

нарушает пластическую функцию клеток. Появление в некоторых ядрах вакуолярных структур дает возможность предположить нарушение в генетическом аппарате клеток.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Бонашевская Т. И., Мальков Ю. Н., Юрьева Э. А.* и др. Медико-биологическое исследование состояния здоровья детей Москвы в районах с различным уровнем загрязнения атмосферного воздуха // Гигиена и санитария. 1993. № 8, с.53–55.
2. *Иванова В. Ф., Маймулов В. Г., Пузырев А. А.* и др. Клеточный уровень адаптации организма к воздействию окружающей среды крупного промышленного города (Санкт-Петербург) // Морфология. 2001. № 1. С. 8–14.
3. *Иванова В. Ф., Пузырев А. А.* Морфофункциональные изменения в тканях и органах // Медико-экологический мониторинг. — СПб.: Изд-во СПбГМА, 1993. С. 33–46.
4. *Меерсон Ф. З., Малышев И. Ю.* Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца. — М.: Наука, 1993.
5. *Саркисов Д. С.* Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. — М.: Медицина, 1987.

*Кожевников М. Л., Казаков В. А., Стасев А. Н.,  
Суходоло И. В., Шипулин В. М., Миллер А. А.*

## УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КАРДИОМИОЦИТОВ УШКА ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

*Кафедра морфологии и общей патологии (заведующий — проф. И. В. Суходоло)  
Сибирского медицинского университета, Томск*

Описаны ультраструктурные особенности кардиомиоцитов ушка правого предсердия при хронической недостаточности кровообращения у больных с приобретенными пороками сердца. Выявлены морфометрические критерии, соответствующие систолической дисфункции левого желудочка в отдаленном послеоперационном периоде у больных с разными значениями фракции выброса.

*Ключевые слова:* ультраструктура кардиомиоцитов, приобретенные пороки сердца.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сопровождающаяся систолической дисфункцией, может быть следствием различных патологических процессов, существенно снижая качество жизни и нередко являясь причиной смерти. Последовательность развития механизмов ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) при ХСН до сих пор не ясна [8, 17]. Систолическая дисфункция ЛЖ диагностируется при фракции выброса (ФВ) < 45 %. Показано, что при таких значениях ФВ протезирование митрального клапана не сопровождалось регрессией клинических симптомов у пациентов [14].

Попытки объяснения прогрессирования ХСН с морфологических позиций ограничиваются, как правило, описательной морфологией [8, 11]. Остается не решенным вопрос, при какой степени повреждений сократительного миокарда еще является возможным восстановление функции ЛЖ при исходно низких значениях ФВ [14, 15]. Интраоперационное взятие материала миокарда ушка правого предсердия (ПП) у больных с приобретенными пороками сердца (ППС) является перспективным в оценке прогноза ремоделирования ЛЖ в послеоперационном периоде, поскольку, по данным литературы, миокард ушка ПП вполне отражает морфофункциональное состояние миокарда в целом, а различия морфологических изменений являются в большей степени количественными и имеют однонаправленный характер [8].

Целью данной работы явилось сопоставление показателей морфофункционального состояния миокарда ушка правого предсердия и клинических параметров хронической сердечной недостаточности у больных с приобретенными пороками сердца.

**Материал и методы.** Объектом исследования стал миокард ушка ПП, взятый во время операции по поводу ППС у 13 пациентов (11 мужчин и 2 женщины, средний возраст составил  $49,9 \pm 12,6$  года). Все больные были разделены на две группы в зависимости от дооперационных значений ФВ ЛЖ. Клиническая характеристика больных была следующей: в I группу со значениями ФВ < 45 % вошли 6 пациентов с преобладанием митральной недостаточности, у 3 из них определялась также ишемическая болезнь сердца (ИБС) (5 мужчин и 1 женщина, средний возраст составил  $57,0 \pm 6,2$  года), конечно-диастолический индекс (КДИ) ЛЖ ( $122,7 \pm 15,4$  мл/м<sup>2</sup>), ФВ ЛЖ ( $41,2 \pm 2,4$  %), НК II-III ф. к. по NYHA (Нью-Йоркская ассоциация сердца). Во II группу из 7 больных с ФВ > 45 % вошли 5 пациентов с преобладанием недостаточности клапана аорты, у 1 мужчины сопутствовал ИБС, и 2 больных с преобладанием митральной недостаточности (6 мужчин и 1 женщина, средний возраст составил  $43,9 \pm 13,9$  года), конечно-диастолический индекс (КДИ) ЛЖ ( $109,0 \pm 13,1$  мл/м<sup>2</sup>), ФВ ЛЖ ( $57,3 \pm 7,4$  %), НК II-III ф. к. по NYHA.

