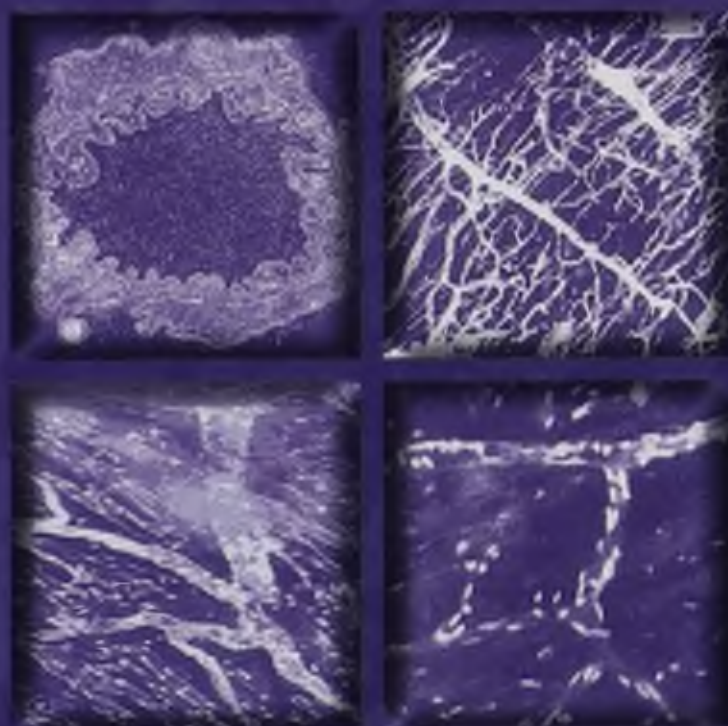


Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова»



А.С. Гавриш
В.С. Пауков

ИШЕМИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

УДК 616.127-005.4
ББК 54.101.4
Г12

01-УПС-2073

Авторы:

А.С. Гавриш — д-р мед. наук, проф., действительный член Международной академии патологии, зав. отделом патоморфологии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины;

В.С. Пауков — д-р мед. наук, проф., акад. РАЕН, действительный член Международной академии патологии, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заслуженный деятель науки РФ.

Рецензенты:

Л.В. Кактурский — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, директор ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН;

О.В. Коркушко — акад. НАМН, чл.-кор. НАН Украины и РАН, зав. отделением физиологии и патологии внутренних органов ГУ НИИ геронтологии НАМН Украины.

Гавриш, А. С.

Г12 Ишемическая кардиомиопатия / А. С. Гавриш, В. С. Пауков. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 536 с. : ил.

ISBN 978-5-9704-3341-6

В монографии обоснован принципиально новый взгляд на значение ишемической кардиомиопатии (ИКМП) в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС). Показано, что ИКМП, которую принято считать вариантом хронической ИБС, является начальным этапом и фоном для всех последующих форм этого заболевания. Авторы подчеркивают, что еще в доклинический период ИБС атерогенные факторы вызывают изменения эндотелия МГЦР, что ведет к развитию гипоксии на уровне структурно-функциональной единицы миокарда — кордиона. В результате развивается комплекс процессов, приводящих к повреждению микрососудов, кардиомиоцитов, компонентов интерстиция, лимфатического русла и нервных окончаний. Одновременно возникают адаптивные реакции, которые маскируют поражение миокарда и его сосудистой системы. По мере прогрессирования коронарного атеросклероза и нарастания гипоксии на уже поврежденный миокард накладываются морфологические изменения на уровне всего органа. Поэтому ИКМП в значительной степени определяют развитие той или иной формы ИБС и по существу является основой пато- и морфогенеза этого заболевания.

Монография иллюстрирована большим количеством гистологических, гистохимических и электронномикроскопических фотографий, таблиц, схем, а также содержит значительную библиографию.

Книга предназначена для кардиологов, патоморфологов, патофизиологов, однако она будет полезна и врачам других специальностей.

УДК 616.127-005.4
ББК 54.101.4

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

- © ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 2014
- © Гавриш А.С., Пауков В.С., 2015
- © ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015
- © ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2015

ISBN 978-5-9704-3341-6

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение	7
ГЛАВА 1. СТРУКТУРА И ТРАНСПОРТНО-ТРОФИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ФУНКЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	
1.1. Кровоснабжение миокарда	22
1.2. Лимфоциркуляторное русло сердца	51
1.3. Интерстиций миокарда	55
1.4. Сократительный миокард	68
1.5. Общая структура и транспортно-трофическое обеспечение функции миокарда левого желудочка	101
ГЛАВА 2. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ МИОКАРДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ..	
2.1. Интрамуральные артерии	115
2.2. Микрогемоциркуляторное русло миокарда	122
2.3. Веноулярное звено миокарда	137
2.4. Региональные особенности кровоснабжения миокарда при хронической ишемической болезни сердца	140
2.4. Лимфатическое русло миокарда при хронической ишемической болезни сердца	148
2.5. Интерстиций миокарда	152
2.6. Изменения сократительного миокарда при хронической ишемической болезни сердца вне зоны ишемии ..	164
2.7. Изменения структуры и функции сократительного миокарда ишемизированной зоны	193
ГЛАВА 3. ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ И АЛИМЕНТАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ	
3.1. Нарушения микроциркуляции, структуры и метаболизма миокарда на начальных этапах гиперхолестеринемии	235
3.2. Структурно-метаболическая перестройка миокарда при двухмесячной гиперхолестеринемии	252

3.3. Функциональная морфология миокарда
при алиментарном атеросклерозе. 276

**ГЛАВА 4. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ МИОКАРДА
ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ КОРОНАРНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ 310**

4.1. Изменения структуры миокарда при острой ишемии 311
4.2. Транспортно-трофическое обеспечение миокарда
и его структурная перестройка при моделировании
рецидивирующей коронарной недостаточности 335

**ГЛАВА 5. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ
КАРДИОМИОПАТИИ 370**

Заключение 447

Список литературы 478

Предметный указатель 527

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АДФ — аденозиндифосфат
АДЦ — аденилатциклаза
АМФ — аденозинмонофосфат
АТ — ангиотензин
АТФ — аденозинтрифосфат
АФК — активные формы кислорода
Г-6-ФДГ — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГАГ — гликозаминогликаны
ГГБ — гистогематический барьер
ГМК — гладкомышечная клетка
ГМФ — гуанозинмонофосфат
ГТФ — гуанозинтрифосфат
ГХЕ — гиперхолестеринемия
ГЭР — гладкий эндоплазматический ретикулум
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИЕТ — интегральная единица ткани
ИКМП — ишемическая кардиомиопатия
ИЛ — интерлейкин
ИП — ишемическое preconditionирование
иЦДГ — изоцитратдегидрогеназа
КМЦ — кардиомиоцит
Кф — креатинфосфат
КФК — креатинфосфокиназа
КЭЭМ — коэффициент энергетической эффективности митохондрий
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛРС — лимфатическое русло сердца
МАО — моноаминоксидаза
МГЦР — микрогемоциркуляторное русло
МДГ — малатдегидрогеназа
МПВ — микропиноцитозная везикула
Мф — миофибрилла
НАД — никотинамидаденозин
НАДФ — никотинамидаденозиндифосфат
НГА — N,N-нафтолоилгидроксиламин Na
ОКН — острая коронарная недостаточность
ПНУП — предсердный натрийуретический пептид
ПОЛ — перекисное окисление липидов

- РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК — рибонуклеиновая кислота
РНП — рибонуклеопротеиды
Ca²⁺ — ионизированный кальций
САС — симпатoadреналовая система
СДГ — сукцинатдегидрогеназа
СЖК — свободные жирные кислоты
СМЦ — система микроциркуляции
СПР — саркоплазматический ретикулум
СТС — сигналтрансдукторная система
ФНО- α — фактор некроза опухоли α
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
цАМФ — циклический аденинмонофосфат
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦХО — цитохромоксидаза
ШЭР — шероховатый эндоплазматический ретикулум
ЭПР — эндоплазматический ретикулум

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая рассматривается прежде всего как следствие атеросклероза его магистральных артерий, остается ведущей причиной инвалидности и смертности населения во всем мире, в связи с чем сохраняется необходимость изучения фундаментальных аспектов ее патогенеза. Это групповое понятие, включающее внезапную коронарную смерть, стенокардию в различных проявлениях и формах, инфаркт миокарда и хроническую ИБС, имеющую свою клинику и морфологию. Вместе с тем недостаточное кровообращение миокарда в первую очередь проявляется нарушением метаболизма на уровне органно-тканевых элементов (Чернух А.М., 1979). Таким элементом или интегральной единицей ткани (ИЕТ) для миокарда являются мышечные пучки — фасцикулы. Каждая из них объединяет мышечные волокна, обменные сосуды системы микроциркуляции (СМЦ), нервные окончания и экстрацеллюлярный матрикс в виде рыхлой соединительной ткани. Пространственно и функционально адаптированная СМЦ миокардиальной фасцикулы относительно автономно обеспечивает все транспортно-трофические процессы, необходимые для осуществления ее специфической функции.

Координированное взаимодействие этих структурно-функциональных компонентов обеспечивает реализацию всех функций миокарда — как основной, контрактильной, так и регуляторной, эндокринно-гомеостатической, синтетической и репаративной (Гавриш А.С., Пауков В.С., 1988). Очевидно, что именно на этом уровне появляются морфологические изменения и начинаются функциональные проявления болезни, которые приводят к внезапной смерти или включают комплекс компенсаторных и приспособительных процессов, позволяющих сердцу относительно нормально функционировать на протяжении ряда лет. При этом на уровне макро- и микроскопического исследования далеко не всегда можно увидеть морфологический субстрат такого патологически измененного метаболизма, нередко приводящего к срыву компенсации и развитию клиники нарушений функции сердца. Очевидно, в связи с этим появилось понятие об ишемической кардиомиопатии (ИКМП), то есть клинически выявляющемся заболевании сердца, морфологическая основа которого оставалась до конца не выясненной, однако было понятно, что ИКМП может привести к внезапной сердечной смерти.

В связи с важной ролью, которую играет ИКМП, эта форма ИБС присутствует в МКБ-10 под кодом I25.5. Все это заставляет сосре-

доточить усилия исследователей на раскрытии сущности ИКМП, выявлении ее морфофункциональных основ, пато- и морфогенеза и определения ее роли в развитии других заболеваний, составляющих группу ИБС. Для этого необходим системный и комплексный подход к изучению строения и механизмов транспортно-трофического обеспечения функции миокарда. В настоящее время и клиницисты, и морфологи имеют для этого широкие возможности, позволяющие раскрыть тонкие механизмы пато- и морфогенеза заболеваний сердца, руководствуясь постулатом о единстве структуры и функции.

