

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

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

Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина,
630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15, cpsc@nriр.ru

* Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, 630090, Новосибирск, просп. Лаврентьева, 3

Представлены результаты анализа содержания химических элементов в стенке сосудов различных гистологических типов (восходящий отдел аорты, внутренняя грудная артерия, подкожная вена бедра) 34 пациентов с ишемической болезнью сердца. Методом рентгеновской флуоресценции с использованием синхротронного излучения определялась концентрация Ca, Fe, Mn, Cu, Zn, Ni, Se, Br, Rb, Cr, Sr, V, As. Образцы биотканей подвергались контрольному гистологическому исследованию. Показано, что нарушение метаболических процессов, которые происходят в стенке аорты и периферических сосудов при атеросклерозе, находят свое отражение в дисбалансе макро- и микроэлементов.

Ключевые слова: химические элементы; ишемическая болезнь сердца; сосудистая стенка.

CHEMICAL ELEMENTS DISTRIBUTION IN VASCULAR SYSTEM OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

G.N. Okuneva, A.M. Karaskov, A.M. Chernyavsky, A.M. Volkov, E.N. Levicheva, I.Yu. Loginova, V.A. Trunova*, V.V. Zvereva*

Academician E.N. Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology, 15, Rechkunovskaya str., 630055, Novosibirsk, Russia, cpsc@nriр.ru

* Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 3, Lavrentiev prosp., 630090, Novosibirsk, Russia

The results of chemical elements content in the wall of vessels different histological types (ascending aorta, internal mammary arteries, subcutaneous femoral vena) at 34 patients with ischemic heart disease are presented. Concentration of Ca, Fe, Mn, Cu, Zn, Ni, Se, Br, Rb, Cr, Sr, V, As was investigated by X-ray fluorescence elemental analysis. Samples of tissues were subjected to the control histological study. Shown that the metabolic processes disorders that occur in the wall of aorta and peripheral vascular at atherosclerosis, are reflected in the disbalance of macro- and micronutrients.

Keywords: chemical elements; ischemic heart disease; vessels wall.

Тесная взаимосвязь микроэлементов и обмена липидов предполагает вклад химических элементов (ХЭ) в патогенез атеросклероза. Мишенью атеросклеротического процесса является сосудистая стенка, в которой под действием патологических факторов происходит нарушение метаболических процессов. Одной из причин формирования сосудистой патологии является возникновение дисбаланса ХЭ. Однако большинство исследований в этом направлении касается содержания кальция в стенке аорты [7, 13, 14]. Немногочисленные работы по содержанию других ХЭ в тканях крайне противоречивы. Исследования Mg, Zn, Cu в артериальной стенке и атеросклеротической бляшке показало, что концентрация Zn, Cu, Mg более высокая в атеросклеротической бляшке, чем в окружающей ткани [11]. В то же время, по данным других авторов, содержание Cu, Zn, Cr в бляшке было значительно ниже нормы [8].

Важной проблемой сосудистой патологии является несостоятельность шунтов после операции коронарного шунтирования, несмотря на улучшение хирургических технологий [4]. По данным многих авторов, дисфункция аутовенозных шунтов происходит чаще, чем аутоартериальных [6, 10]. Повреждение

аутоартериальных шунтов после коронарного шунтирования наблюдалось у 28%, больных, а аутовенозных шунтов у 62% [5].

Меньшая частота повреждения аутоартериального шунта в первую очередь связана с особенностями строения стенки артерии. Интима и медиа внутренней грудной артерии кровоснабжаются из ее просвета, что сохраняет нормальную трофику стенки сосуда при использовании его в качестве шунта. Различна и функциональная нагрузка на стенки артерии и вены. В аорте и артерии больных ишемической болезнью сердца (ИБС) систолическое артериальное давление колеблется в среднем от 110 до 200 мм рт. ст., а в венах нижних конечностей в пределах 8–10 мм рт. ст. [2]. В результате различной функциональной нагрузки, а также особенностей анатомического строения артерий и вен, активность метаболических процессов в стенке этих сосудов разная, о чем может свидетельствовать содержание ХЭ в исследуемых тканях.

