

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МИОКАРДА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИЗОПРОТЕРЕНОЛ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ИШЕМИИ

Новаковская С.А.

*Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси
Минск, Беларусь*

Установлены морфологические критерии ремоделирования сердца и его микроциркуляторного русла у крыс после 14-суточной ишемии, индуцированной изопротеренолом.

Ключевые слова: миокард, кардиомиоцит, сосуды микроциркуляторного русла, ишемия, фиброз.

ULTRASTRUCTURAL ORGANIZATION OF THE MYOCARDIUM IN EXPERIMENTAL ISOPROTERENOL-INDUCED ISCHEMIA

Novakovskaya S.A.

*Institute of Physiology National Academy of Sciences
Minsk, Belarus*

Morphological criteria for remodeling of the heart and its microvasculature in rats after 14-day ischemia induced by isoproterenol were established.

Keywords: myocardium, cardiomyocyte, microvasculature vessels, ischemia, fibrosis.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – заболевание, обусловленное недостаточным кровоснабжением миокарда, несоответствием между величиной коронарного кровотока и потребностями сердечной мышцы в кислороде. По данным Всемирной организации здравоохранения ИБС является ведущей причиной заболеваемости и смертности как в экономически развитых, так и в развивающихся странах и составляет 1/3 всех смертей у лиц старше 35 лет [1]. В Российской Федерации, согласно данным за 2016 год, ИБС в структуре общей смертности трудоспособного населения составила 13,6% (у мужчин – 15,4%, у женщин – 6,8%) [2]. У большинства пациентов выявляется сочетанная патология сердечно-сосудистых заболеваний. Различные формы ИБС в сочетании с артериальной гипертензией выявлены у 76% мужчин и 84% женщин [3].

Основным патогенетическим механизмом развития ИБС является сужение коронарных артерий вследствие их атеросклеротического поражения, коронаростазма, коронаротромбоза. К факторам риска, способствующим прогрессированию ИБС, относят артериальную гипертензию, повышение уровня холестерина в крови, сахарный диабет, ожирение, стресс, наследственную предрасположенность. Различают органическую и динамическую обструкцию коронарных артерий, которая является основным

патогенетическим механизмом формирования ИБС. Органическая обструкция обусловлена атеросклерозом, в результате которого стенки артерий инфильтрированы атерогенными липопротеидами, сосудистые просветы стенозированы за счет формирования атеросклеротических бляшек. Динамическая обструкция обусловлена коронарospазмом и формируется на фоне атеросклеротически измененных коронарных артерий. Сужение просвета сосудов до 50% протекает бессимптомно, а стеноз артерий до 70% и более приводит к развитию стенокардии напряжения. ИБС может протекать остро и проявляться нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда. Чаще ИБС принимает хроническое течение и проявляется стабильной стенокардией напряжения. Первое проявление заболевания может заканчиваться внезапной сердечной смертью, причиной которой являются нарушения сердечного ритма.

В развитии ишемии миокарда важную роль играет эндотелиальная дисфункция, в основе формирования которой лежат метаболические нарушения, приводящие к изменению регуляции коронарного кровотока. При ИБС отмечается преобладание продукции эндотелиальных факторов, обладающих прокоагулянтным и проагрегантным действием. В прогрессировании ишемии миокарда особое место занимает тромбоцитарно-сосудистый гемостаз. Адгезия тромбоцитов к поврежденному эндотелию, выделение вазоактивных веществ способствуют образованию пристеночных тромбов и реологической окклюзии коронарных сосудов, развитию ишемии и некроза миокарда [4].

Ишемия миокарда сопровождается ремоделированием сердца, при котором отмечается увеличение зоны поврежденного миокарда, возрастание объема левого желудочка, что приводит к функциональным нарушениям и развитию сердечной недостаточности.

В целях изучения клеточных механизмов патогенеза прогрессирующей сердечной недостаточности при ишемии миокарда была поставлена задача – на ультраструктурном уровне изучить характер и последовательность развития патоморфологических процессов в миокарде на ранних стадиях его ишемического поражения.

Материалы и методы исследований. Работа выполнялась на лабораторных крысах линии Вистар. Объектом исследования являлся миокард левого желудочка сердца. Для создания модели ишемического поражения миокарда и развития сердечной недостаточности ишемического генеза экспериментальным животным вводился β -адреномиметик изопротеренол подкожно в дозе 80 мг/кг двукратно с интервалом 24 часа. Состояние миокарда оценивалось через 14 суток после развития ишемии.

В работе использован электронно-микроскопический метод исследования. Кусочки ткани миокарда левого желудочка фиксировали в растворе, состоящем из 3%-ного глутарового альдегида и 1%-ного параформа, после чего материал измельчали и обрабатывали 2%-ным раствором

четыреокси осмия. После промывания 0,1 М фосфатным буфером материал обезвоживали в спиртах возрастающей крепости и заключали в аралдит по общепринятой методике [5]. Срезы готовили на ультратоме марки РТРС PowerTome (RMC Bockeler, США), контрастировали цитратом свинца и просматривали в электронном микроскопе JEM-100В (Jeol, Япония).