Разумеется, сердце может функционировать только при координированной работе всех его отделов, хотя структурно каждый из них имеет свои особенности (Пауков В.С., Фролов В.А., 1982). Однако ИБС в подавляющем большинстве случаев обусловлена нарушениями структуры и функции именно левой половины сердца, преимущественно левого желудочка. Поэтому, изучая ИКМП, мы сосредоточили внимание в основном на морфофункциональных изменениях, развивающихся в левом желудочке сердца, причем главным образом в его органно-тканевых элементах, но при этом учитывали нарушения функции сердца как целостного органа.

Каждый из составных элементов фасцикулы миокарда обладает своими специфическими функциями и в то же время интегрирован с другими компонентами элементарной органно-тканевой единицы. Так, вентрикулярные кардиомиоциты (КМЦ), образующие функциональный синцитий, наряду с выполнением механической работы участвуют в формировании собственного микроокружения, воздействуя на морфофункциональное состояние всех других тканевых элементов. В спектр синтезируемых ими биологически активных веществ входят металлопротеазы, коллагеназы, эндотелин-1 и аденозин, эстрогены и простаглицлины, ангиотензин (АТ) и другие ауто- и паракринные факторы (Bahnon T.D., 1995; Grohe C. et al., 1996; Pernow J. et al., 1997).

Соединительная ткань, формирующая волокнистый каркас миокарда и его интерстиций, — саморегулирующаяся система, функционирующая на основе взаимодействия фибробластов, макрофагов, мастоцитов между собой, а также с эндотелием микрососудов, с межклеточным матриксом, с клетками крови и с КМЦ на основе прямых и обратных связей (Шехтер А.Б., Серов В.В., 1991; Хорошков Ю.А., Одинцова Н.А., 1996). Тканевые и гематогенные клеточные элементы сердца — источник широкого спектра биологически активных веществ. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и симпатoadrenalовая система (САС) миокарда — важнейшие составляющие

многокомпонентной системы нейрогуморальной регуляции сердечной деятельности, однако биологически активные вещества продуцируют все клетки тканевого микрорайона. Среди них наиболее эффективен АТ-II, способный индуцировать фенотипическое моделирование и ремоделирование сердца (Kim Sh. et al., 1995). Секретируемый КМЦ и другими клетками фасцикулы АТ-II стимулирует образование альдостерона, обладающего выраженными склерогенными свойствами (Bahnon T., 1995; Pagano P. et al., 1998; Яблчанский Н.И., 2007). На организменном уровне функционирование сердца контролируется почти исключительно симпатическими нервами (Швалев В.Н. и др., 1992; Nakata T. et al., 1996; Vuelov H. et al., 2004). Нервные пучки и их моноаксональная терминальная сеть — единственные структуры в сердце, осуществляющие синтез и хранение катехоламинов. Повышение уровня норадреналина в миокарде, например, при острой коронарной недостаточности (ОКН) приводит к трансформации этого важнейшего физиологического регулятора в один из факторов повреждения КМЦ (Хитров Н.К., Пауков В.С., 1991; Сергиенко В.Б., Самойленко Л.Е., 2006). Активность САС стимулирует секрецию ренина, во многом определяющую взаимодействия и эффекты РААС, реализующиеся на тканевом и клеточном уровнях (Скворцов А.А., Пожарская Н.И., 1999).

Согласно сложившимся представлениям, ИКМП характеризуется атеросклеротическим стенозированием коронарных артерий и их крупных субэпикардальных ветвей, дилатацией полостей желудочков сердца, диффузным и мелкоочаговым кардиосклерозом, альтеративными изменениями сократительного миокарда и, как следствие, явлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) (Chon J. et al., 1995; Осовская Н.Ю., 2011). Очевидно, что такая картина соответствует длительному накоплению патологических и адаптационных изменений миокарда и всех его структурно-функциональных компонентов. Вместе с тем первоначальные деструктивные и компенсаторные изменения, развивающиеся на уровне фасцикул, остаются практически не изученными.

Известно, что кровоток в сердце постоянно изменяется в зависимости от той нагрузки, которая падает на миокард в каждый конкретный момент. Эффект от таких колебаний кровоснабжения мышцы сердца в значительной степени определяется ее коронарным резервом, то есть способностью сосудистой системы сердца увеличивать кровоток адекватно потребностям миокарда в конкретных условиях. В норме коронарный резерв позволяет гемоперфузии в каждый момент соответствовать функциональной активности миокарда, допуская усиление объемного кровотока на 300–400% от величины покоя.

В патогенезе хронической ИБС атеросклеротическое стенозирование магистральных артерий сердца сочетается с перестройкой их периферических отделов и колебаниями потребности сократительного миокарда в энергетическом обеспечении (Копица Н.П. и др., 2009; Гогин Е.Е., 2011). При этом в одних случаях страдает преимущественно гемоперфузия крупных субэпикардальных сосудов, в других — нутритивный кровоток, непосредственно питающий КМЦ (Muller D. et al., 2006; Телкова И.Л., Фадеев М.В., 2007).

Хроническая ИБС влечет глубокую перестройку структуры сердца, одним из основных последствий которой становится прогрессирующее снижение толерантности больных к физической нагрузке. Полагают, что ведущий фактор, вызывающий и закрепляющий такую ситуацию, — несоответствие кровоснабжения миокарда его реальным потребностям, обусловленное атеросклеротическим коронаросклерозом. Однако применение коронароангиографии и томографии, радионуклидных методов и сравнение полученных результатов с данными патоморфологических исследований показали, что стенозирующий атеросклероз магистральных артерий сердца — хотя и закономерное, но не обязательное условие для формирования симптомокомплекса, определяющего клинику заболевания. Это указывает на то, что несоответствие между потребностями миокарда в кислороде и реальным уровнем его кровоснабжения определяется комплексом как общих, так и местных, интракардиальных, факторов.

Микрогемодициркуляторное русло (МГЦР) — ключевое звено в реализации многочисленных функций крови на клеточно-тканевом уровне; патологическая перестройка МГЦР представляет собой не только обязательный компонент ОКН, но и один из определяющих факторов развития диффузного кардиосклероза, а также нарастающей мозаичности изменений венстрикулярных КМЦ. Специально проведенные исследования показали, что сама по себе патологическая модификация периферических отделов сосудистой системы сердца, провоцирующая симптоматику хронической ИБС — кардиальный синдром X, в 5–20% случаев оказывается одной из ведущих причин острого инфаркта миокарда, в 15,5% — стойкого нарушения сердечного ритма, почти в 17% — внезапной сердечной смерти (Savopoulos C. et al., 2006; Gulati M. et al., 2009; Колесниченко М.Г. и др., 2012).

Атеросклероз коронарных артерий и нарушения микроциркуляции в миокарде вызывают и поддерживают одни и те же причины, которые усиливают тканевый дисметаболизм, развивающийся в результате патологического воздействия обменных и нейрогуморальных факторов,

провоцирующих ИБС. При этом страдает вся сосудистая система сердца, а не какое-либо ее звено. Однако изменения в ней развиваются неравномерно, и в ряде случаев поражение того или другого ее сегмента может иметь опережающий характер. Обычно таким сегментом становятся субэпикардальные артерии, реже — интрамуральные сосуды. Изменения в обоих сосудистых сегментах наслаиваются друг на друга в различных соотношениях, что определяет в качестве патогенетической основы ИБС либо собственно «коронарную болезнь сердца», либо кардиальный X-синдром. Именно поэтому снижение коронарного резерва — результат комплексной перестройки всех структурно-функциональных звеньев гемотранспортной системы сердца. При этом микроциркуляторные нарушения из-за своего постоянного прогрессирования неуклонно снижают коронарный резерв сердца и стимулируют диффузный кардиосклероз, способствуя превращению альтерации отдельных КМЦ в декомпенсацию целостного органа.

Нарушения микроциркуляции закономерно выявляются как в бассейне стенозированных магистральных артерий сердца, так и в его неишемизованных участках. Реализуясь на тканевом уровне, они вместе с атеросклеротическим поражением, динамическим стенозом коронарных артерий и общими гуморально-метаболическими сдвигами в организме больного обуславливают нарастающую дезорганизацию транспортно-трофического обеспечения функции миокарда и снижение его сократительной способности. Под влиянием общих и местных нейрогуморальных факторов нарушается тонус интрамуральных сосудов миокарда, утрачивающих свою реактивность по мере развития интра- и периваскулярного склероза. Такие изменения, более выраженные в зоне коронарной гипоперфузии миокарда, часто приводят к постоянному стенозированию резистивных сосудов.

Гемотранспортная функция истоков венозной системы сердца — веноулярных синусов и мелких интрамуральных вен — в зонах гипоперфузии и дискинезии миокарда также нарушается чаще, чем вне этих зон. В сочетании с деформацией и ригидностью стенок артериол, а также с нарушениями суспензионной стабильности крови, наиболее выраженными в емкостном звене МГЦР, это усугубляет микрорегиональные расстройства тканевой гемоперфузии, способствуя мозаичному характеру перестройки миокарда.

В отличие от гемодинамически значимых повреждений магистральных сосудов сердца, при хронической ИБС нарушения нутритивного кровотока в миокарде имеют «тотальный» характер, что обусловлено как общими эндотелиотропными проатерогенными, так и местными

гуморальными воздействиями, инициирующими деформацию эндотелиального слоя. Интра- и периваскулярные факторы, сочетаясь в микрососудах, оказывают решающее воздействие на их гемотранспортную функцию. Этим обусловлено прогрессирующее редуцирование трофического сегмента МГЦР, сопровождающееся нарушением одного из основных условий гемотканевого баланса и транспортно-трофического обеспечения КМЦ — одновременного обслуживания артериальными и венозными кровеносными капиллярами, что характеризует архитектуру МГЦР миокарда. Это облигатный фактор прогрессирующего снижения коронарного резерва, играющий важную патогенетическую роль. Таким образом, при хронической ИБС нарушения нутритивного кровотока определяются ограничением проходимости магистральных артерий сердца, формированием дополнительного барьера в мелких интрамуральных артериях, а также редукцией трофического сегмента МГЦР.

Гетерогенные факторы ограничения проходимости кровеносных микрососудов миокарда, обеспечивающих трофику его рабочих клеток, отличаются не только морфологически, но и своей стабильностью, что является важным критерием качественных особенностей патологической перестройки периферических отделов сосудистой системы сердца. Непосредственные причины ограничения проходимости кровеносных капилляров миокарда могут быть разграничены на лабильные, которые, быстро возникая и ликвидируясь, более доступны для коррекции, и на постепенно формирующиеся стойкие ограничения проходимости. К лабильным причинам можно отнести, например, реологические изменения крови, отек эндотелиальных клеток, деформацию их люминальной поверхности микроворсинками или маргинальными складками, компрессию микрососудов отечной жидкостью. Причины более стабильного характера — стойкая обтурация просвета выступами интимы, образующимися при избыточной гиперплазии органелл эндотелиоцитов или сдавливание сосудов новообразованной соединительной тканью.