Цель исследования – изучение содержания ХЭ в сосудах разных гистологических типов: в стенке аорты, внутренней грудной артерии и подкожной вены бедра у больных ИБС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 34 больных ИБС мужского пола; средний возраст пациентов составил $56 \pm 1,3$ года. Диагноз верифицирован в ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий» на основании комплексного клинико-инструментального обследования. Все пациенты проходили хирургическое лечение ишемической болезни сердца в объеме коронарного шунтирования пораженных артерий. Для изучения содержания ХЭ интраоперационно у всех пациентов были взяты образцы биопсии стенки восходящего отдела аорты (34 пробы), стенки внутренней грудной артерии (34 пробы), подкожной вены бедра (34 пробы).

Методом рентгеновской флуоресценции с использованием синхротронного излучения (РФА СИ) на станции элементного анализа в Сибирском центре синхротронного излучения в тканях исследовано содержание следующих ХЭ: Ca, Fe, Mn, Cu, Zn, Ni, Se, Br, Rb, Cr, Sr, V, As. Концентрация элементов определялась из расчета мкг на 1 г ткани.

Контрольному гистологическому исследованию подвергались образцы биотканей из тех же участков, что и для анализа ХЭ. Срезы окрашивались по стандартной методике. Гистологическое исследование проводили с помощью программно-микроскопного комплекса, который включал в себя световой микроскоп AXIOSKOP 40 фирмы ZEISS, цифровую видеокамеру AxioCam MRc и компьютер Pentium 4. Полученные с каждого гистологического препарата изображения обрабатывались с помощью программного обеспечения AxioVision 3.1 (Carl Zeiss).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Microsoft Excel 2000. Достоверность отличий рассчитывали по *t*-критерию Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде среднего значения $\pm$ ошибка среднего ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание ХЭ в стенке аорты значительно отличается от химического состава стенки внутренней грудной артерии и периферической вены одних и тех же больных ИБС (таблица).

Обращает на себя внимание более высокое содержание Ca в стенке аорты по сравнению с периферическими сосудами. Аорта – амортизирующий сосуд, преобразующий пульсирующий поток крови в непрерывный. Артериальное давление в корне аорты наиболее высокое в сосудистой системе, трансмуральное давление составляет 13,3 кПа. У больных ИБС атеросклеротическое поражение сосудистой стенки и сопутствующая артериальная гипертензия приводят к деструкции ткани сосуда, результатом которой всегда является обызвествление [12]. Повы-

Содержание химических элементов (мкг/г) в стенке аорты, артерии, вены пациентов с ИБС (n=34)

ХЭ	Участок сосудистой стенки		
	аорта	артерия	вена
Ca	8097 $\pm$ 1205	2015 $\pm$ 404*	2691 $\pm$ 303*
V	2,2 $\pm$ 1,4	0,3 $\pm$ 0,15	0,5 $\pm$ 0,09
Cr	1,1 $\pm$ 0,19	1,2 $\pm$ 0,57	2,1 $\pm$ 0,43
Mn	1,7 $\pm$ 0,23	1,1 $\pm$ 0,34*	1,8 $\pm$ 0,0 [^]
Fe	78 $\pm$ 15,1	134 $\pm$ 12,1*	85 $\pm$ 15,1 [^]
Ni	3,4 $\pm$ 0,51	0,9 $\pm$ 0,30*	1,6 $\pm$ 0,12* [^]
Cu	2,9 $\pm$ 0,21	2,1 $\pm$ 0,15*	2,4 $\pm$ 0,09*
Zn	41 $\pm$ 4,3	40 $\pm$ 6,4	54 $\pm$ 4,5
As	0,2 $\pm$ 0,06	0,5 $\pm$ 0,07	0,2 $\pm$ 0,16
Se	0,4 $\pm$ 0,04	0,3 $\pm$ 0,02	0,3 $\pm$ 0,03*
Br	50 $\pm$ 4,3	24 $\pm$ 2,1*	25 $\pm$ 2,2*
Rb	0,2 $\pm$ 0,03	0,2 $\pm$ 0,01	0,1 $\pm$ 0,05*
Sr	11 $\pm$ 1,7	3 $\pm$ 1,2*	6 $\pm$ 0,5*

