, но результаты настоящей работы и данные литературы указывают на важную роль ТК в патогенезе ЛГ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 08-04-00528).

Список литературы

- Бонарцев А. П., Дьяконов К. Б., Постников А. Б., Медведева Н. А. 2005. Влияние хронического введения амингуанидина на реактивность сосудов большого круга кровообращения у крыс с монокроталиновой легочной гипертензией. Изв. РАН. Сер. биол. 3 : 316—322.
- Гавришева Н. А., Ткаченко С. Б. 2003. Тучные клетки сердца в норме и при патологии. Кардиология. 43 (6) : 59—65.
- Ерохина И. Л., Оковитый С. В., Куликов А. Н., Казаченко А. А., Емельянова О. И. 2009. Влияние ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы на плотность тучных клеток в миокарде, перикарде и легком крысы при экспериментальной сердечной недостаточности. Цитология. 51 (9) : 735—740.
- Ерохина И. Л., Оковитый С. В., Куликов А. Н., Казаченко А. А., Мартынова М. Г., Моисеева О. М., Шуленин С. Н., Емельянова О. И. 2008. Плотность тучных клеток в миокарде и перикарде крыс при сердечной недостаточности, индуцированной изопроterenолом. Цитология. 50 (2) : 113—117.
- Мартынова М. Г., Накацева Е. В., Емельянова О. И., Моисеева О. М., Ерохина И. Л. 2008. Иммунолокализация предсердного натрийуретического пептида в тучных клетках перикарда крысы и человека. Цитология. 50 (3) : 237—242.
- Bader M., Ganten D. 2008. Update on tissue renin-angiotensin systems. J. Mol. Med. 86 : 615—621.
- Balakumar P., Singh A. P., Ganti S. S., Krishan P., Ramasamy S., Singh M. 2008. Resident cardiac mast cells: are they the major culprit in the pathogenesis of cardiac hypertrophy? Basic Clinical Pharmacol. Toxicology. 102 : 5—9.
- Brock T. G., Di Giulio C. 2006. Prolonged exposure to hyperoxia increases perivascular mast cells in rat lungs. J. Histochem. Cytochem. 54 : 1239—1246.
- Combs J. W., Lagunoff D., Benditt E. P. 1965. Differentiation and proliferation of embryonic mast cells of the rat. J. Cell Biol. 25 : 577—592.
- Dorfmueller P., Perros F., Balabanian K., Humbert M. 2003. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. Eur. Respir. J. 22 : 358—363.
- Hamada H., Terai M., Kimura H., Hirano K., Oana S., Nii-mi H. 1999. Increased expression of mast cell chymase in the lungs of patients with congenital heart disease associated with early pulmonary vascular disease. Amer. J. Respir. Crit Care Med. 160 : 1303—1308.
- Hiromatsu Y., Toda S. 2003. Mast cells and angiogenesis. Microsc. Res. Tech. 60 : 64—69.

Hironaka E., Hongo M., Sakai A., Mawatari E., Terasawa F., Okumura N., Yamazaki A., Ushiyama Y., Yazaki Y., Kinoshita O. 2003. Serotonin receptor antagonist inhibits monocrotaline-induced pulmonary hypertension and prolongs survival in rats. *Cardiovasc. Res.* 60 : 692—699.

Mitani Y., Ueda M., Maruyama K., Shimpo H., Kojima A., Matsumura M., Aoki K., Sakurai M. 1999. Mast cell chymase in pulmonary hypertension. *Thorax.* 54 : 88—90.

Miyata M., Ito M., Sasajima T., Ohira H., Sato Y., Kasukawa R. 2000. Development of monocrotaline-induced pulmonary hypertension is attenuated by a serotonin receptor antagonist. *Lung.* 178 : 63—73.

Miyata M., Sakuma F., Yoshimura A., Ishikawa H., Nishimaki T., Kasukawa R. 1995. Pulmonary hypertension in rats. 1. Role of bromodeoxyuridine-positive mononuclear cells and alveolar macrophages. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 108 : 281—286.

Puxeddu I., Piliponsky A. M., Bachelet I., Levi-Schaffer F. 2003. Mast cells in allergy and beyond. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 35 : 1601—1607.

Sun X., Ku D. D. 2006. Selective right, but not left, coronary endothelial dysfunction precedes development of pulmonary hypertension and right heart hypertrophy in rats. *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 290 : H758—H764.

Vajner L., Vytasek R., Lachmanova V., Uhlik J., Konradova V., Novotna J., Hampl V., Herget J. 2006. Acute and chronic hypoxia as well as 7-day recovery from chronic hypoxia affects the distribution of pulmonary mast cells and their MMP-13 expression in rats. *Int. J. Exp. Pathol.* 87 : 383—391.

Wilson D. W., Segall H. J., Pan L. C., Lame M. W., Estep J. E., Morin D. 1992. Mechanisms and pathology of monocrotaline pulmonary toxicity. *Crit. Rev. Toxicol.* 22 : 307—325.

Поступила 22 VII 2010

A SHARP INCREASE IN THE DENSITY OF PULMONARY AND PERICARDIAL MAST CELLS UNDER MONOCROTALINE-INDUCED PULMONARY HYPERTENSION IN RATS

I. L. Erokhina,¹ S. V. Okovityy,² A. A. Kazacgenko,² A. N. Kulikov,²
O. I. Emelyanova,¹ O. A. Bystrova¹

¹ Institute of Cytology RAS and ² Military Medical Academy, St. Petersburg;
¹ e-mail: heartdev@mail.cytspb.rssi.ru

Multifunctional granular mast cells (MCs) are involved in various pathological processes. The response of MC populations of myocardium, pericardium and lung to pulmonary hypertension (PH) has been studied 8 weeks after injection of monocrotaline. Five intact and five experimental rats were used. The density of MCs of different maturity was estimated on paraffin sections stained with Alcian blue and Safranin. Expressiveness of PH was estimated by functional parameters with the help of echocardiograms and by morphological markers. The MC density in myocardium of the intact and experimental rats was relatively low: 2 to 4 cells/mm². MC density in the pericardium of intact rats was 14 times higher than in myocardium and increased 3 times for PH. The mature Safranin-positive cells predominated (70—80 %) in myocardium and pericardium of intact and experimental rats. The MC density in the lungs of intact rats was about 30 cells/mm²; 98 % of these cells were immature Alcian-positive cells. The mean density of MCs in the lungs of rats with PH increased 5.6 times. The mature Safranin-positive cells appeared in the lungs of rats with severe pathology. The greatest number of MCs in lungs was in the rats with the most pronounced disorders of myocardium function and marked histological damages (injuries) of myocardium and lungs. The findings show active response of MC population to monocrotaline-induced PH that stimulates migration of immature MCs into pericardium and lungs from the outside. Our data indicate the important role of MCs in the pathogenesis of PH.

Key words: mast cells, myocardium, pericardium, lungs, monocrotaline-induced pulmonary hypertension, rats.