Нарушения микроциркуляции в гипокинетической зоне миокарда и вне ее во многом сходны, однако при сравнительном анализе конечных результатов выявляются существенные особенности. Несмотря на стереотипный характер возникающих изменений, разное сочетание их обратимых и относительно стабильных вариантов придает этой перестройке в зонах адекватной и ограниченной гемоперфузии миокарда как количественные, так и определенные качественные особенности. Так, при хронической гипоперфузии миокарда заметно преобладают компрессия капилляров новообразованным коллагеном и гиперпла-

стические взбухания эндотелиоцитов, стабильно блокирующие их просветы, тогда как вне ее характерны более лабильные явления гидропической дистрофии и деформации рельефа эндотелия микрососудов.

Циркуляторную гипоксию усугубляют расстройства микрогемодинамики, связанные с перестройкой ГГБ. При этом соответствующие морфофункциональные изменения эндотелия происходят разнонаправленно: наряду со снижением активности микропиноцитоза, образованием трансэндотелиальных канальцев из микропиноцитозной везикулы (МПВ) и уплотнением части межэндотелиальных стыков наблюдается расширение рядом расположенных межклеточных щелей, сегментарное истончение эндотелиоцитов, их фенестрация, а иногда их разрушение и десквамация с появлением локусов утечки. В результате развивается дискоординация между активным и пассивным трансэндотелиальным транспортом веществ.

Ограничение тканевой гемоперфузии и повышение проницаемости ГГБ сопровождаются неселективной транссудацией плазмы крови в интерстиций миокарда и накоплением во внутритканевой среде продуктов дисметаболизма. Важным фактором ее «засорения» также является патологическая перестройка и дисфункция дренажных механизмов, в частности ЛРС, что ограничивает отток лимфы, обуславливая внутритканевое накопление грубодисперсных субстанций. Дезорганизация интермедиарного обмена приводит к неравномерно выраженному отеку интерстиция, усугубляет циркуляторную гипоксию, способствуя тем самым дистрофическим изменениям КМЦ и нарастающей морфофункциональной гетерогенности сократительного миокарда.

Прогрессирующая перестройка миокарда при хронической ИБС происходит при участии взаимосвязанных транспортно-трофического, нейрогуморального и иммуновоспалительного факторов. Гуморально-зависимый характер диффузного кардиосклероза провоцирует качественные изменения новообразованного коллагена и нарушение структуризации волокнистых элементов. Фибротизация сопровождается изменениями архитектоники, механических свойств соединительнотканного каркаса миокарда, биохимических, биофизических свойств и трофической функции основного аморфного вещества, что становится основой срыва ауторегуляторных механизмов поддержки гомеостаза внутренней среды миокарда.

Как известно, каждый «коронарный криз», клинически проявляющийся приступом стенокардии, оставляет структурный след в виде диссеминированных микроочаговых повреждений венстрикулярных КМЦ. Однако более чувствительны к ишемизации миокарда элементы интра-

кардиального нервного аппарата (Simula S. et al., 2002). В такой экстремальной ситуации возможен массивный выброс нейротрансмиттеров нервными терминалями миокарда, многократно повышающий концентрацию норадреналина в интерстиции (Козловская И.Ю. и др., 2004). Повреждение нервных элементов или их изоляция при кардиосклерозе приводят к микроочаговой «десимпатизации» миокарда, что вместе с нарушениями микроциркуляции обуславливает мозаичный характер его перестройки.

Изменения внутритканевой среды приводят к мобилизации всех клеточных элементов фасцикулы, в том числе обеспечивая гипоксическую стимуляцию клеток фибробластического ряда с выраженным сдвигом в сторону юных форм, отличающихся высокой активностью АТФ-азы. Они интенсивно продуцируют гликозаминогликаны (ГАГ) и склеропротеиды, что нарушает десмогенез и катаболизм качественно измененного и избыточного коллагена и стимулирует диффузный кардиосклероз. Активируясь, фибробласты становятся источником цитоспецифических цитокинов, колониестимулирующих факторов и факторов роста, нейротрансмиттеров и нейропептидов, участвуют в реализации реакций иммунокомпетентных клеток (Manabe I. et al., 2002; Krampega M. et al., 2006). Это активирует рецепторный аппарат интерстициальных макрофагов, стимулирует дегрануляцию лаброцитов, повышает секреторную функцию эндотелиальных клеток МГЦР. Характерна лабилизация перицитов кровеносных капилляров, которые, мигрируя в интерстиции, трансформируются в миофибробласты. При интраваскулярной иммобилизации форменные элементы крови иногда поступают в интерстиций путем диапедеза, где из их гранул освобождается гетерогенный комплекс биологически активных веществ. Гуморальные факторы стимулируют местную РААС, важным звеном которой, помимо макрофагов, являются и вентрикулярные КМЦ.

В результате усиления секреторной функции всех клеточных элементов тканевого микрорайона миокарда, активности его САС и РААС в интерстиции накапливается широкий спектр биологически активных веществ. Наблюдаются альтеративные изменения клеточных и неклеточных компонентов ткани миокарда, повышение проницаемости гистогематического барьера (ГГБ) с диапедезом в отечный интерстиций форменных элементов крови, избыток ангиотропных факторов и медиаторов воспаления, явления диффузного и мелкоочагового кардиосклероза.

Сопряжение явлений регенерации и фиброза реализуется благодаря макрофагально-фибробластическому взаимодействию, играющему

ключевую роль в регуляции роста и инволюции соединительной ткани. Оказывающие взаимостимулирующие эффекты САС и РААС, а также все клеточные элементы тканевого микрорайона секретируют многочисленные, перекрестно взаимодействующие биологически активные факторы, в том числе и медиаторы воспаления. Это нарушает естественные для сердечной мышцы «стромально-паренхиматозные» соотношения, сообщая изменениям, ограничивающим контракильную функцию миокарда, относительную автономность и аутокаталитические свойства.

Крупноочаговая ишемизация сердечной мышцы далеко не всегда приводит к ангиогенному некрозу, но разграничивает миокард на зоны, благодаря различному транспортно-трофическому и структурно-метаболическому обеспечению их функции качественно отличающиеся по сократимости, механизмам компенсации, адаптации и по особенностям повреждения КМЦ. Ключевой фактор перестройки сократительного миокарда при ИБС — энергетический дефицит, как в бассейне стенозированного магистрального сосуда, так и вне его. Однако в зонах неадекватной гемоперфузии миокарда это связано прежде всего с угнетением воспроизводства макроэргических фосфатов из-за неадекватной оксигенации ткани, в то время как вне ишемизированных регионов это следствие долговременной, истощающей компенсаторной гиперфункции КМЦ, сопровождающейся прогрессирующей деструкцией митохондрий и связанным с этим энергетическим дефицитом, что ведет к прогрессирующей пластической недостаточности КМЦ.

В зависимости от функциональной нагрузки миокард экстрагирует из крови до 70–75% кислорода, компенсируя потребность в нем за счет интенсивности кровотока (Цветков В.Д., 2004). Угнетение сократительной способности, «гибернация» миокарда начинается с момента стабильного ограничения гемоперфузии на 35–40% от нормального уровня (Grund F. et al., 2006). Причинами, которые определяют формирование такой зоны миокарда, наряду с ограничением коронарной гемоперфузии часто бывают рецидивирующие эпизоды его ишемизации при неспособности сосудистого русла адекватно реагировать на повышение функциональной нагрузки на сердечную мышцу (Reneman R., 1998). Снижение коронарного резерва лимитирует потребление кислорода КМЦ путем минимизации их энергозатрат до уровня, необходимого для выживания в таких условиях. Ограничение кислородтранспортного обеспечения функции КМЦ приводит к редукции и модификации кислородзависимых механизмов регенерации

АТФ, в том числе к переключению на наименее энергетически эффективный анаэробный путь утилизации глюкозы. Это сохраняет производство АТФ в объеме, позволяющем поддерживать электролитный гомеостаз и пластические процессы на уровне, предупреждающем некроз (Goldhaber G., 1997; Хомазюк А.И., Гончар И.В., 2000).

Ключевым энергосберегающим эффектом в данной ситуации становится «отключение» контрактильной функции КМЦ с последующими атрофическими изменениями сократительного аппарата и реализацией генетически детерминированной перестройки клеток по «фетальноподобному» типу. Редукция контрактильных структур КМЦ ограничивает потребность клеток в энергетических фосфатах, что, в свою очередь, способствует снижению их потребности в кислороде (Lang D. et al., 1998; Opie L., 1999; Semenza G.L., 2000). Этот важнейший адаптационный механизм, пролонгирующий переживание КМЦ в условиях резко уменьшенного воспроизводства энергетических ресурсов, реализуется как на органном, так и на микрорегиональном уровнях. Закономерным итогом такой ситуации оказывается структурно-функциональная инволюция КМЦ вследствие недостаточного пластического обеспечения их функции.

Формирование КМЦ с типичной для гибернированного миокарда ультраструктурой происходит неоднозначно. В каждом кардиобиоптате можно проследить этапность «диссоциативно-дифференцировочной» перестройки вентрикулярных КМЦ, которой подвергаются как предварительно гипертрофированные, так и атрофические клетки. В ее основе лежат не только генетически детерминированные явления, обусловленные дисметаболическими сдвигами в условиях неадекватного кислородно-трофического обеспечения функции КМЦ, но и прогрессирующая инволюция, лишь частично компенсируемая адаптационными процессами.

К необратимым изменениям КМЦ гипоперфузируемого миокарда приводят различные факторы и механизмы, такие, как оксидативный стресс, активация катаболической системы и дискоординация сигналтрансдукторной системы (СТС) клетки ауто- и паракринными факторами, явления аутофагии. Но наиболее закономерен футлярный миоцитолитический процесс, обусловленный некомпенсированной пластической недостаточностью — неспособностью регенераторных механизмов КМЦ остановить «таяние» миофибрилл (Мф) и деструкцию других органелл даже при блокировании их наиболее энергоемкой контрактильной функции. Это, однако, не исключает программированной клеточной смерти, наиболее часто провоцируемой поврежденным митохондриомом, и других вариантов альтерации КМЦ, вероятность которых

возрастает по мере прогрессирувания центральных и периферических факторов ограничения коронарного резерва, а также дискоординации общих и местных нейрогуморальных механизмов регуляции функций и поддержания гомеоморфоза всех компонентов ткани.