достоверность различий со стенкой: * аорты ($p < 0,05$), [^] артерии ($p < 0,05$)

шенная концентрация цитоплазматического кальция приводит к нарушению процессов диастолического расслабления и, соответственно, к повышению жесткости стенки [1]. Увеличение концентрации Ca в стенке аорты при атеросклерозе отмечено и другими авторами [11] и подтверждается наличием в стенке аорты больных ИБС пылевидных отложений солей Ca по данным гистологического исследования.

Кроме отложений солей Ca, гистологическое исследование стенки сосуда эластического типа, т. е. аорты, выявило утолщение подэндотелиального слоя внутренней оболочки с участками разрыхления или уплотнения за счет коллагенизации. В рыхлой соединительной ткани отмечалось появление пенистых клеток и отложение липидов. Внутренняя эластическая мембрана была утолщена, местами фрагментирована, местами расщеплена. Увеличение коллагеновых волокон имело место в среднем и наружном слоях аорты. Данные морфологические изменения сопровождались достоверно более высоким содержанием Ni, Cu, Br и Sr в стенке аорты по сравнению с периферическими сосудами.

Концентрация Sr имеет высокую положительную корреляцию с содержанием Ca в сосудистой стенке ($r=0,80$, $p < 0,05$), так как данные элементы являются химическими аналогами. Поэтому соотношение концентраций Ca в аорте-артерии-вене (4:1:1,3) сравнимо с соотношением концентраций Sr в данных сосудах (3,7:1:2).

Медь играет важную роль в процессе биосинтеза коллагеновых волокон [3]. Отмечен и антиатерогенный эффект данного ХЭ, выступающего коферментом супероксиддисмутазы [9]. Многие авторы отмечают антагонистические взаимоотношения между Ca и Cu. Мы отметили высокую корреляционную связь между этими элементами в аорте ($r=0,70$; $p < 0,05$), в артерии ($r=0,50$; $p < 0,05$), в вене ($r=0,64$; $p < 0,05$). В связи с этим можно предположить, что соотноше-

ния концентраций Cu в аорте, артерии, вене должны быть аналогичны соотношению концентраций Ca в этих сосудах. Однако соотношение концентраций Cu несколько ниже (1,5:1:1,25), что может свидетельствовать о нарушении Ca-Cu обмена в процессе атеросклеротического повреждения стенки аорты и нарушении ее структурной целостности.

Высокая корреляция отмечается между Ca и Ni в аорте ($r=0,79$, $p<0,05$), артерии ($r=0,90$; $p<0,05$), вене ($r=0,57$; $p<0,05$). Соотношения Ni в стенке аорты, артерии, вены (3,8:1:1,8) идентичны соотношению Ca в аналогичных сосудах, что свидетельствует о важной роли Ni в атерогенезе.

Таким образом, оценивая содержание ХЭ в стенке сосудов больных ИБС, можно заключить, что нарушение метаболических процессов, которые происходят при атеросклерозе, находят свое отражение в дисбалансе ХЭ.