В настоящей работе были использованы методы электронно-микроскопического и электронно-гистохимического исследований. Образцы миокарда ушка ПП фиксировали в 2,5 % растворе глutarового альдегида на 0,2М какодилатном буфере с pH = 7,2 при температуре +4 °C и постфиксировали в 1 % растворе OsO<sub>4</sub> на холоде в течение 4 ч [12]. В дальнейшем дегидратировали биоптаты в этаноле восходящей концентрации, заливали в эпон-812. Полутонкие и ультратонкие срезы готовили на ультратоме LKB III (Швеция). Для выявления гликогена проводили окисление 3 % иодной кислотой в течение 30 мин на ультратонких срезах по Перри [3]. Ультратонкие срезы контрастировали цитратом свинца и уранилацетатом и изучали их в электронном микроскопе JEM-100 CX (Япония).

Морфометрию ультраструктур проводили при первичных увеличениях 4800–10000. Вычисляли УО миофибрилл, митохондрий, ядер и гранул предсердных кардиомиоцитов (КМЦ) методом точечного счета, предложенным А. А. Глаголевым [4]. За единичный объем принимали 1 мкм<sup>3</sup> ткани. Оценивали митохондриально-миофибрилярное отношение (ММО), как отношение УО митохондрий к УО миофибрилл. Результаты представляли в виде среднего значения ( $\bar{X}$ ) и ошибки среднего значения ( $x$ ). Достоверность полученных данных проверяли с помощью непараметрического критерия Ван-дер-Вардена [10]. Разницу значений в сравниваемых группах считали достоверной при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Электронно-микроскопическое исследование миокарда ушка ПП в обеих группах больных с ППС выявило ряд ультраструктурных повреждений ядра и органелл КМЦ. Ядра, как правило, располагались в центре миокардиальной клетки и отличались полиморфизмом, образуя огромное количество инвагинатов, иногда смещались в подсарколеммальную зону. Впячивания ядерной мембраны «охватывали» клеточные органеллы, чаще всего митохондрии (МТХ). Нередко обнаруживались ядрышки с сегрегацией фибриллярного и гранулярного компонентов, в единичных случаях отмечали их фрагментацию и кольцевидность. Генетический материал в ядрах КМЦ ушка ПП чаще был представлен в виде эухроматина, который занимал центральное положение, в некоторых, напротив, преобладал гетерохроматин, расположенный преимущественно по периферии.