Вполне очевидно, что восстановление контрактильной способности гибернированного миокарда возможно только после регенерации редуцированного контрактильного аппарата КМЦ, систем энергетического обеспечения их функции, электролитного обмена и гомеостаза внутритканевой среды, что определяет эффективность послеоперационного восстановительного процесса.

Долговременное функционирование любой биологической системы предполагает сбалансированность постоянно текущих в ней дезинтегративных и восстановительных процессов (Саркисов Д.С. и др., 1980). Гипокинезия более или менее значительной массы гипоперфузируемой сердечной мышцы влечет дополнительную нагрузку на активно работающие регионы миокарда, где она перераспределяется между в различной степени измененными клетками. Режим компенсаторной гиперфункции вентрикулярных КМЦ резко повышает требования к механизмам внутриклеточной регенерации, которые определяют эффективность адаптации миокарда к работе в новых условиях. Ситуацию усугубляют альтеративные изменения, которые, перманентно возникая в рабочих клетках миокарда, поддерживают перераспределение функциональной нагрузки между клеточными и субклеточными структурами, в той или иной степени сохранившими способность обеспечивать сократимость КМЦ и миокарда в целом (Пауков В.С., Фролов В.А., 1982; Гавриш А.С. и др., 2007).

Прогрессирующая перестройка сократительного миокарда, обусловленная дистрофическими, деструктивными, компенсаторными и приспособительными процессами, постепенно снижает толерантность больных к физической нагрузке даже при значительных промежутках между клинически выраженными эпизодами ОКН. При этом фундаментальный патогенетический фактор, непосредственно поддерживающий такие условия функционирования КМЦ вне бассейна стенозированной магистральной артерии, — нарушения микроциркуляции, которые провоцируют энергетический дефицит, электролитный дисбаланс, явления оксидативного стресса, дискоординацию секреторно-пластической функции клеток, а также стимулируют систему внутриклеточного катаболизма.

В клетках, на которые падает нагрузка поврежденных при очередном приступе стенокардии КМЦ, развивается компенсаторная гипертрофия

в виде относительно равномерного наращивания массы сократительного аппарата и гиперплазии органелл, обеспечивающих его работу. Повышение пластической функции клетки сочетается с усилением секреторной функции, на что указывает дилатация цистерн пластинчатого комплекса, рядом с которыми видны многочисленные гранулы и полиморфные вакуоли, гиперплазия, гипертрофия, а иногда и кавернозноподобная трансформация элементов шероховатого эндоплазматического ретикулаума (ШЭР), заполненных слабоосmioфильными массами.

Компенсаторное увеличение массы КМЦ повышает потребности клеток в транспортно-трофическом обеспечении их функции. Однако в связи с продолжающейся гиперфункцией сократительных клеток миокарда в условиях прогрессирующего ухудшения микроциркуляции ресинтез крист митохондрий отстает от их деструкции. В результате со временем полноценных митохондрий становится настолько мало, что энергетический дефицит и пластическая недостаточность приводят к дискоординации регенераторных механизмов с нарушением объемных соотношений органелл КМЦ и снижением их качественных характеристик. Нарастающий энергетический дефицит способствует также отказу гомеостатических механизмов на разных уровнях регуляции, что ведет к усугубляющемуся нарушению регенерации и фиброзу. Гипертрофия КМЦ сопровождается активацией АТ-II и, соответственно, АТ-зависимой каспазы-3, что приводит к повреждениям эндотелиоцитов, апоптозу и продуктивным процессам в резистивных сосудах миокарда, в результате чего происходит «разрежение» его капиллярной сети (Dimmeler S. et al., 1997; Pernow J., Wang Q.-D., 1997).

Таким образом, адаптационные и патологические явления, развивающиеся в ишемизованной зоне миокарда, представляют собой растянутый во времени процесс ускоренного износа его рабочих клеток, причем накапливающиеся количественные и качественные изменения ультраструктуры и метаболизма КМЦ полноценно не компенсируются. Иницируемая гипоксией гуморальнозависимая перестройка всех тканевых компонентов миокарда — ключевое звено его изменений, относительно автономно осуществляющихся уже вне прямой связи с его контрактильной функцией, которая все более ограничивается вследствие прогрессирующего изменения ультраструктуры КМЦ, дезорганизации процессов ультрациркуляции и гомеостаза внутритканевой среды, нерационального наращивания массы соединительнотканного компонента и нарушения естественных для миокарда стромально-паренхиматозных соотношений.

Гибель КМЦ в ишемической, функционально перегруженной зоне миокарда может быть следствием пластической недостаточности, которой обычно сопутствует активация лизосомного аппарата и других механизмов внутриклеточного катаболизма. Менее распространенным вариантом бывают необратимые повреждения клеток вследствие метаболического стресса. Закономерен также апоптоз КМЦ вследствие глубокой перестройки ультраструктуры, приводящей к практически полной утрате сократительной способности при сохранении секреторной функции, что негативно влияет на смежные клетки. Программированную смерть таких КМЦ можно рассматривать как адаптационную реакцию тканевого уровня. Кроме того, в любой фазе изменений каждая клетка может подвергаться альтерации при очередном рецидиве ОЖН, причем резистентность КМЦ в подобных ситуациях обратно пропорциональна степени их перестройки.

Тактический успех инвазивных методов лечения ИБС, предупреждающих такие тяжелые проявления заболевания, как стенокардия и инфаркт миокарда, не снимает стратегически важной необходимости ограничения патологического воздействия метаболических и нейрогуморальных факторов, инициирующих и стимулирующих дальнейшее негативное развитие патологической ситуации со всеми вытекающими последствиями для больного, в том числе и прогрессирующей ИКМП. Вследствие комплексного характера недостаточности транспортно-трофического обеспечения функции миокарда при хронической ИБС ликвидация первого барьера для органного кровотока посредством аорто-коронарного шунтирования или стентирования субэпикардальной артерии в итоге трансформирует ситуацию в «кардиальный X-синдром». При этом доминирование в гибернированном миокарде труднообратимых вариантов блокирования кровеносных капилляров наряду с перестройкой КМЦ и фиброзированием миокарда может быть одной из существенных причин отсроченного восстановления его контрактильной функции после реваскуляризации.

Эффективная долговременная поддержка функционального потенциала сократительного миокарда и при неинвазивном подходе, и в послеоперационном периоде возможна лишь при условии ограничения влияния метаболических факторов атерогенеза, мишенью которых являются как центральные, так и периферические отделы сосудистой системы сердца. Однако для понимания всей гаммы тонких процессов, развивающихся в сердце на разных этапах патогенеза ИБС, необходимо комплексное изучение миокарда при ИКМП, которая, возникая в наи-

более ранней фазе заболевания, сохраняется и прогрессирует при его хроническом течении. Этому и посвящена данная работа.

Собственные исследования выполнены с использованием кардио-биопсий больных хронической ИБС и экспериментального материала, полученного при моделировании алиментарного атеросклероза, а также острой и рецидивирующей коронарной недостаточности. Полученные результаты свидетельствуют о том, что прогрессирующая перестройка СМЦ, интерстиция и сократительного миокарда при хронической ИБС включает не только постепенно формирующиеся стойкие изменения, но и систематически наслаивающиеся на них остро возникающие нарушения, доступные для корригирующих воздействий, что, очевидно, открывает дополнительные возможности для профилактики и лечения этой распространенной патологии.

Глава 1

Структура и транспортно-трофическое обеспечение функции миокарда левого желудочка

Многолетний опыт научных изысканий ведущих отечественных и зарубежных кардиологических центров проблемы ИБС свидетельствует как о множественности факторов, инициирующих и поддерживающих патогенетическую основу заболевания — ишемию миокарда, так и о сложных патогенетических связях между ними. Среди них, наряду с коронарной недостаточностью, — нарушения механизмов гемостаза и реологических свойств крови, фиксированные и динамические стенозы магистральных артерий сердца, дезорганизация процессов микроциркуляции, метаболические изменения и расстройства нейрогуморальной регуляции функций миокарда (Браунвальд Е. и др., 1995).

Обострения заболевания, проявляющиеся «коронарными кризами», и более или менее продолжительные периоды его латентного течения постепенно ограничивают коронарный резерв и сократительную способность сердца (Лутай М.И., Воронков Л.Г., 1995; Амосова Е.Н., 1998;

Лизогуб В.Г., Кузько Н.В., 2007; Коваленко В.Н., 2008). В условиях неадекватного кровоснабжения насосную функцию сердечной мышцы обеспечивает компенсаторное перераспределение нагрузки между патологически измененными и сохраняющими работоспособность КМЦ с максимальной мобилизацией их механизмов внутриклеточной регенерации (Пауков В.С., Фролов В.А., 1982).

Высокая структурно-функциональная пластичность миокарда основана на эволюционно сложившемся сочетании его клеточного строения и свойств «функционального синцития». Благодаря этому изменению, возникающие в ишемизированной ткани, могут длительное время нивелироваться суммированием сократительной способности всех КМЦ, сохраняющих работоспособность. Нормальная работа каждого КМЦ и сердечной мышцы в целом невозможна без полноценного транспортно-трофического обеспечения ее функции. В связи с этим взаимообусловленную перестройку КМЦ, интерстиция, питающей их сосудистой системы и иннервации миокарда следует рассматривать как один из ключевых механизмов патогенеза сердечной недостаточности при любых хронических заболеваниях сердца.

1.1. КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ МИОКАРДА

Система кровоснабжения миокарда человека и лабораторных животных принципиально сходна. Общая схема ветвления артерий, кровоснабжающих сердечную мышцу, может быть представлена следующим образом: венечные артерии, их магистральные субэпикардальные ветви, интрамуральные, интерфасцикулярные сосуды, которые, дихотомически ветвясь, «по пути» отдают интрафасцикулярные артерии. Интрамуральные (или интерфасцикулярные) артерии, «перфорирующие» миокард от эпикарда к эндокарду, в конечном итоге распадаются на мелкие межпучковые сосуды, которые делятся на веточки, проникающие внутрь мышечного пучка, где и завершаются артериолами, уже являющимися интегральным компонентом питаемого тканевого микрорайона миокарда (рис. 1.1).