Мультифокальный атеросклероз, частным вариантом которого является ишемическая болезнь сердца, оказывает негативное влияние на все отделы сосудистой системы больного. Гистологическое исследование периферических сосудов больных ИБС показало наличие в стенке артерии и вены патологических изменений. В артерии мышечного типа (внутренняя грудная артерия) в трети случаев отмечено утолщение интимального слоя с фиброзным его утолщением. Средняя оболочка, состоящая из циркулярных гладкомышечных клеток, в большинстве случаев гипертрофирована. Межмышечные соединительнотканые волокна как коллагеновые, так и эластические, уплощены. Наружная оболочка имела утолщенную эластическую мембрану и уплотненную соединительную ткань. Гистологическое строение вены мышечного типа (подкожная вена бедра) показало неравномерную толщину средней оболочки за счёт гипертрофии и атрофии циркулярных мышечных волокон, усиление соединительных коллагеновых волокон. В части сосудов отмечалась извилистость контура и атрофия продольных мышечных волокон во внутренней и наружной оболочках сосуда.

Внутренняя грудная артерия и подкожная вена бедра используются в качестве шунтов при хирургическом лечении ИБС. Внутригрудная артерия относится к резистивным сосудам, которые с помощью циркулярных гладких мышечных волокон регулируют объемную скорость кровотока и определяют состояние сосудистого тонуса. Скорость распространения пульсовой волны в артерии меньше, чем в аорте (8–12 м/с), трансмуральное давление составляет 11 кПа. Периферические вены, используемые для шунтирования, имеют низкую скорость распространения пульсовой волны (1–5 см/с) и низкое трансмуральное давление 1,3 кПа. Вены в отличие от артерий имеют тонкий средний слой гладкомышечных волокон, разделенных прослойками соединительной ткани.

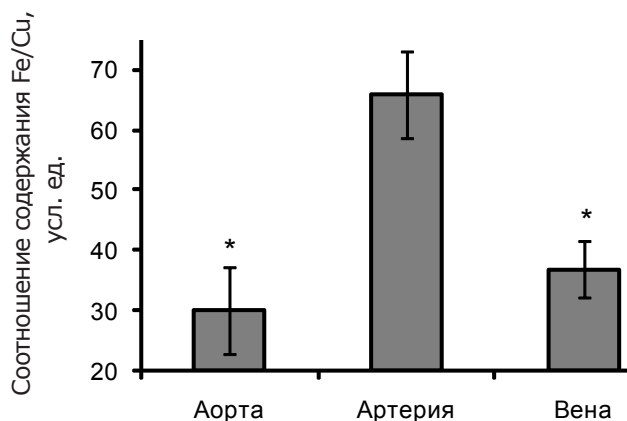
Разные морфофункциональные характеристики периферических артерий и вен сопровождаются разным содержанием некоторых ХЭ в сосудистой стенке. В стенке артерии по сравнению с веной отмечается статистически значимое снижение содержания Mn и Ni , и достоверно более высокое содержание Fe (таблица).

Марганец является ХЭ, который препятствует свободнорадикальному окислению, поддерживает структурную целостность клеточных мембран и стимулирует процессы тканевого роста и регенерации эндотелия [3]. При атеросклерозе снижается содержание Mn в интима и средней сосудистой оболочке, особенно в зоне атеросклеротической бляшки. Наряду с локальным эффектом снижения данного ХЭ в сосудистой стенке, предполагается роль дефицита Mn и Cu в нарушении регуляции метаболизма холестерина, которое возникает при атеросклерозе [9].

Высокий уровень Fe в стенке артерии причастен к процессу атеросклеротического ремоделирования сосудов [3]. Большая роль при этом отводится не только абсолютному уровню железа, но и соотношению Fe и Cu (рисунок).

Таким образом, дефицит Mn и избыток Fe в стенке аутоартериального шунта наряду с патологическим изменением внутреннего слоя артерии, возможно, являются предпосылкой для прогрессирования атеросклероза и образования атеросклеротических бляшек.