Результаты. Исследование биоптатов миокарда на ультраструктурном уровне выявило в сердечной мышце деструктивные изменения, затрагивающие внутриклеточные компоненты кардиомиоцитов (КМЦ), интерстиций и сосуды микроциркуляторного русла сердца. В сердечных миоцитах отмечается выраженное изменение архитектоники миофибрилл, вызванное нарушением их сократимости. Часть структурных компонентов сократительного аппарата КМЦ находится в состоянии пересокращения, мышечные волокна утолщены, Z-линии, граничащие с саркомерами, расширены и имеют извилистый ход. Остальные миофибриллы подвергаются истончению и разволокнению, часть из которых, вследствие перерастяжения, фрагментируется. Выявляются скопления миофибрилярных пучков, имеющих разнонаправленный ход (феномен «disarray»). Ядра КМЦ имеют вытянутую форму с многочисленными глубокими инвагинациями кариолеммы (рис. 1а). Ядерный хроматин находится в деконденсированном состоянии, отмечаются единичные вкрапления гетерохроматина. Ядрышки не определяются вследствие их разрыхления, что наблюдается при торможении ядрышковой транскрипции при энергетическом дефиците клетки. Часть ядер сердечных миоцитов подвергаются фрагментации с образованием разобщенных частей (рис. 1б). Отмечается просветление и расширение перинуклеарных пространств КМЦ вследствие их отека и литического распада примыкающих к ядерной оболочке органелл.

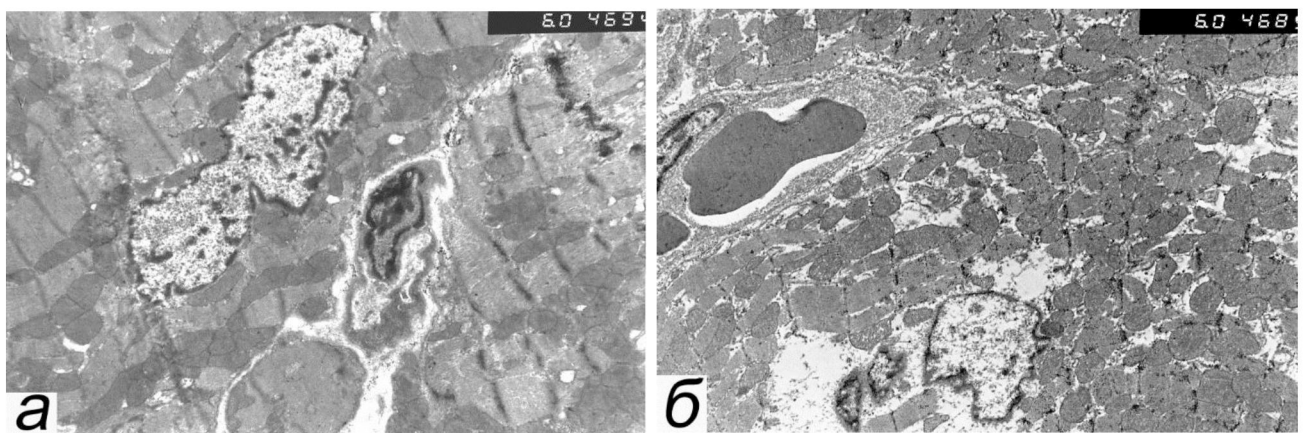


Рис. 1 – Ультраструктурная организация кардиомиоцита через 14 суток после моделирования изопроterenол-индуцированной ишемии. Ядро с просветленной кариоплазмой и множественными инвагинациями кариолеммы (а); фрагментация ядра, расширение перинуклеарных пространств (б). Увеличение микроскопа: 6000 (а, б).

Между утолщенными миофибриллами, находящимися в состоянии пересокращения, выявляются многочисленные очаги отечных электронноплотных митохондрий, среди которых встречаются измененные органеллы с частично поврежденным матриксом. Отдельные митохондрии содержат полностью лизированные кристы и имеют вид вакуолей, заполненных бесструктурной субстанцией. Характерно подсарколеммальное расположение органелл с выпячиванием сарколеммы КМЦ. На некоторых участках КМЦ, между миофибриллами, выявляются очаги слияния поврежденных митохондрий, которые трансформируются в гигантские лизосомы, появление которых указывает на активно протекающие в клетках миокарда литические процессы и развитие митохондриальной дисфункции (рис. 2а). Отмечается расширение цистерн и трубочек гранулярного и агранулярного саркоплазматического ретикулума КМЦ, что свидетельствует о нарушении внутриклеточного транспорта метаболизируемых веществ, которые накапливаются в мембранных компонентах сети.