Каждую фасцикулу снабжают кровью несколько сосудов, исходящих из различных межпучковых ветвей, которые, в свою очередь, могут начинаться из различных интрамуральных артерий. Число артериальных веточек, входящих с различных сторон в мышечный пучок, пропорционально его величине. Места входа артерий в фасцикулу — ее полюса и боковые поверхности. Если относительно крупные интраму-



Рис. 1.1. Ветвление приносящих кровь сосудов миокарда левого желудочка сердца человека (реконструкция по серийным гистотопограммам; ув. 15)

ральные артерии, еще сохраняющие признаки органоидного строения, как бы раздвигают мышечные пучки независимо от их ориентации, то межфасцикулярные артерии в основном следуют параллельно поверхности фасцикул, а веточки, вступающие в них, ориентированы под углом к продольной оси мышечного пучка. Пересекая питаемую фасцикулу, каждая из интрафасцикулярных артерий рассыпается на артериолы, ориентированные преимущественно по продольной оси мышечного пучка (рис. 1.1, 1.2).

Несмотря на условность границ между отдельными фасцикулами, пучковая структура миокарда реальна, и ей подчинено строение периферических отделов сосудистой системы органа (рис. 1.3).

Строение стенок питающих миокард сосудов зависит от их калибра и выполняемой функции. Межпучковые артерии окружены парава-

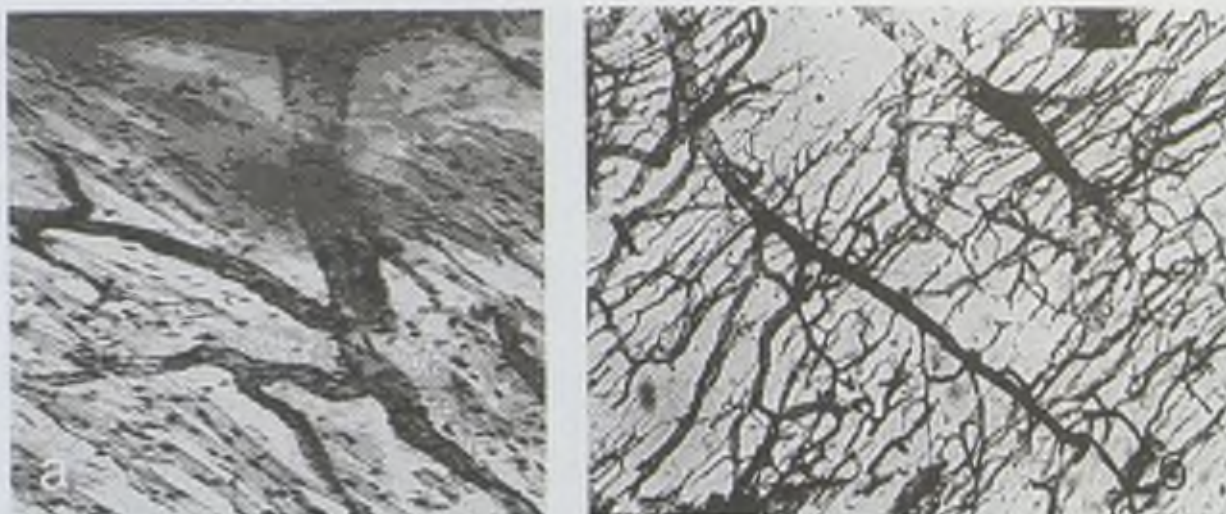


Рис. 1.2. Ветвление приносящих кровь сосудов миокарда человека: а — артерии и артериолы (гематоксилин и эозин; ув. 70); б — интрафасцикулярные артерии, артериолы, прекапилляры и капилляры (инъекция тушью; ув. 70)

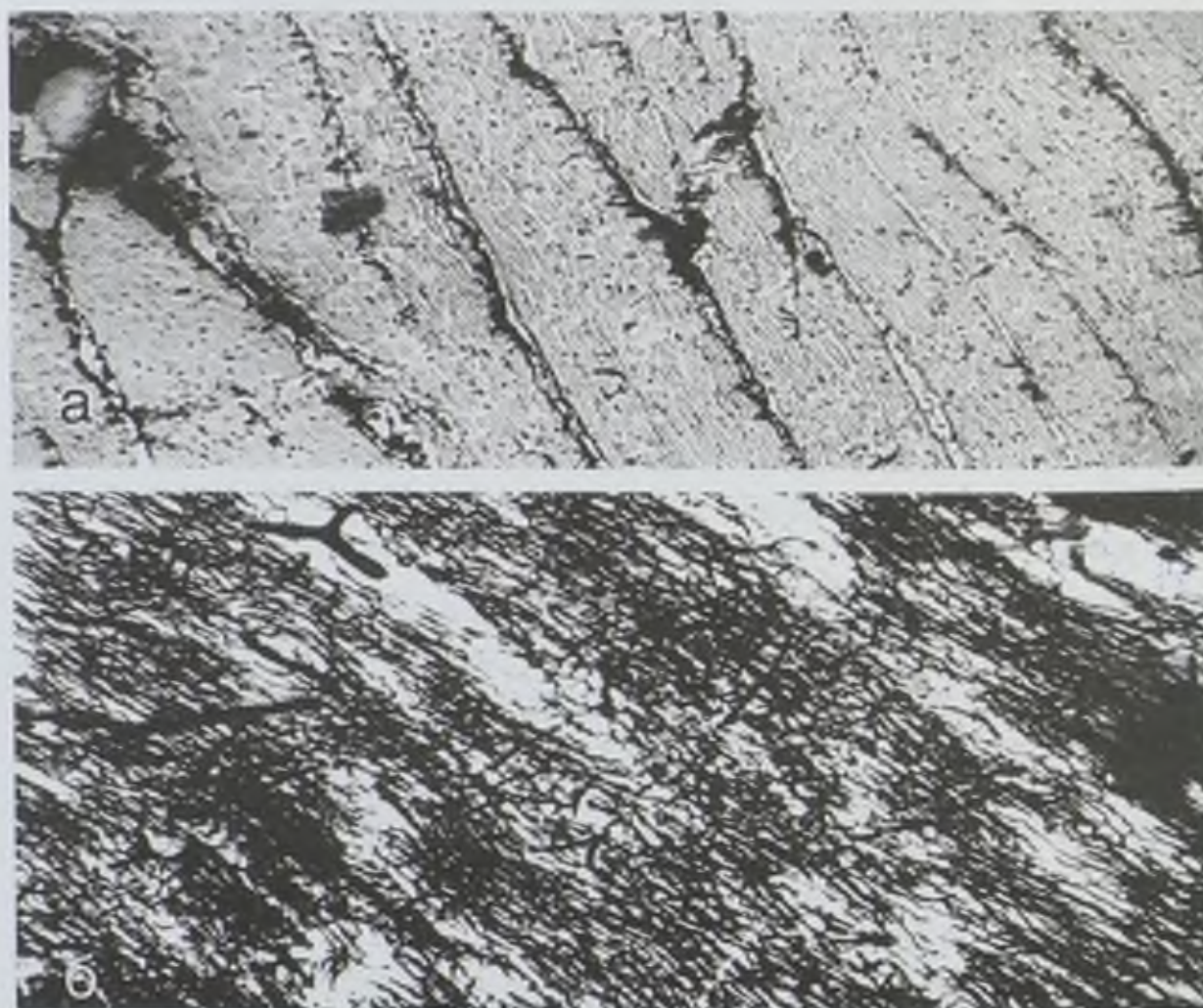


Рис. 1.3. Фасцикулярная структура миокарда: а — межфасцикулярные прослойки рыхлой соединительной ткани [импрегнация серебром (Мареш)]; б — интра- и межфасцикулярное распределение миокардиальной сосудистой сети в левом желудочке сердца (инъекция тушью; ув. 70)

зальными соединительнотканными чехлами, исчезающими с уменьшением диаметра сосуда. Наружная оболочка, образованная рыхло расположенными волокнистыми элементами и единичными клетками соединительной ткани, без видимой границы переходит в периваскулярную зону, сливаясь с интерстицием миокарда.

Медия интрамуральных сосудов, непосредственно начинающихся от субэпикардиальных магистралей и их крупных ветвей, состоит из нескольких слоев продольно и циркулярно ориентированных гладкомышечных клеток (ГМК). Как показали электронномикроскопические исследования, артериолы миокарда диаметром более 30 мкм имеют стенку, состоящую из эндотелиальных клеток и ГМК, а также соединительной ткани. Эндотелиальные клетки плоские, удлинённой формы с уплощенными ядрами. Мышечный слой содержит 2–3 ряда ГМК, количество которых уменьшается по мере уменьшения диаметров артериол. В стенке артериол диаметром 25–20 мкм наблюдается только один ряд ГМК, который становится прерывистым в самых мелких артериолах и прекапиллярах (Sherf et al., 1977; Выренков Ю.Е. и др., 1981).

В сплошном слое эндотелиоцитов, выстилающем внутреннюю поверхность артериальной стенки, клетки ориентированы по току крови. Размеры эндотелиоцитов переменны: длина клеток 25–50 мкм, ширина — 7–15 мкм, толщина в выходящей в просвет ядродержащей части до 3 мкм, а по периферии — 1 мкм и менее (Волкова О.В. и др., 1987). Этим клеткам принадлежит особая роль в функционировании сосудов, осуществляющих транспортно-трофическое обеспечение миокарда. Конфигурация люминальной поверхности эндотелиального пласта зависит от функционального состояния сосуда: его дилатация сопровождается уплощением периферических зон эндотелиоцитов, при сокращении же сосудистой стенки эти клетки приобретают ромбовидную форму, а их ядродержащие зоны в виде почек выступают в сосудистый просвет.

Как естественная граница между тканями и кровью, эндотелий образует сам и связывает на своей поверхности широкий спектр антитромботических, анти- и прокоагулянтных факторов, которые составляют сложную систему веществ-антагонистов, регулирующих агрегатное состояние пристеночного слоя плазмы (Куприянов В.В. и др., 1986). Сосудистый эндотелий представляет собой сложнейшую полифункциональную систему, воздействующую как на сосуды, так и на систему крови. Он участвует в гемотканевом обмене, обеспечивая его селективность, синтезирует и катаболизирует целый ряд биологически активных веществ, регулирует сосудистый тонус (Малая Л.Т. и др., 2000).

376047-

Поверхность эндотелия как обширное рецепторное поле играет ключевую роль в реактивных изменениях сосудистой стенки. Благодаря своему рецепторному аппарату эндотелий чувствителен к гормонам, нейромедиаторам, цитокинам. Доставляемая ими информация акцептируется рецепторным аппаратом клетки, гликопротеид-ферментным комплексом, встроенным в плазмолемму. Его гликопротеидный компонент, непосредственно взаимодействующий со специфическим для себя внешним раздражителем-лигандом, структурирован в гликокаликсе (Кулинский И.В., Колесниченко Л.С., 2005).

