

Лискова Ю. В., Саликова С. П.

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНОЙ РЕОРГАНИЗАЦИИ МИОКАРДА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В АСПЕКТЕ ОЦЕНКИ РЕПАРАТИВНОГО КАРДИОМИОГЕНЕЗА

*Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (заведующий — проф. А. А. Стадников)
Оренбургской государственной медицинской академии, Оренбург, e-mail: 968646@bk.ru*

В последние годы доказана роль ремоделирования сердца в развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2, 3, 6, 9]. Показано, что в основе ремоделирования миокарда лежит комплекс базисных процессов (гипертрофия, некроз, апоптоз, нарушение ультраструктуры кардиомиоцитов и немышечных клеток), определяющих тканевой гомеостаз [4, 5, 7, 8]. Однако молекулярные и генетические звенья структурных изменений в сердечной мышечной ткани при ХСН в аспекте репаративного кардиомиогенеза до конца не определены. Все это делает актуальным дальнейшее изучение структурной реорганизации миокарда при ХСН в условиях эксперимента, что явилось целью исследования.

Исследование проводилось на крысах линии Wistar обоего пола массой 180–230 г ($n = 30$). Экспериментальную хроническую сердечную недостаточность (ЭХСН) моделировали путем подкожного введения животному в течение 14 суток 0,1 мл 1 % раствора мезатона с последующим плаванием до глубокого утомления [1]. По окончании опыта экспериментальных животных подвергали эвтаназии путем декапитации под эфирным рауш-наркозом. Полученный материал (миокард левого желудочка крыс) был подвергнут однотипной гистологической обработке на светооптическом и электронно-микроскопическом уровнях.

Оценка эффективности модели проводилась сразу после эксперимента и через 14 суток пребывания животных в стандартных условиях после моделирования ХСН по клиническим и морфологическим данным.

При морфометрическом анализе миокарда экспериментальных крыс было установлено уменьшение относительной плотности кардиомиоцитов на 5 % ($78,41 \pm 3,80$ об.% против $83,32 \pm 2,1$ об.% в контроле) и увеличение межклеточного вещества $14,57 \pm 0,51$ об.%, что в 2 раза превышает показатели контрольных животных. Подобная тенденция сохранялась и через 14 суток после окончания моделирования сердечной недостаточности.

При изучении гистологических препаратов миокарда левого желудочка на светооптическом уровне у крыс, выведенных из эксперимента на 14-е сутки моделирования ХСН, обнаруживались участки с признаками дистрофии, пересокращения и выраженного повреждения кардиомиоцитов (КМЦ). В подобных КМЦ регистрировались пикнотически измененные ядра, парануклеарный отек, контрактурное повреждение миофибрилл и локальная деструкция саркоплазмы. В таких зонах отмечались значительное разрыхление и отек соединительной ткани.

В ходе исследования выявлены выраженные ультраструктурные изменения КМЦ. Обнаруживались клетки с гипертрофированными, функционально актив-

ными ядрами, содержащими 1–2 ядрышка. В таких сердечных миоцитах раньше других ультраструктур повреждались митохондрии. Наиболее часто наблюдалось их набухание, сопровождающееся увеличением размеров, уменьшением электронной плотности матрикса и дезорганизацией крист.

При этом отмечались разрушение наружной и внутренней мембран митохондрий, образование вакуолей. В некоторых КМЦ обнаруживались митохондрии различных размеров и конфигурации (гантелеобразные, в виде полумесяца) с плотно упакованными кристами. Нередко такие митохондрии содержали осмиофильные аморфные тельца, вероятно, представляющие собой гранулы солей кальция или неорганического фосфата.

Вслед за описанными выше нарушениями субклеточной организации митохондрий в КМЦ наблюдались изменения структуры миофибрилл. Деструктивные изменения сократительных элементов, так же как и энергетических, были неоднородными, и в отдельных миокардиальных клетках имели свои особенности. В некоторых сердечных миоцитах миофибриллы находились в состоянии неравномерного сокращения, в них наблюдались пересокращенные участки. Протофибриллы в таких зонах были дезорганизованы. В ряде случаев в пересокращенных миофибриллах отмечалось образование очаговых контрактур. В несокращенных участках некоторых КМЦ обнаруживались дисконкомплексация и фрагментация миофибрилл по отдельным саркомерам.

Значительные изменения претерпевала сарколема. Происходило существенное увеличение площади поверхности сердечных миоцитов за счет образования множества кавеол, представляющих собой инвагинации плазмолеммы. В ряде случаев выпячивание поверхности КМЦ достигали значительных размеров, что может расцениваться как признак апоптоза. В некоторых КМЦ выявлялись участки локального разрушения цитолеммы.