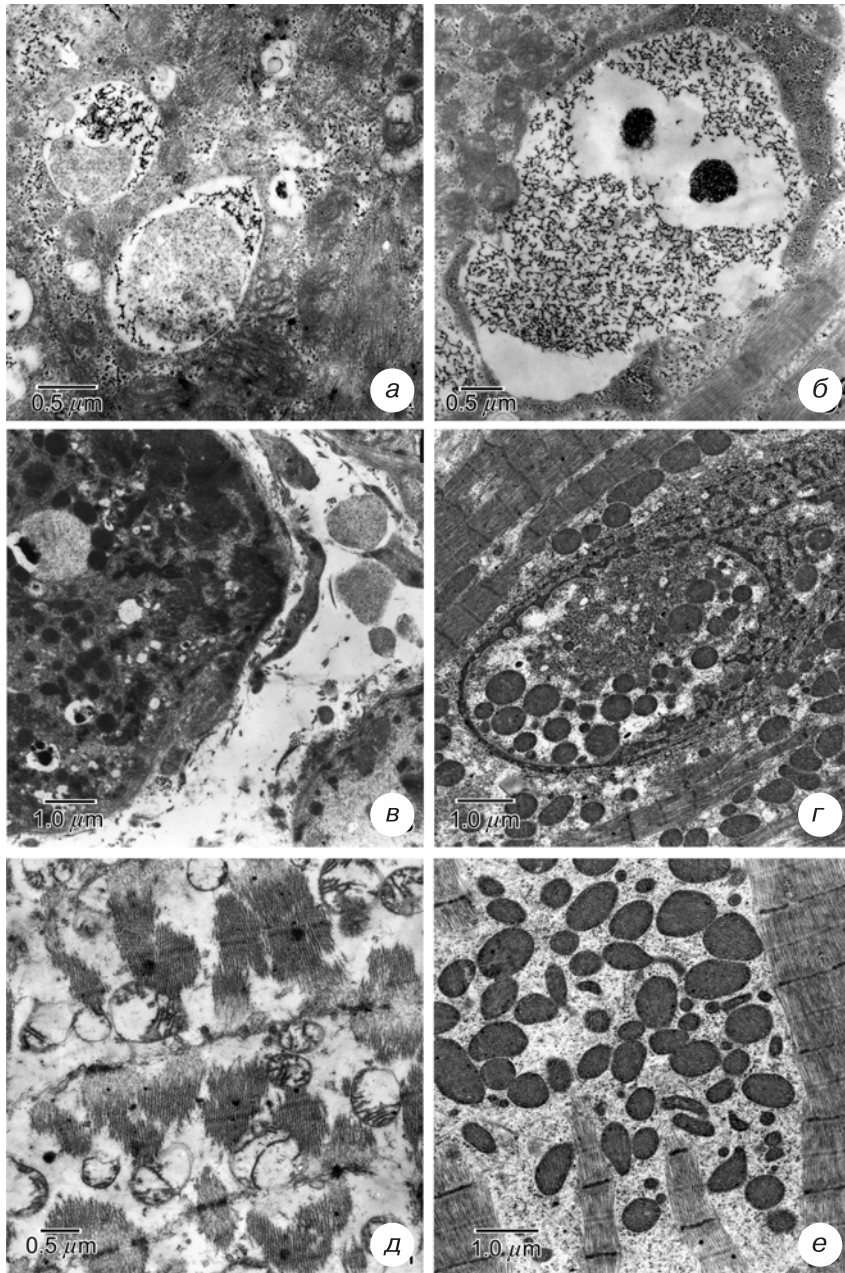
Перинуклеарные пространства почти всегда были расширены и содержали округлые гранулы гликогена в в-форме, зачастую образуя гигантские поля. Розетки б-формы гликогена в небольших количествах обнаруживались между миофибриллами (МФ), митохондриями и расширенными цистернами саркоплазматической сети. При этом между розетками определялась крошковидная зернистость, разрежающая гликогеновые поля. В местах таких скоплений обнаруживали хорошо выраженную развитую сеть гранулярного эндоплазматического ретикулума.

Кроме описанных изменений, обращает на себя внимание появление множественных вакуолей в КМЦ всех больных I группы и у 2 пациентов II группы. Вакуоли были округлой или овальной формы, размерами от 1 до 3,4 мкм в диаметре, различались по содержанию, чаще всего они находились под сарколеммой или в непосредственной близости от ядра. Они формировались из скоплений гранул гликогена, крошковидной зернистости, мембранных структур и зачастую были окружены двойной мембраной (рис. 1, а, б). Подобные структуры были обнаружены и в межклеточном пространстве (рис. 1, в).

Сократительный аппарат миокарда ушка ПП в обеих группах с ППС демонстрировал признаки регенераторно-пластической недостаточности: «таяние», мелкоочаговый и диффузный лизис МФ, нарушение нормальной ориентации МФ и отдельных миофиламентов в саркомерах, особенно вблизи вставочных дисков (рис. 1, д). В большей степени были лизированы I-полосы, в которых располагаются тонкие (актиновые) филаменты. При фрагментации МФ отмечались локальные просветления цитозоля, такой тип повреждения КМЦ описывается как внутриклеточный миоцитоллизис [9].

Признаками альтеративной недостаточности КМЦ, регистрируемых у всех больных с ППС, были контрактурные повреждения МФ I степени, являющиеся обратимыми: четко выраженные Z-линии, границы А- и I-дисков «размыты», миофибриллы умеренно уплотнены, нечетко определяются Н-зоны и М-линии. Реже отмечали контрактуры МФ II и III степеней. В этом случае наблюдали уплотнение МФ и частую периодическую поперечную исчерченность, образованную парными Z-полосами сокращения.