Полученная информация передается на протеидный компонент рецептора, далее — на встроенный в толщу мембраны G-белок, последовательно вызывая в них конформационные изменения. При этом G-белок приобретает способность взаимодействовать с гуанозинтрифосфатом (ГТФ), дополнительно изменяя свою пространственную конфигурацию, что, в свою очередь, служит сигналом для активирования аденилатциклазы (АДЦ), гуанилатциклазы, фосфолипазы C — любого из функционально сопряженных с соответствующим рецептором ферментов-усилителей, локализованных на внутренней поверхности плазмолеммы. В результате в клетке повышается концентрация одного из вторичных мессенджеров — соответственно цАМФ, цГМФ либо дисцилглицерола и инозитолтрифосфата, которые, изменяя внутриклеточную концентрацию ионизированного кальция (Ca^{2+}), стимулируют разнообразные ферментные системы эндотелиоцита и тем самым различные виды клеточной активности (Браун А.Д., Моженко Т.П., 1987).

Ферментная система эндотелиоцитов обуславливает их участие в метаболизме таких веществ, как норадреналин, серотонин, аденозин. В них присутствует АТ-превращающий фермент, образуются метаболиты арахидоновой кислоты, лейкотриены и, в частности, вазодилатор и антиагрегант простациклин (простагландин I₂). Эндотелиоциты выделяют эндотелиальный релаксирующий фактор, идентифицированный как NO, а также эндотелин, полипептид-вазоконстриктор, повышающий артериальное давление. Секреция «фактора роста эндотелиального происхождения» детерминирует рост и размножение ГМК. Таким образом, эндотелий оказывает разнонаправленное регуляторное влияние на самые различные аспекты структуры и функции сосудистой стенки: ее тонус, проницаемость, пластические процессы (Libby P., 1987; Vanhoutte P., 1989).

Люминальная, постоянно контактирующая с кровью поверхность эндотелия покрыта тонким слоем гликокаликса, основным компонентом которого являются гликопротеиды. В нем присутствуют также сия-

ловые кислоты, гликолипиды, гепарин, моно- и полисахариды, белки. Весь этот материал организован в виде рыхлого внеклеточного слоя, пропитанного водой с ионами, белками плазмы крови. Гликокаликс, как и поверхность форменных элементов крови, имеет отрицательный заряд, что во многом определяет тромборезистентность сосудистой стенки. Неравномерное, «доменное» распределение этого заряда в гликокаликсе оказывает существенное влияние на его неспецифическую, основанную на электростатическом взаимодействии адгезивность и транспортную функцию (А.М. Чернух и др., 1984).

В эндотелиоцитах выделяют периферическую контактную зону, занимаемую органеллами, и ядерную структурно-функциональную зону. Зоны весьма условно разграничены между собой (Куприянов В.В. и др., 1986). Ядро, занимающее центральную область клетки, овоидно-удлиненной и, так же как и ее тело, уплощенной формы, выполнено филаментозным эу- и гранулярно-глыбчатым гетерохроматином, концентрирующимся под нуклеолеммой такого же строения, что и у других клеток.

Ядрышки невелики, и их редко бывает больше одного. Основная масса органелл, обеспечивающих энергетические и пластические потребности клетки, сосредоточена вокруг ядра. Комплекс Гольджи обычно расположен ближе к люминальной поверхности. Его профили, имеющие вид плоских полостей, образуемых элементарной мембраной, окружены немногочисленными крупными вакуолями и группами мелких везикул, иногда с уплотненным содержимым. Гладкий эндоплазматический ретикулум (ГЭР) и ШЭР, вместе с ядром и рибосомами образующие пластический конвейер клетки, представлены разнонаправленно ориентированными канальцами. Мембрана ШЭР усеяна гранулами рибонуклеопротеидов (РНП).

Немногочисленные митохондрии округлой или овоидной формы, размерами 0,1–1 мкм. Их внутренняя мембрана образует 3–6 коротких крист, погруженных в просветленный матрикс. Лизосомы типичного строения, их число и размеры также невелики. Цитоспецифический элемент ультраструктуры эндотелиоцитов — тельца Вейбеля–Паладе. Эти особые везикулы содержат Р-селектин и фактор фон Виллебранда, многомерный гликопротеин, выполняющий главную посредническую роль во взаимодействии плазменного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, который секретируется в случае активации эндотелия при повреждении ткани. Тельца Вейбеля–Паладе могут быть сферической, овальной или продолговатой формы, длиной 2–3 мкм и диаметром около 0,15 мкм. Электронная плотность их содержимого изменяется от

незначительной до высокой, по-видимому, в соответствии с функциональным состоянием.

Как и во всякой клетке, в эндотелиоците присутствует обширный комплекс ферментов, необходимых для собственных энергетических и пластических потребностей и для выполнения специфических функций, обеспечивающих удаление фибрина, синтез биологически активных веществ, компонентов базальной мембраны и межклеточного вещества. Их митохондрии и лизосомы содержат весь набор ферментов, характерных для этих органелл. Гистохимически в эндотелиоцитах идентифицированы АТФ-аза, ряд оксидоредуктаз и других ферментов, интегрированных с мембранами митохондрий, с плазмолеммой, адсорбированных гликоликсом и связанных с рецепторами (Гавриш А.С., 2009).

Форма эндотелиальной клетки поддерживается фибриллами цитоскелета, объединенными в сеть, в которой различают лишенный органелл цитокортекс, расположенный непосредственно под плазмолеммой и лучше выраженный в контактной зоне клетки, микротрабекулярную решетку эндоплазмы и волокна напряжения, пересекающие цитоплазму в различных направлениях. Среди многочисленных белков, структурированных в филаментах цитоскелета, количественно доминирует актин, способный, в зависимости от ситуации, переходить из глобулярной Г-формы в фибриллярную F-форму либо вновь деполимеризоваться. Элементами цитоскелета являются также ориентированные преимущественно вдоль клетки актомиозиновые комплексы — волокна напряжения, микротрубочки, довольно редко встречающиеся в срезах, и так называемые промежуточные фибриллы, служащие для соединения элементов фибриллярного каркаса (Фултон А., 1987; Schnittler H. et al., 1990).

Барьерная функция эндотелиального монослоя, в частности парацеллюлярная ультрафильтрация по межэндотелиальным стыкам, связана с динамичной перестройкой цитоскелета клеток (Mostov K.E., Simister N.E., 1985). Структуризация фибрилл его актинового компонента требует расхода АТФ. При взаимодействии с всегда присутствующими в цитоплазме молекулами миозина и Ca^{2+} F-актин генерирует силу, влияя на расположение органелл и рельеф клеточной поверхности. Связь фибрилл с плазмолеммой в зонах межэндотелиальных стыков дает основания думать о зависимости их проницаемости от состояния цитоскелета, а его контакты с встроенными в плазматическую мембрану рецепторами — о возможности регуляторного влияния эндотелиоцитов на процессы парацеллюлярной ультрафильтрации (Drenckhahn D. et al., 1996; Смурнова К.М. и др., 2008).

Свидетельство активного воздействия эндотелиоцитов на ультрафильтрацию — присутствие в зоне межэндотелиальных контактов цГМФ-зависимого актинассоциированного фосфопротеина, тирозинпротеинкиназы, фосфорилирование которой обеспечивает реализацию рецепторопосредованной кинетической реакции цитоскелета и изменение проницаемости межэндотелиальной щели (Malek A., Izumo S., 1996).

Плазматическая мембрана эндотелиоцита — типичная трехслойная биологическая мембрана с погруженными в липидный биослой белковыми комплексами. Их выступающие полярные части со стороны цитоплазмы изнутри входят в состав субмембранного, а снаружи — пареплазмолеммального слоев клеточной оболочки.

Важный структурно-функциональный элемент эндотелиального монослоя — межклеточные контакты. На импрегнированных серебром препаратах межклеточные границы имеют вид тонких, слегка извитых линий. Периферические и контактные зоны смежных клеток могут просто накладываться друг на друга либо формировать интердигитации, значительно усложняющие контуры межклеточной щели. При этом край одной из клеток свободно свисает в просвет сосуда, образуя так называемую маргинальную складку.

Пространство между клетками, в среднем 2–3 нм шириной, на всем протяжении заполнено межклеточным «цементом», близким по своим физико-химическим свойствам к гликокаликсу. Зоны резкого сближения примыкающих поверхностей клеток могут перемежаться локальными расширениями контактной щели. Специализированными структурами, поддерживающими целостность эндотелиальной выстилки сосуда и служащими для обмена информацией между образующими ее клетками, являются плотные и щелевые коммуникационные соединения или контакты в области латерального примыкания эндотелиоцитов. Плотный или замыкающий контакт, образованный слиянием внешних листков плазмолеммы смежных клеток, представляет собой пенталамиллярный комплекс, укрепленный сетью контактных фибрилл (Архипенко В.И. и др., 1982).

Щелевидные межэндотелиальные контакты встречаются значительно реже. Они имеют определенное структурное сходство с подобными образованиями вставочных дисков КМЦ. Несмотря на присутствие этих специализированных структур, межклеточная щель обеспечивает направление ультрафильтрации жидкости по гемотканевому градиенту давления как избирательный парацеллюлярный путь для небольших гидрофильных молекул (Козлов В.И. и др., 1994).

Отличительная особенность люминальной поверхности эндотелиоцитов — механическая лабильность, проявляющаяся в формировании многочисленных выступов и втяжений, отшнуровывающихся в виде МПВ, которые способны вновь встраиваться в плазмолемму либо сливаться друг с другом, образуя полиморфные гроздьевидные и цепочечные комплексы из нескольких элементов. МПВ обычно диаметром 50–70 нм, изнутри выстланы слабоосмиофильным аморфным или гранулярным материалом. Основная их функция — трансэндотелиальный «контейнерный» перенос грубодисперсных веществ.

Процесс отделения от плазмолеммы нагруженного пузырька, так же как последующее слияние с ней и опорожнение на противоположной поверхности клетки, осуществляется значительно быстрее, чем его перемещение через цитоплазму. В связи с этим микровезикула большую часть времени существует в виде более или менее глубокого инвагината плазмолеммы либо не связанного с ней замкнутого мембранного образования. Ассоциируясь, микровезикулы иногда формируют динамичные трансэндотелиальные каналы, которые могут служить дополнительным путем пассивного переноса веществ (Wagner R., Casley-Smith J., 1981).

Эндотелиальный монослой лежит на базальной мембране, связываясь с ней полудесмосомами и адгезивными белками, в частности фибронектином. Материал, образующий базальную мембрану, основой которой является коллаген IV типа, синтезируется главным образом самими эндотелиоцитами, так же как и структурированные в ней гликопротеиды, ламнин, фибронектин и др. (Большакова Г.Б., 1991).

