

ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Г.Н. Окунева, Е.Н. Левичева, И.Ю. Логинова, А.М. Чернявский, А.М. Волков, В.А. Трунова*, В.В. Зверева*

ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росздрава»

* Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск

Исследовано 45 проб аутопсий миокарда из левых (левые желудочки – ЛЖ и предсердие – ЛП) и правых (правые желудочки – ПЖ и предсердие – ПП) отделов сердца у больных ИБС. В качестве контроля исследовали 15 аутопсий миокарда здоровых лиц, погибших в автокатастрофах. Методом рентгеновской флуоресценции с использованием синхротронного излучения (РФА СИ) в исследуемых участках определялось содержание минеральных элементов (МЭ): К, Са, Cr, Mn, Cu. В результате проведенных исследований выявлены следующие закономерности: 1) изменения в элементном составе при инфаркте миокарда (ИМ) ЛЖ у больных ИБС происходят во всех отделах сердца, но более выражены в левых; 2) наибольшая концентрация Са и Cu отмечена в первые часы ИМ; 3) на стадиях коагуляционного некроза, заживления и рубцевания после ИМ содержание МЭ постепенно снижалось во всех отделах, оставаясь выше нормы; 4) после заживления ИМ на стадии существования рубца (от полугода до 10 лет) в рубцовой зоне отмечены небольшие колебания концентраций МЭ, что свидетельствует о продолжающихся в рубце обменных процессах.

Согласно современным представлениям, в сердечной мышце больных ИБС, перенесших ИМ, наблюдается значительный дисбаланс МЭ [3, 6, 9, 10]. Распределение МЭ в ишемически поврежденном миокарде важно, так как их баланс или дисбаланс может направить процессы в ишемизированном миокарде либо в сторону гибели кардиомиоцитов, либо в сторону восстановления их жизнеспособности [3, 7, 9, 10]. Анализ МЭ в миокарде больных ИБС показал, что содержание МЭ в ЛЖ неоднозначно: содержание Se и K по сравнению с нормой снижено; Mn, Fe, Co, Br – умеренно повышено; Zn и Ni – резко повышено [11].

Однако многие вопросы остаются нерешенными. Согласно морфологическим исследованиям, полная ишемия миокарда в течение коротких промежутков времени вызывает некротизацию субэндокардиального миокарда. Для того чтобы ИМ развился окончательно, требуется несколько часов, т.е. развитие ИМ в ишемизированном участке происходит постепенно [1].

Морфологические исследования ишемии миокарда позволяют выделить контрактурные повреждения, внутриклеточный миоцитоллизис, глыбчатый распад миофибрилл [8]. По данным гистохимических исследований, в ишемизиро-

ванном миокарде наблюдается и запрограммированная смерть миоцитов, т.е. апоптоз [13]. Существует мнение, что в условиях экспериментального ИМ ЛЖ изменения морфологии и структуры происходит не только в ЛЖ, но и в других отделах сердца, т.е. рассматривается идея, что в ответ на «локальное» повреждение сердце реагирует как единый орган [12]. Для того чтобы проверить эту гипотезу, нами было проведено исследование содержания МЭ в правых и левых отделах сердца в зависимости от сроков после ИМ в ЛЖ.

Цель исследования заключалась в изучении содержания МЭ в миокарде всех отделов сердца в зависимости от морфологической стадии ИМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследовано 45 проб аутопсий миокарда больных ИБС (средний возраст – $51 \pm 8,9$ года), погибших в разные сроки после перенесенного инфаркта миокарда ЛЖ. Забор миокарда производился из правого желудочка, правого предсердия, левого желудочка и левого предсердия. В качестве контроля исследовано 15 проб биопсии миокарда практически здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии, погибших в

результате дорожно-транспортных происшествий (средний возраст погибших – $43 \pm 7,3$ года).