При исследовании энергетического аппарата КМЦ ушка ПП наблюдали скопление МТХ в окооядерной зоне с разной степенью деградации структур, зачастую образующих поля, занимающие обширную часть клетки. Подобные скопления в единичных случаях оказывались под ядерной оболочкой (рис. 1, з). В КМЦ ушка ПП у всех больных в I группе встречалась деструкция МТХ с редукцией крист (МТХ<sub>ПК</sub>) и просветлением митохондриального матрикса (рис. 1, д). Такие МТХ



*Рис. 1.* Ультраструктура миокарда ушка правого предсердия больных с приобретенными пороками сердца:

*a* — вакуоль с крошковидным содержимым и гранулами гликогена по периферии (контрастирование гликогена по Пери); *б* — гигантская вакуоль с гранулами гликогена, окруженная мембраной (реакция по Пери); *в* — выход вакуолей в межклеточное пространство с отслоением участков сарколеммы; *г* — КМЦ с МТХОДК, окруженные ядерной оболочкой; *д* — «таяние» МФ, деструкция МТХ; *е* — конденсированная конфигурация большинства МТХ в КМЦ больного с высоким значением фракции выброса

характеризовались ячеистой структурой крист и располагались в саркоплазме либо группами, плотно прижатые друг к другу, образуя межмитохондриальные контакты, либо поодиночке, располагаясь между компонентами сократительного аппарата, и отличаясь полиморфизмом.

У всех больных с ППС наблюдали МТХ как в конденсированной, так и ортодоксальной конфигурациях (МТХ<sub>КДК</sub> и МТХ<sub>ОДК</sub>). МТХ с расширенными интракристарными промежутками и пространством между наружной и внутренней мембраной и плотным матриксом соответствует конденсированной конфигурации этих органелл (рис. 1, е). У 2 больных во II группе наблюдали гигантские МТХ<sub>КДК</sub> размером до 4 саркомеров в длину.

При ультраструктурном исследовании системы гемомикроциркуляции миокарда в ушке ПП у всех больных с ППС встречали функционирующие и реже запустевающие капилляры (нефункционирующие), в которых отмечали утолщение базальной мембраны, складчатость люминальной поверхности эндотелиальных клеток и редукцию просвета капилляров. Цитоплазма эндотелиоцитов запустевающих капилляров уменьшена в объеме, содержит единичные митохондрии небольших размеров. В расширенных перикапиллярных пространствах наблюдали отдельные волокнистые структуры, напоминающие коллагеновые волокна.

Морфометрический анализ удельного объема (УО) ультраструктур КМЦ ушка ПП подтвердил предположение о редукции сократительного аппарата миокардиальных клеток у больных с ППС (табл. 1). Удельный объем МФ был достоверно ниже в КМЦ ушка ПП в I группе больных ( $p < 0,05$ ). По мере уменьшения УО МФ в КМЦ ушка ПП удельная доля всех митохондрий между группами пациентов не различалась, при этом отмечали достоверное увеличение ММО у больных в I группе ( $p < 0,05$ ). Однако при подсчете МТХ с конденсированной и ортодоксальной конфигурациями, отличающихся по функциональной активности, было установлено, что УО МТХ<sub>КДК</sub> был достоверно выше во II группе больных ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

**МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ УЛЬТРАСТРУКТУР  
КАРДИОМИОЦИТОВ УШКА ПП У БОЛЬНЫХ С ППС  
С РАЗНЫМИ ЗНАЧЕНИЯМИ ФВ ЛЖ,  $X \pm x$**

	<b>I группа (n = 6)</b>	<b>II группа (n = 7)</b>
УО миофибрилл, мкм <sup>3</sup> /мкм <sup>3</sup>	0,325±0,049*	0,415±0,078*
УО митохондрий, мкм <sup>3</sup> /мкм <sup>3</sup>	0,133±0,048	0,103±0,022
УО митохондрий КДК, мкм <sup>3</sup> /мкм <sup>3</sup>	0,025±0,016*	0,052±0,024*
УО митохондрий ОДК, мкм <sup>3</sup> /мкм <sup>3</sup>	0,080±0,056	0,034±0,019
УО митохондрий РК, мкм <sup>3</sup> /мкм <sup>3</sup>	0,028±0,034	0,017±0,030
Митохондриально-миофибрилярное отношение	0,408±0,126*	0,254±0,067*

\*  $p < 0,05$  — достоверность различий между группами.