Во всех отделах сосудистого русла сердца, в том числе и в артериях различного калибра, базальная мембрана, подстилающая эндотелий, имеет трехслойное строение и тонкофибрилярную сетчатую основу, ячейки которой выполнены гликопротеидами и гепарин-сульфатсодержащими протеингликанами. Наряду с пограничной и опорной функциями она выполняет роль барьера с электростатическими свойствами, проницаемость которого для фильтрующихся субстратов зависит от размеров и заряда их молекул или частиц (Simonson M. et al., 1989).

К базальной мембране прилежит субэндотелиальный слой, который образован различно ориентированными коллагеновыми волокнами, погруженными в богатое ГАГ основное межклеточное вещество, среди которых встречаются немногочисленные фибробласты и изредка макрофаги. В местах ветвления сосудов и других участках, по-видимому, испытывающих более сильное воздействие потока крови, наблюдаются мышечно-эластические утолщения, в которых можно различить по-

верхностный и более богатый волокнистыми элементами глубокий слой. Базальный слой, подстилающий эндотелиоциты, хорошо развит, следует за неровностями их плазмолеммы и включает ГАГ.

Узкая субэндотелиальная зона содержит гомогенное слабоосмиофильное вещество и разрозненные фибриллярные структуры. Эластическая мембрана резистивных сосудов миокарда, образуемая аморфным и фибриллярным компонентами, тонкая, с широкими окнами на поперечных разрезах, часто имеет вид мелких, разрозненных фрагментов.

Внутренняя граница интимы, среднего слоя сосудистой стенки, — внутренняя эластическая мембрана из ветвящихся эластических волокон, образующих гладкую пластинку с отверстиями диаметром 2–5 мкм, через которые в субэндотелиальное пространство из медики проникают отростки ГМК. Эластическая мембрана и эластический каркас сосудистой стенки во многом определяют ее механические свойства. Зрелые эластические волокна и мембраны состоят из двух компонентов: аморфного, образуемого растяжимым эластином, и фибриллярного, из структурных гликопротеидов, ограничивающих растяжимость эластинового матрикса (Хэм А., Кормак Д., 1983; Быков В.Л., 2000).

Медию интрамуральных артерий формируют ГМК, расположенные в несколько слоев, косопродольно и циркулярно, а также небольшое количество коллагеновых волокон. С уменьшением калибра сосудов строение их стенки упрощается: уменьшается число гладкомышечных слоев, а образующие их элементы беднее органеллами, чем ГМК магистральных артерий. ГМК этих сосудов имеют уплощенную веретенообразную форму с сарколеммой, усложненной довольно частыми и глубокими инвагинатами, наиболее выраженными в апикальных отделах клеток (Форбс М., 1988).

Набор органелл ГМК стереотипен. Большую, периферическую часть их занимает контрактильный аппарат, состоящий преимущественно из группирующихся в пучки различной мощности актиновых филаментов толщиной 5–8 нм, в то время как толстые (15–19 нм) миозиновые нити распределены нерегулярно и не всегда выявляются. Актиновые филаменты фиксированы в теле клетки «плотными телами» — удлиненными электронноплотными аналогами телофрагм КМЦ, а на сарколемме — нерегулярно расположенными поверхностными уплотнениями, соответствующими промежуточным зонам вставочных дисков рабочих клеток миокарда.

Центральная зона ГМК занята крупным палочковидным ядром длиной около 20 мкм, выполненным полупрозрачной кариоплазмой и мел-

копетлистым микрофибриллярным эухроматином с узкой электронно-плотной полоской гетерохроматина под двухслойной нуклеолеммой, которая образует довольно многочисленные поры. Ядро содержит 1–2 небольших ядрышка. Околоядерная зона свободна от контрактильных элементов и занята различными органеллами, сосредоточенными в основном у полюсов ядра. Это митохондрии, пластинчатый комплекс Гольджи, имеющий небольшой объем и типичное строение, довольно редко встречающиеся центриоли, фрагменты ШЭР, свободно рассеянные гранулы РНП и гликогена.

Из мембранных структур в ГМК преобладают мелкие митохондрии, концентрирующиеся вокруг ядра, преимущественно у его полюсов. Органеллы имеют округлую или удлинённую форму, их относительно многочисленные кристы четко контрастируются при цитохимическом выявлении окислительно-восстановительных ферментов. Здесь же систематически встречаются первичные лизосомы с гомогенным электронноплотным содержимым и одноконтурной мембраной, а также их вторичные формы, содержащие светлые и темные компоненты, которые активно участвуют в удалении продуктов внутриклеточного катаболизма посредством экзоцитоза.

Саркоплазматический ретикулум (СПР) ГМК артерий развит достаточно хорошо и представлен периферическими и центральными компартментами. На ультратонких срезах под электронным микроскопом он имеет вид многочисленных везикул и разнонаправленно ориентированных тубул, образуемых гладкой цитомембраной, в распределении которых отмечается определенная связь с электронноплотными тельцами, лучше прослеживаемая в кортикальной зоне клетки. Характерная особенность ГМК — хорошо развитый опорный цитоскелет, элементы которого размещены в саркоплазме неравномерно. Формирующие его микротубулы и филаменты распределены внутри всего внутриклеточного пространства, между ядром и полосами клетки.

Сарколемма ГМК образована типичной трехслойной цитомембраной, покрытой слоем гликокаликса, толщина которого в местах сближения клеток составляет 30–50 нм, значительно возрастая на их свободной поверхности. Общую площадь сарколеммы существенно увеличивают простые кавеолы и более сложные, как бы состоящие из нескольких таких элементов инвагинаты, так называемые бусовидные тубулы, соответствующие Т-системе КМЦ.

ГМК артериальной стенки интегрированы между собой посредством межклеточных контактов и мембранного каркаса меди. Контакты между ГМК многообразны. Это может быть небольшая по протяжен-

ности щель между несколько уплотненными участками плазматических мембран смежных клеток шириной 17–20 нм без какого-либо электронноплотного содержимого либо структуры, напоминающие десмосомы или нексусы. Наличие окон во внутренней эластической мембране допускает также миоэндотелиальные контакты в виде простого прилегания небольшого выступа, образуемого одной из клеток к поверхности другой с узким свободным промежутком между ними (Кауфман О.Я., 1979).

ГМК разделены небольшим количеством коллагеновых и эластических волокон, в воспроизводстве которых им принадлежит ведущая роль. Пучки коллагеновых фибрилл окружают эластические волокна и в виде чехла оплетают ГМК, объединяя их в единую систему между собой и с дифференцированными эластическими мембранами сосудистой стенки. Такая стереоархитектоника мышечно-волоконистых элементов обеспечивает их однонаправленное растяжение, лимитируемое коллагеновыми волокнами и регулируемое тонусом ГМК (Серов Р.А., 1982). Часто встречающиеся мио-миоцитарные и мио-эндотелиальные контакты, по-видимому, необходимы для функциональной интеграции различных клеточных элементов сосудистой стенки (Форбс М., 1988).

Терминальное звено приносящего кровь отдела сосудистой системы сердца — артериолы, которые дают начало **микрогемоциркуляторному руслу**, питающему и дренирующему ткань миокарда. Периферический отдел кровеносной системы сердца представляет собой типичный пятичленный комплекс, соответствующий «функциональной единице» МГЦР, слагающейся из артериол, пре-, посткапилляров и капилляров (Чернух А.М. и др., 1984). Элементы МГЦР имеют определенную пространственную ориентацию. Артериолы располагаются перпендикулярно к мышечным волокнам; прекапилляры, капилляры, посткапилляры и вены — параллельно. В соответствии с преимущественной функцией микрососуды разграничивают на приносящие, обменные и отводящие кровь из питаемой ткани (Джонсон П., 1982).

Приносящее кровь звено МГЦР миокарда — артериолы и ответвляющиеся от них через неравные промежутки в различных направлениях и под различными углами прекапилляры. Диаметр соответствующих началу МГЦР артериол колеблется в пределах 10–20 мкм, прекапилляров, капилляров и посткапилляров — 4–6 мкм. Как и терминальные интрафасцикулярные артерии, артериолы являются интегральным компонентом кровоснабжаемой ткани. Их стенка, сохраняя трехслойность, значительно упрощается по сравнению с артериальной. Ее внутренний слой все еще образован эндотелиоцитами артериального типа,

межклеточные контакты которых укреплены зонами облитерации и окклюзии. В субэндотелиальном слое, помимо базальной, встречаются фрагменты эластической мембраны, синтезируемые ГМК, формирующими медию, располагаясь в ней в один слой по спирали, под углом к оси сосуда. Каждая из этих клеток окружена собственной базальной мембраной, немногочисленные органеллы в их веретенообразных телах концентрируются у полюсов вытянутых по длиннику ядер. Между ГМК и эндотелиоцитами имеются контакты коммуникационного типа. Адвентиция артериол, представленная разрозненными волокнистыми структурами, сливается с окружающей соединительной тканью, формирующей интерстиций (рис. 1.4).

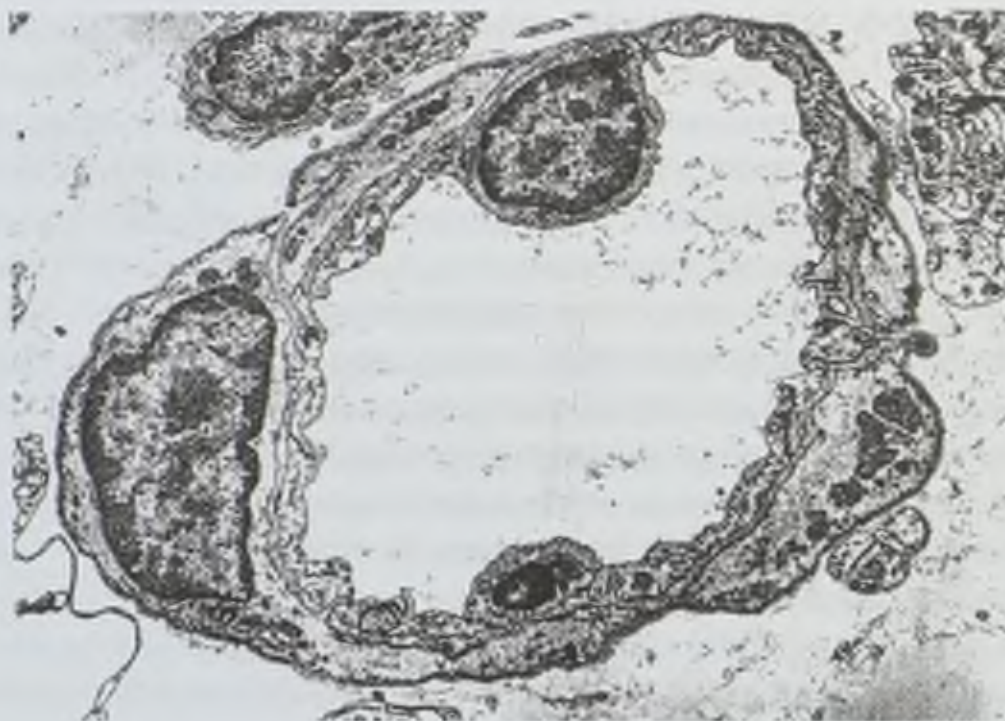


Рис. 1.4. Стенка артериолы миокарда человека (ув. 4500)