Методом РФА-СИ на станции элементного анализа в Сибирском центре синхротронного излучения Института ядерной физики СО РАН на установке ВЭПП-3 исследовано содержание в миокарде следующих химических элементов: К, Са, Сг, Мп, Си [11, 17]. Из полученных проб биопсии миокарда проведено 720 анализов содержания элементов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было установлено, что изменения в содержании большинства МЭ при ишемическом повреждении миокарда ЛЖ у больных ИБС происходят во всех отделах сердца (табл. 1).

Согласно морфологической классификации, существуют 4 стадии ИМ в зависимости от времени начала повреждения [1]. Первая стадия – острая ишемия миокарда, или донекротическая – длится от начала повреждения до 4 ч. Примерно через 4 ч наступает II стадия – ста-

дия некроза, которая длится до двух суток. Спустя 72 ч наступает стадия заживления (III стадия). Признаки IV стадии – рубцевания – начинают формироваться уже через 7 суток после ИМ. Через 2 нед. процесс рубцевания все еще продолжает развиваться.

Хотелось бы остановиться на особенностях изменения содержания некоторых МЭ в зависимости от стадии ИМ ЛЖ.

Известно, что для рубцевания инфарктной зоны необходима соединительная ткань. Соединительная ткань сердечной мышцы нуждается в Си для предотвращения аневризм и обеспечения роста прочной соединительной ткани, устойчивой к разрывам. Медь необходима и для окислительно-восстановительных процессов в организме, так как при ограничении содержания Си теряется церулоплазмин – жизненно важный антиоксидант [7]. У больных ИБС, не перенесших ИМ, содержание Си в ЛЖ близко к норме (табл. 1). Однако в острый период ИМ ЛЖ (I стадия) зафиксировано наиболее высокое содержание Си именно в ЛЖ (в 1,6 раза выше нормы), что может свидетельствовать о том, что организм таким образом пытается бороться с образованием постинфарктной аневризмы.

В правых отделах концентрация Си также повышена, но значительно в меньшей степени, чем в ЛЖ. Однако по мере заживления миокарда ЛЖ после перенесенного ИМ содержание Си в правых отделах и в ЛЖ снижается и к IV стадии практически нормализуется.

Особо хочется отметить противоположные по сравнению с другими отделами сердца закономерности изменения содержания Си в ЛП. В стадии острой ишемии (I стадия) содержание Си по сравнению с другими отделами сердца и с нормой было пониженным, а к IV стадии, наоборот, повысилось по сравнению с нормой в 1,5 раза.

Интересная динамика наблюдается и в изменении концентрации Сг. Известно, что снижение концентрации Сг характеризуется снижением толерантности к глюкозе, повышением концентрации инсулина в крови [10]. Доказана биологическая роль Сг и в процессах регенерации [7]. Уже исходно содержание Сг в ЛЖ у больных ИБС, не имевших ИМ, существенно превышает содержание Сг в ЛЖ у здоровых лиц (почти в 2 раза выше нормы). В период острого ИМ (I стадия) содержание Сг в правых отделах сердца и в ЛП повышается по сравнению с нормой в 1,5–2 раза, а в ЛЖ остается близким к норме, но в 2 раза ниже той концентра-

Таблица 1

Содержание МЭ в миокарде правых и левых отделов сердца у больных ИБС в зависимости от стадии ИМ, мкг/г

Отделы сердца	Стадия ИМ	Са	Мп	К	Си	Сг
ЛЖ при ИБС	без ИМ	1397	2,5	735	9,5	0,8
	I	1400	3,2	510	14,3	0,39
ЛЖ	II	1200	2,6	720	6,7	0,17
	III	3196	10,2	2053	10,1	1,19
	IV	1112	4,5	1796	7,7	0,56
	норма	350	2,3	3759	8,9	0,37
ЛП	I	960	2,7	210	5,7	0,38
	II	1400	1,9	310	6,6	0,08
	III	1092	1,9	1638	7,2	0,51
	IV	1397	3,2	999	10,5	0,12
	норма	287	1,7	4768	6,8	0,27
ПЖ	I	1400	5,0	850	10,6	0,52
	II	940	1,6	520	8,9	0,17
	III	1587	4,6	1731	7,5	0,19
	IV	1021	3,9	915	7,4	0,56
	норма	265	1,9	3548	7,5	0,25
ПП	I	1500	3,2	780	8,0	0,44
	II	1000	2,5	4501	5,8	0,27
	III	1143	2,7	1481	5,5	0,72
	IV	1149	1,6	1338	6,9	0,60
	норма	257	1,7	3918	7,4	0,23