В отдаленном послеоперационном периоде (до 1 года) у всех больных сократительная функция миокарда ЛЖ оставалась удовлетворительной. Клиническая характеристика больных через 1 год после оперативного лечения была следующей:

в I группе больных достоверно уменьшился КДИ ЛЖ ( $70,1 \pm 35,9$  мл/м<sup>2</sup>), увеличилась ФВ ЛЖ ( $54,0 \pm 6,4$  %) ( $p < 0,05$ ). У II группы пациентов отмечали достоверное уменьшение КДИ ЛЖ ( $48,5 \pm 34,6$  мл/м<sup>2</sup>), при высоких показателях ФВ ЛЖ ( $62,0 \pm 3,3$  %) ( $p < 0,05$ ).

Среди пациентов обеих групп было выявлено 3 случая, при которых объем полости ЛЖ не уменьшался, а, наоборот, увеличился через 1 год после оперативного лечения по сравнению с аналогичными показателями через 6 мес. после операции. При этом сократительная функция миокарда ЛЖ в 2 случаях не изменялась, оставаясь удовлетворительной при высоких значениях ФВ до операции, и в 1 случае уменьшалась при исходно низких значениях ФВ.

Морфометрические параметры КМЦ интраоперационной биопсии ушка ПП у больного с низким дооперационным значением ФВ — 40 % и дилатацией левых отделов сердца до КДИ 114,2 мл/м<sup>2</sup> были следующие: УО (мкм<sup>3</sup>/мкм<sup>3</sup>) миофибрилл — 0,375; УО митохондрий — 0,181, из них УО МТХ<sub>КДК</sub> — 0,034 (19 %); УО МТХ<sub>ОДК</sub> — 0,141 (78 %); УО МТХ<sub>РК</sub> — 0,006 (3 %) и ММО — 0,483. Через 6 мес. после оперативного лечения ФВ ЛЖ составила 55 %, КДИ — 66,3 мл/м<sup>2</sup>. В отдаленном послеоперационном периоде (до 1 года) ФВ уменьшилась до 46 %, увеличился КДИ ЛЖ до 77,5 мл/м<sup>2</sup>.

Морфометрические показатели КМЦ ушка ПП у больного с исходно высоким значением ФВ — 65 % и КДИ ЛЖ — 99,9 мл/м<sup>2</sup> были следующие: УО (мкм<sup>3</sup>/мкм<sup>3</sup>) миофибрилл — 0,381; УО митохондрий — 0,131, из них УО МТХ<sub>КДК</sub> — 0,075 (57 %); УО МТХ<sub>ОДК</sub> — 0,035 (27 %); УО МТХ<sub>РК</sub> — 0,021 (16 %) и ММО — 0,343. Через 6 мес. после оперативного лечения ФВ ЛЖ составила 65 %, КДИ — 63,6 мл/м<sup>2</sup>. В отдаленном послеоперационном периоде (до 1 года) ФВ оставалась высокой — 63 %, увеличился КДИ ЛЖ до 68,8 мл/м<sup>2</sup>.

В обоих случаях у больных с ППС определялась ИБС. У таких пациентов в КМЦ ушка ПП были обнаружены вакуоли, окруженные мембраной, содержащие гранулы гликогена или зернистое содержимое.

**Обсуждение полученных результатов.** Ультраструктурные повреждения ядерного материала КМЦ ушка ПП у всех больных имели разную степень выраженности от незначительных с сегрегацией фибриллярного и гранулярного компонентов ядрышек, что представляло собой наиболее ранние этапы их изменений, до выраженных нарушений процессов транскрипции и процессинга рРНК в отдельных клетках с фрагментацией и кольцевидностью ядрышек [9]. Явление так называемого ядерного фагоцитоза, при котором происходила инвагинация или выпячивание ядерной оболочки с захватом МТХ, имело место в обеих группах больных, причем степень выраженности явно зависела от энергетического состояния КМЦ. В единичных случаях наблюдали проникновение МТХ в ядро КМЦ ушка ПП у 2 больных из I группы, причем МТХ относились к ортодоксальной конфигурации, такие пациенты отличались высоким содержанием в саркоплазме МТХ<sub>ОДК</sub> — 0,141 и 0,150 мкм<sup>3</sup>/мкм<sup>3</sup>. Возможно, процесс проникновения МТХ в ядро КМЦ связан с апоптотической гибелью клетки [7].