В КМЦ постоянно отмечались многочисленные плотные осмиофильные тельца, напоминающие миелиновую оболочку нервного волокна, которые, вероятно, представляют собой слоистые образования с включением в них гранул гликогена или неидентифицируемых структур цитоплазмы. Миелиноподобные тельца локализовались в подсарколеммальных пространствах, в вакуолях у вставочных дисков, в межмышечных пространствах вокруг капилляров. В отдельных КМЦ регистрировались аутофагосомы, вторичные лизосомы, липосомы.

В миокарде крыс с ЭХСН отмечался выраженный отек интерстициальных структур миокарда. Существенной внутриклеточной реорганизации подвергались фибробласты и фибробластоподобные клетки. В них выявлялись резко расширенные каналцы эндоплазматического ретикулаума, участки секвестрированной цитоплазмы.

Установлены значительные изменения сосудов микроциркуляторного русла, в которых выявлен сладж эритроцитов. Отмечается гетероморфизм эндотелиальных клеток капилляров. Часть эндотелиоцитов имела плотный цитоплазматический матрикс, другие — просветленную цитоплазму, третьи были вакуолизированы. На апикальной поверхности клеток имелось множество микроворсинок. Во всех случаях в эндотелиоцитах регистрировались пиноцитозные пузырьки,

свободные рибосомы, расширенные каналцы эндоплазматического ретикулула, что может свидетельствовать об усилении транскапиллярного обмена.

В миокарде левого желудочка экспериментальных крыс, наблюдавшихся в течение 14 суток после моделирования ХСН, сохранялись участки с признаками дистрофии, пересокращения и повреждения КМЦ. Необходимо отметить, что по сравнению с миокардом животных, сразу выведенных из опыта после моделирования ХСН, регистрировались менее выраженные патологические изменения: уменьшение парануклеарного отека КМЦ, контрактурное повреждение миофибрилл и локальной деструкции саркоплазмы, зон разрыхления и отека соединительной ткани, а также стенки сосудов. Все это позволяет предположить включение адаптивных механизмов в миокарде, направленных на поддержание структурного тканевого гомеостаза.

Таким образом, ЭХСН сопровождается существенными структурно-функциональными изменениями клеточных элементов миокарда, паренхиматозно-стромальных взаимоотношений, сосудов микроциркуляторного русла, что приводит к лимитированию компенсаторных и приспособительных реакций сердечной мышцы и развитию гемодинамических нарушений.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 11-04-97000 р_поволжье_a).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Инчина В. И., Столярова В. В., Гарькин Г. Г., Тюряхина Н. А.* Состояние миокарда в модельной ситуации активации гипертензивных механизмов // Тез. докл. 2-го Российского конгр. по патофизиологии. М., 2000.
2. *Саликова С. П., Стадников А. А., Семагин А. П.* Морфологические аспекты ремоделирования сердца при хронической сердечной недостаточности // Морфология. 2002. Т. 122. № 5. С. 60–62.
3. *Cohn J. N., Ferrari R., Sharpe N.* Cardiac remodeling — Concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiovascular remodeling // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. V. 35. P. 569–582.
4. *Chen Q. M., Tu V. C.* Apoptosis and heart failure: mechanisms and therapeutic implications // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2002. V. 2. P. 43–57.
5. *Frey N., Olson E. N.* Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly // *Annu. Rev. Physiol.* 2003. V. 65. P. 45–79.
6. *Graham H. K., Horn M., Trafford A. W.* Extracellular matrix profiles in the progression to heart failure. European Young Physiologists Symposium Keynote Lecture — Bratislava 2007 // *Acta Physiol.* 2008. V. 194. P. 3–21.
7. *Javadov S., Karmazyn M.* Mitochondrial permeability transition pore opening as an endpoint to initiate cell death and as a putative target for cardioprotection // *Cell Physiol. Biochem.* 2007. V. 20. P. 1–22.
8. *Machackova J., Barta J., Dhalla N. S.* Myofibrillar remodelling in cardiac hypertrophy, heart failure and cardiomyopathies // *Can. J. Cardiol.* 2006. V. 22. P. 953–968.
9. *Naranjan S., Harjot K., Saini-Chohan D. et al.* Subcellular remodelling may induce cardiac dysfunction in congestive heart failure // *Cardiovascular Research.* 2009. V. 81. P. 429–438.