ции, которая отмечена в миокарде больных ИБС, не имевших ИМ. К III–IV стадиям ИМ концентрация Cr повышается во всех отделах, превышая норму на 100–200%.

Интересные закономерности отмечены и в изменении содержания Mn в ЛЖ в зависимости от стадии ИМ. Известно, что Mn, являясь важным антиоксидантом, необходим для выработки пероксид-дисмутазы, защищающей клетки от повреждающего действия свободных радикалов [7]. Вероятно, поэтому повышение концентрации Mn происходит не сразу, а ко 2–7-м сут. после начала ишемического повреждения тканей (III–IV стадии). Наибольшее содержание Mn отмечено в ЛЖ, а наименьшее – в ЛП в III стадии ИМ.

Обращает на себя внимание высокая исходная концентрация Ca в ЛЖ у больных ИБС, не имевших ИМ (в 3–4 раза выше нормы) (табл. 1). У больных ИБС, перенесших ИМ, отмечается следующая картина распределения Ca по отделам сердца. Независимо от стадии ИМ содержание Ca по правым отделам существенной динамики не имеет, чего нельзя сказать о левых отделах. В период острой ишемии, на I стадии ИМ, у больных ИБС содержание Ca существенно различается между левыми отделами – наиболее высокое в ЛЖ и сниженное в ЛП. По мере развития ИМ содержание Ca в левых отделах выравнивается за счет перераспределения элемента между ЛЖ и ЛП, а к IV стадии ИМ выравнивается и с правыми отделами, оставаясь, однако, существенно выше нормы.

Содержание K у больных ИБС, не имевших ИМ, уже значительно ниже нормы (почти в 7 раз) [9] (табл. 1). Главная роль K – сохранение нормального функционирования клеточных стенок и обеспечения клеточного равновесия. Низкое содержание K у больных ИБС может свидетельствовать о выраженных нарушениях внутриклеточного метаболизма ишемизированного миокарда. В первые часы после ИМ (I стадия) содержание K еще снижается по сравнению с исходным состоянием во всех отделах сердца. К III стадии ИМ отмечается повышение концентрации K по сравнению с исходным состоянием во всех отделах сердца, особенно в ЛЖ (возможно, за счет медикаментозных влияний). К IV стадии ИМ колебания в содержании K продолжаются. На этапе рубцевания (к 20-м сут.) концентрация K снижается по сравнению с III стадией.

Таким образом, при ишемическом повреждении ЛЖ каждая стадия развития ИМ имеет свои метаболические особенности, о чем сви-

Таблица 2

Содержание МЭ (мкг/г) в рубцовой зоне ЛЖ у больных ИБС в зависимости от срока после перенесенного ИМ

Срок после ИМ ЛЖ, годы	Ca	Mn	K	Cu	Cr
0,5	1182	3,5	948	7,1	
2,5	1200	1,7	680	5,4	0,3
4	1300	1,8	600	6,1	0,1
10	1078	1,5	1694	7,3	0,5

детельствует распределение МЭ состава. Первая стадия при периоперационном ИМ (в пределах 1 ч) характеризовалась следующим распределением МЭ: 1) высоким Ca (особенно в ЛЖ); 2) умеренным повышением Mn, Cr и Cu; 3) низким содержанием K. Вторая стадия ИМ характеризовалась: 1) снижением содержания Cr и Cu по сравнению с I стадией; 2) снижением Ca, Mn в ЛЖ и 3) повышением K во всех отделах сердца. Для стадии заживления (III стадия ИМ) характерно повышение концентрации Mn в ЛЖ и Cr и K во всех отделах сердца по сравнению с I стадией. В IV стадии (рубцевание) отмечена относительная стабилизация концентрации всех элементов во всех отделах сердца.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что в ответ на ишемическое повреждение в миокарде ЛЖ возникает метаболический ответ во всех отделах сердца. Поэтому, несмотря на разные функциональные нагрузки отделов, сердце функционирует как единый орган.