Накопление гранул гликогена, вероятнее всего, связано с протеканием хронической гипоксии в миокарде ушка ПП у больных с ППС [2]. При этом у больных с высоким значением ФВ ЛЖ наблюдалось повышение интенсивности аэробных превращений за счет увеличения числа и размеров МТХ<sub>КДК</sub>, обнаруженных нами в КМЦ биопсии ушка ПП, взятой во время операции. Конденсированная конфигурация

МТХ соответствует состоянию активной выработки АТФ [1]. Затем функциональная активность МТХ, по-видимому, снижается с увеличением удельной доли МТХ<sub>ОДК</sub> и последующей их деструкцией, что наблюдалось у больных с низким значением ФВ ЛЖ и было описано на примере больного с неблагоприятными отдаленными результатами оперативного лечения. Ортодоксальная конфигурация характеризуется не расширенными интракристарными и межмембранными промежутками и умеренно плотным матриксом, такие МТХ отличаются сниженной продукцией АТФ [1].

Обнаруженные в саркоплазме КМЦ ушка ПП вакуоли с зернистым содержанием, вероятно, являются результатом оксирадикального стресса, при котором происходит образование модифицированных белков [6].

Подобные процессы вакуолизации описывались на ультраструктурном, клеточном и тканевом уровнях в КМЦ больных с посттрансплантационной кардиомиопатией пересаженного сердца, аритмогенной дисплазией правого желудочка и при постинфарктной дилатационной кардиомиопатии [5, 13, 16].

Таким образом, наличие признаков «фоновой» регенераторно-пластической и альтернативной недостаточности КМЦ ушка ПП у больных с низким дооперационным значением ФВ ЛЖ отражалось в снижении УО МФ с повышением ММО, при снижении удельной доли МТХ<sub>КДК</sub> и повышении МТХ<sub>ОДК</sub>. При этом, учитывая клинические случаи, можно сделать предварительное заключение, что морфометрическими критериями прогрессирования сердечной недостаточности у больных с ППС являются повышение УО МТХ<sub>ОДК</sub> (>0,140), ММО (>0,450) и наличие вакуолизации КМЦ ушка ПП, что соответствует их систолической дисфункции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Авцын А. П., Шахламов В. А.* Ультраструктурные основы патологии клетки. — М.: Медицина, 1979.
2. Биохимия для врача / Под ред. А. Ш. Бышевского, О. А. Терсенова. — Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994.
3. *Гайер Г.* Электронная гистохимия. — М.: Мир, 1974.
4. *Гузол А. А., Кондратьев Б. Ю.* Практическая морфометрия органов и тканей. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 1988.
5. *Дземешкевич С. Л., Ципленкова В. Г., Самко А. Н.* и др. Гистологическая и ультраструктурная характеристика миокарда реципиентов через 7–14 лет после ортотопической трансплантации сердца (по данным эндомиокардиальной биопсии) // Архив патологии. 2004. № 3. С. 31–33.
6. *Дубинина Е. Е., Пустыгина А. В.* Свободнорадикальные процессы при старении, нейродегенеративных заболеваниях и других патологических состояниях // Биомедицинская химия. 2007. Т. 53. Вып. 4. С. 351–372.
7. *Зоров Д. Б., Исаев Н. К., Плотников Е. Ю.* и др. Митохондрия как многоликий Янус // Биохимия. 2007. Т. 72. Вып. 10. С. 1371–1384.
8. *Кузнецов Г. Э.* Клинико-морфологические параллели ремоделирования левого желудочка при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. 2003. № 12. С. 19–22.
9. *Непомнящих Л. М.* Регенераторно-пластическая недостаточность сердца: молекулярно-биологические механизмы и морфологические основы // Архив патологии. 2007. № 3. С. 3–12.