Метаболические процессы, косвенной характеристикой которых является содержание ХЭ, в стенке периферической вены, свидетельствуют о более высокой устойчивости стенки аутовенозного шунта к атеросклеротическому процессу. Однако морфологические особенности вены таковы, что растяжимость ее стенки в 6–10 раз больше, чем артерий. Помещенный в артериальное русло венозный сосуд испытывает повышенную нагрузку, что может приводить к нарушению его тонуса, патологическому расширению, замедлению кровотока и тромбозу.



* $p<0,05$ достоверность различий со стенкой артерии

Соотношение Fe/Cu в стенке аорты и периферических сосудов у больных ИБС.

Проведенный анализ содержания ХЭ в стенке сосудов разных гистологических типов у больных ИБС показал следующие особенности. Наибольшая функциональная нагрузка на стенку восходящего отдела аорты на фоне атеросклерозе приводит к деструкции ткани и выраженному накоплению в ней Са и Sr. Повышенное содержание Си в аорте, возможно, является отражением процесса коллагенизации аортальной стенки, что подтверждает гистологическое исследование. Кроме того, в стенке аорты по сравнению с периферическими сосудами достоверно выше содержание Ni и Br, роль которых не определена.

Различия периферической артерии и вены, используемые в качестве шунтов при хирургическом лечении ИБС, помимо анатомических особенностей характеризовались накоплением в артериальной стенке Fe на фоне дефицита Mn, что может служить основой для прогрессирования атеросклеротического процесса. Однако стенка венозного сосуда, не приспособленного к повышенной нагрузке, может значительно растягиваться, что может приводить к нарушению кровотока и дисфункции аутовенозного шунта.

Таким образом, оценивая содержание ХЭ в сосудистой стенке больных ИБС, можно заключить, что нарушение метаболических процессов, которые происходят в стенке аорты и периферических сосудов при атеросклерозе, находят свое отражение в дисбалансе макро- и микроэлементов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бершова Т.В., Баханов М.И., Сербин В.И. и др. // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева. 2000. № 2. С. 145–145.
2. Жданов И.В., Аbugов С.А., Саакян Ю.М. // Кардиология. 2000. № 9. С. 4–10.
3. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков М.Г. и др. Иммунофармакология микроэлементов. М.: Изд-во КМК, 2000. 537 с.
4. Метелица Б.И., Оганов Р.Г. // Тер. архив. 2000. № 3. С. 41–46.
5. Ярков В.И. Влияние нарушений липидного обмена и тромбоцитарно-сосудистого звена гомеостаза на дисфункцию коронарных шунтов у больных ИБС в сочетании с эссенциальной гипертонией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2008. 27 с.
6. Abramov D., Tamariz M.G., Sever J.Y. // Thorac. Surg. 2000. V. 70. № 3. P. 800–805.
7. Bacso J., Lusztig Y., Pal A. et al. // Exp. Pathol. 1986. V. 29. № 2. P. 119–125.
8. Caseanu K.M., Petresu U.Y. // J. Trace Elem. Electrolytes Health. 1994. V. 8. № 2. P. 111–114.
9. Ferns G.A., Lamb D.J., Taylor A. // Atherosclerosis. 1997. V. 133. № 2. P. 139–152.
10. Fournial G., Forcade J., Roux X. // Arch. Mal. Coeur. Yais. 1999. V. 92. № 7. P. 851–858.
11. Iskra M., Patelski J., Majewski W. // J. Trace Elem. Med. Biol. 1997. V. 11. № 4. P. 248–252.
12. Lindroos M., Kupari M., Valvanne J. et al. // Eur. Heart. J. 1994. V. 15. № 7. P. 865–870.
13. Marra S.P., Daghlion C.P., Fillinger M.F. et al. // Acta biomaterialia. 2006. V. 2. № 5. P. 515–520.
14. Murungi J.I., Thiam S., Tracy R.E. et al. // J. environmental science health. 2004. V. 39. № 6. P. 1487–1496.

Поступила в редакцию 26 марта 2010 г.