Важно было исследовать изменения содержания элементного состава в зависимости от длительности существования рубца (табл. 2).

Было проанализировано содержание МЭ в рубцовой зоне после перенесенного ИМ ЛЖ от 0,5 года до 10 лет. Было выявлено две группы МЭ по характеру изменения содержания в зависимости от длительности существования рубца: 1) элементы, которые в течение длительного периода существования рубцовой ткани продолжали изменять свою концентрацию (K, Cr) и 2) элементы практически со стабильным содержанием (Cu, Ca и Mn). Таким образом, даже в рубцовой ткани с течением времени продолжают метаболические процессы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как можно интерпретировать полученные результаты? Во-первых, изменения содержания

МЭ в зависимости от сроков после ИМ ЛЖ происходят не только в ЛЖ, а во всех отделах сердца. Из литературных данных известно, что, несмотря на локализацию ИМ в ЛЖ, реактивация синтеза ДНК и митозов наблюдается в левом и правом предсердиях [5]. Многие авторы подтверждают повышенную способность предсердных кардиомиоцитов к пролиферации (по сравнению с желудочковыми) в ответ на повреждение желудочков [2, 14]. Также активно участвуют в пролиферации кардиомиоциты ПЖ [4, 12]. Некоторые авторы отмечают, что именно предсердия, а не желудочки обладают высокой способностью к регенерации [2, 12].

Остается еще много нерешенных вопросов относительно роли и участия разных элементов в структуре и функции кардиомиоцитов. Несомненно то, что изменения содержания элементов в разных отделах сердца в зависимости от сроков после перенесенного ИМ свидетельствуют о динамичности процесса регенерации и восстановления кардиомиоцитов, с одной стороны, и развитии некроза и апоптоза, с другой [11].

Первая стадия наступает через 0–4 ч после коронарной окклюзии. После 4 ч полной ишемии развивается ИМ, морфологически появляются признаки некроза миоцитов, разрывы сарколеммы, гранулирование митохондриального матрикса, сгущение ядерного хроматина [1, 8]. В то же время миокард в центре инфаркта чаще всего выглядит гистологически нормальным. Вторая стадия ИМ – развитие коагуляционного некроза – отмечается через 4–48 ч после коронарной окклюзии. В ранние сроки (через 6–12 ч) отмечается гиперэозинофилия, краевое стояние нейтрофилов по периферии. Ядра мышечных клеток становятся сморщенными и интенсивно окрашенными [15, 16]. Исчезновение ядер миоцитов наступает через 24 ч и более. Третья стадия ИМ – заживление – начинается через 72 ч. Макроскопически зона ИМ выделяется желтым окрашиванием из-за распада и вымывания миоглобина и отчетливой красной границей – зоной моноклеарных клеток, содержащих макрофаги, Т-лимфоциты, расширение мелких сосудов. Этот процесс продолжается до 96 ч. Четвертая стадия – рубцевание – начинается примерно через неделю после ИМ. Зрелая грануляционная ткань замещает-

ся коллагеном соединительной тканью. Через 2 нед. рубцовая ткань полностью развивается, подвергаясь в дальнейшем медленным изменениям [1].