Деструктивные процессы в миокарде сопровождаются расширением его интерстициального пространства за счет отека, разрастания коллагенового матрикса и прогрессирования интерстициального фиброза. В интерстиции миокарда выявляются обширные поля неоформленной соединительной ткани, представленной разросшимися разнонаправленными пучками коллагеновых волокон, среди которых определяются функционально активные фибробласты и соединительнотканые клетки, синтезирующие компоненты межклеточного вещества (рис. 2б).

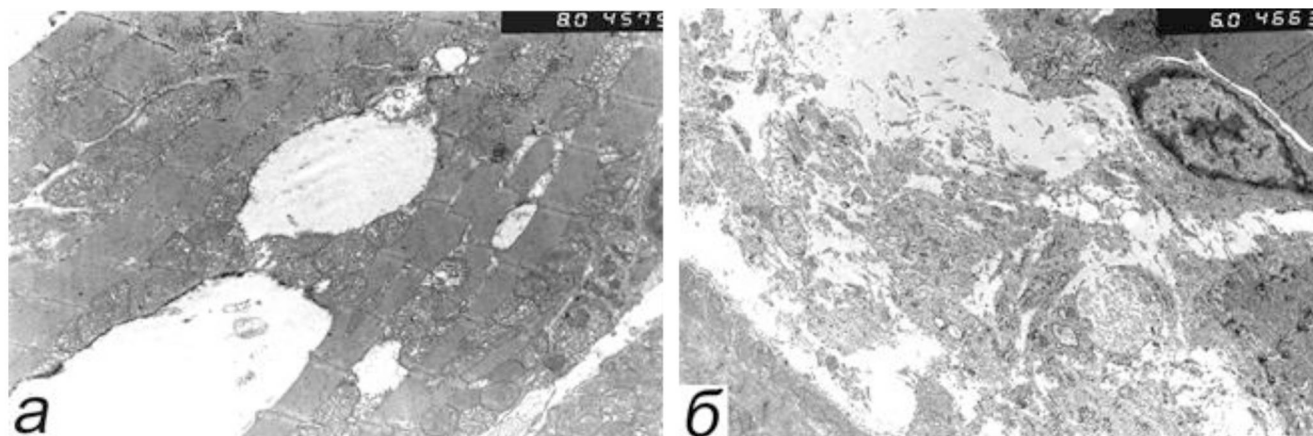


Рис. 2 – Ультраструктурная организация кардиомиоцита и интерстициального пространства миокарда через 14 суток после моделирования изопротеренол-индуцированной ишемии. Гигантские лизосомы в толще митохондриальных скоплений (а); разрастание коллагеновых волокон в интерстиции миокарда (б). Увеличение микроскопа: 8000 (а), 6000 (б).

Сосуды микроциркуляторного русла миокарда полнокровны, стенки артериол и капилляров на большем протяжении истончены, эндотелиальные клетки гипертрофированы, их ядра занимают большую часть просвета сосуда.

На люминальной поверхности эндотелиоцитов выявляются многочисленные выросты цитоплазматических отростков, многие из которых подвергаются клазматозу, образуя «бреши» в плазмолемме. Некоторые сосуды в результате протекающих деструктивных процессов полностью разрушаются и эритроцитарные массы выходят в интерстициальное пространство, являясь причиной формирования интракардиальных гематом.

Заключение. На 14 сутки после моделирования ишемии миокарда в сердечной мышце развиваются структурные изменения, сопровождающиеся контрактурными повреждениями КМЦ и деформированием мышечных волокон, что приводит к нарушению сердечного ритма и проводимости. Разнонаправленный ход миофибрилл сердечных миоцитов, их разволокнение, истончение и разрушение, фрагментация ядер, очаги миоцитолита, расширение и коллагенизация перинуклеарных пространств и интерстиция миокарда являются основными ультраструктурными признаками повреждения сердечной мышцы. Мишенью повреждающего действия ишемического фактора являются митохондрии КМЦ, которые представлены отечными электронноплотными органеллами с частично, или полностью поврежденным матриксом. Очаговая деструкция митохондрий и формирование гигантских лизосом свидетельствует о протекании в КМЦ процессов аутофагии, в основе развития которых лежит вторичная митохондриальная недостаточность гипоксического генеза.

Ремоделирование сосудов микроциркуляторного русла миокарда, их спазмирование и разрушение вследствие повреждения эндотелиальной выстилки, формирование интракардиальных тромбов свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции и прогрессировании ишемии миокарда.

Литература

1. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P. et al. Cardiovascular disease in Europe: Epidemiological update 2016 // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, N 42. – P. 3232-3245. Doi:10.1093/eurheartj/ehw334.
2. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М. и др. *Здравоохранение в России. 2017 // Федеральная служба государственной статистики 2017.*
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 73-80.
4. Barale C., Russo I. Influence of Cardiometabolic Risk Factors on Platelet Function // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 21, N 2. – P. 623. Doi:10.3390/ijms21020623.
5. Боголепов Н.Н. *Методы электронно-микроскопического исследования мозга* – М., 1976. – 71 с.