Таким образом, по данным морфологических исследований, установлено, что изменения в ядрах кардиомиоцитов наступают очень быстро – через 1–2 ч после острой ишемии миокарда [1, 8]. По нашим данным, именно в первые часы после ИМ ЛЖ (1–2 ч) в миокарде всех отделов сердца происходит увеличение содержания одних элементов (Cu, Ca) и снижение содержания других (K, Se, Rb) [11]. Повышенным содержанием Cu сопровождается синтез эластина и коллагена [7]. Количество этих элементов на IV стадии выходит на постоянный уровень, который остается резко повышенным по сравнению с нормой. Содержание K на II–IV стадиях, а также в рубцовой зоне повышается, но остается ниже нормы. Содержание Ca повышено на всех стадиях ИМ по сравнению с нормой, в том числе и в рубце. На стадиях ИМ Mn сначала повышается, затем на IV стадии происходит его снижение, которое продолжается и в рубцовой ткани. Содержание Cr по стадиям ИМ в разных отделах сердца меняется неоднозначно. В правых отделах и ЛП на I стадии его содержание повышается по сравнению с нормой, а в ЛЖ на этой стадии ИМ изменения содержания Cr незначительные. К III–IV стадиям ИМ концентрация Cr повышается во всех отделах, превышая норму в 2–3 раза.

ВЫВОДЫ

1. Изменения содержания МЭ после ИМ ЛЖ у больных ИБС происходят во всех отделах сердца. 2. Первая стадия ИМ ЛЖ характеризуется повышенным содержанием Ca, Cr, Mn, Cu в ЛЖ и ПЖ и снижением содержания K; вторая и третья стадии характеризуются снижением содержания Cr, Cu и повышением содержания K. В четвертой стадии содержание МЭ стабильно во всех отделах сердца, но по сравнению с нормой остается повышенной концентрация Ca, Mn, Cr и сниженной концентрация K. 3. На стадии существования рубца отмечаются незначительные изменения концентрации K, Cr, что может свидетельствовать о том, что в рубце продолжают метаболические процессы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца / Под редакцией В. Фустера, Р. Росса и Э. Дж. Топола. М.: Медицина, 2004. Т. 1. 822 с.
2. Бабаев В.Р., Казанцева И.А. // Бюл. экспер. биол. и мед. 1978. Т. 85. № 4. С. 480–484.
3. Бабенко Г.А. // Микроэлементы в медицине. 2001. Т. 1. № 2. С. 2–5.
4. Бокерия Л.А. и др. // Бюл. НЦССХ им. А.И. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2005. Т. 6. № 2. С. 34–50.
5. Большакова Г.Б. // Бюл. экспер. биол. и мед. 1977. Т. 83. № 5. С. 610–612.
6. Кнета З.Я. Микроэлементы в сердечной мышце человека и некоторых животных в норме и патологии: Автореф. дис ... канд. мед. наук. Рига, 1964. 19 с.
7. Кудрин А.В. и др. Иммунофармакология микроэлементов. М.: КМС. 2000. 537 с.
8. Непомнящих Л.М. Альтернативная недостаточность мышечных клеток сердца при метаболических и ишемических повреждениях. М.: БЭБиМ РАМН, 1998. 111 с.
9. Ноздрихина Л.Р. Биологическая роль микроэлементов. М.: Наука, 1977. 183 с.
10. Ноздрихина Л.Р. и др. Микроэлементы и атеросклероз. М.: Наука, 1985. 216 с.
11. Окунева Г.Н. и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2005. № 4. С. 27–32.
12. Румянцев П.П. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации. Л.: Наука, 1982. 287 с.
13. Рыбакова М.Г., Кузнецова И.А. // Архив патологии. 2005. Т. 64. № 5. С. 23–25.
14. Сидорова В.Ф., Большакова Г.Б. // Бюл. экспер. биол. и мед. 1980. Т. 89. № 4. С. 475–477.
15. Frame L.H. et al. // J. Clin. Invest. 1983. № 72. P. 535–544.
16. Mollory G.K. et al. // Am. Heart. 1939. № 18. P. 647–658.
17. Trounova V.A. // Nuclear Instruments and Methods. 1998. V. 405. P. 532–536.