Микрососуды, отходящие непосредственно от артериол, могут дополнительно делиться на прекапилляры 2-го порядка, располагающиеся параллельно продольной оси фасцикулы. На прекапилляры, капилляры и посткапилляры приходится 6–9% объема миокарда. Остальные элементы микроциркуляторного русла составляют не более 2% его объема. Частые изменения направления потока крови, обусловленные геометрией ветвления мелких интрамуральных артерий и сосудов, непосредственно кровоснабжающих фасцикулы, способствуют более эффективному гашению пульсовой волны. По ходу сосудистого русла миокарда, от артерий до капилляров, имеются зоны, где постоянно располагаются скопления ГМК. Это начало терминальных артерий,

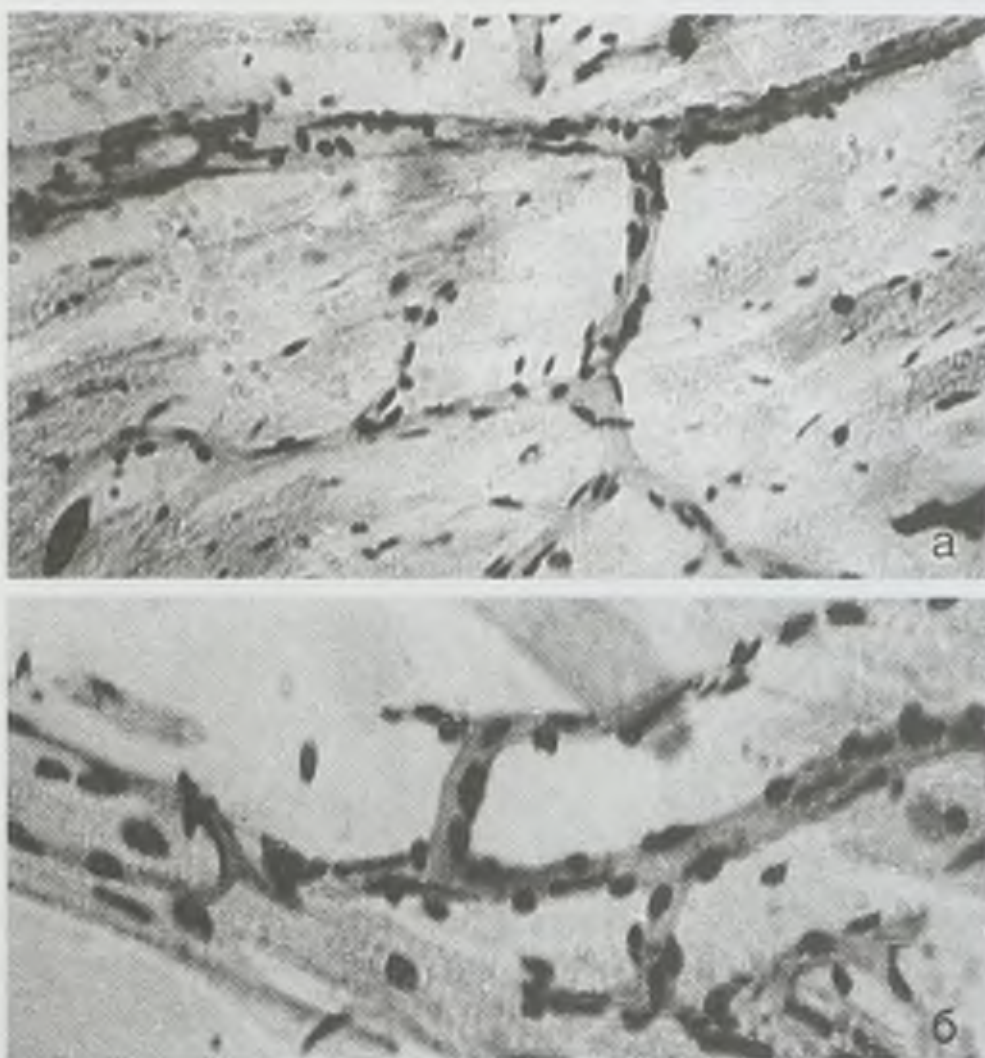


Рис. 1.5. Распределение клеточных элементов в стенке атериол и других элементов микрогемодиализирующего русла миокарда человека [инъекция массой Герота (1: 100), галлоцианин; а — ув. 200, б — 400]

артериол и прекапилляров, а иногда — дистальные отделы прекапилляров (рис. 1.5).

Сфинктеры, образуемые ГМК в начале прекапилляров и в местах ответвления от них капилляров, занимают в МГЦР «стратегически важное положение». Упрощение структуры ГМК по мере приближения к МГЦР наиболее заметно в прекапиллярных сфинктерах. Тенденция к уменьшению общего количества органелл, сократительных элементов и, соответственно, плотных телец, менее выраженная зональность распределения ультраструктур, усложнение конфигурации кардиолеммы и плазмолеммы, а также некоторое усиление микропиноцитоза сближает их с перицитами (рис. 1.6).

Капиллярный сегмент МГЦР миокарда на светооптическом уровне традиционно описывают как удлиненную узкопетлистую сеть, строго ориентированную вдоль мышечных волокон (Соколов В.В.,

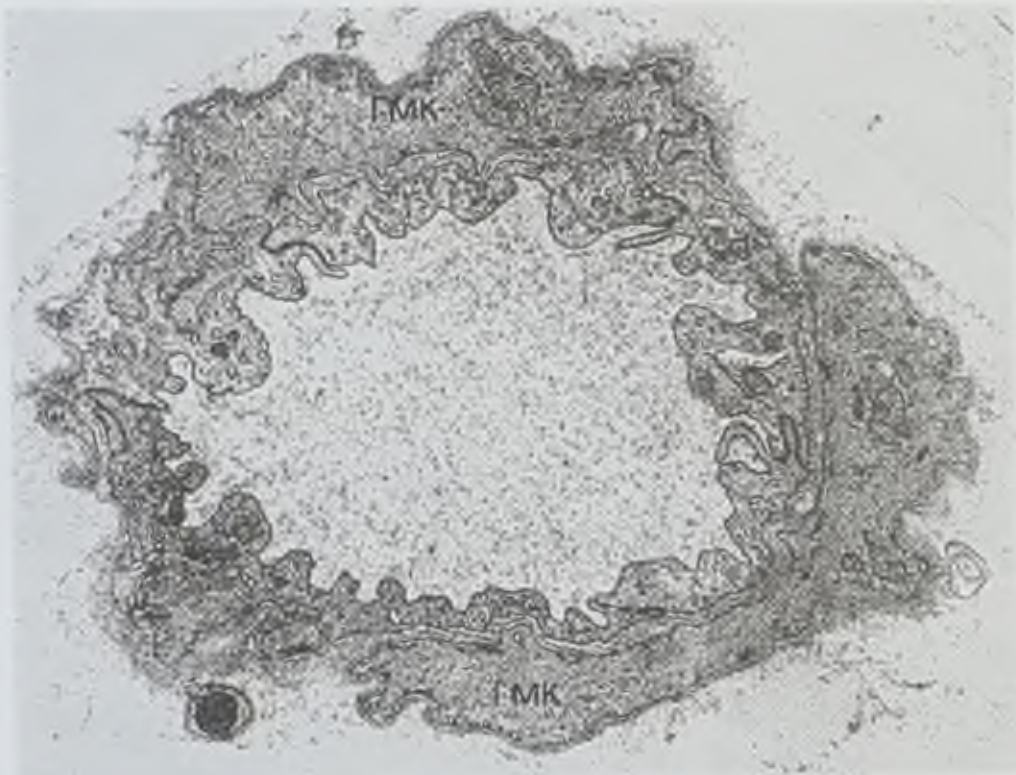


Рис. 1.6. Гладкомышечный сфинктер миокардиального прекапилляра (ув. 8000; ГМК — гладкомышечная клетка)

Евтушенко А.В., 1997). Многократные подсчеты числа кровеносных капилляров в единице объема сердечной мышцы привели к практически однозначному выводу об их соотношении с КМЦ в пределах 1:1–1:1,1 и показали, что мышечное волокно контактирует с 3–5 микрососудами. По различным данным, на 1 мм² ткани миокарда человека приходится около 3500 кровеносных капилляров (Джавахишвили Н.А., Комахидза М.Э., 1967; Мельман Е.П., Шевчук М.Г., 1976; Кульчицкий К.И., Роменский О.Ю., 1985 и др.).

Кровеносные капилляры миокарда, сохраняя параллельность его мышечным волокнам, нередко дополнительно делятся, преимущественно дихотомически. При этом одно из ответвлений несет кровь в прежнем направлении, а второе иногда поворачивает на 180° (рис. 1.7).

Часто от основного капилляра отходит короткая «перемычка», дающая начало еще двум противоположно ориентированным микрососудам. Локализация таких коротких перемычек-капилляров, имитирующих межкапиллярный анастомоз, — проксимальный участок отдающего его микрососуда. Вследствие этого после ответвления от прекапилляра некоторые капилляры проходят все расстояние от пре- до посткапилляра без дополнительного деления, другие же образуют вторичные ветви, часть из которых отводит кровь в направлении, противоположном отдавшему их микрососуду. Не исключено, что неделившиеся



Рис. 1.7. Преимущественно дихотомическое деление кровеносных капилляров миокарда с разнонаправленной ориентацией части вторичных ответвлений (см. стрелки) (парафиновый срез, импрегнированный серебром; ув. 400)

кровеносные капилляры, обнаруживающиеся практически в каждой функциональной единице МГЦР, при определенных обстоятельствах могут выполнять роль альтернативных, «магистральных», маршрутов, обеспечивающих шунтирование поступившей на периферию крови.

В дистальном отделе, приближаясь к посткапиллярам и венуле, капилляры несколько увеличиваются в диаметре, часто анастомозируют. Плавно изогнувшись, они изменяют свою ориентацию относительно мышечных волокон с параллельной им на поперечную и направляются к периферии фасцикулы, где собираются в посткапилляры. Иногда, еще в толще мышечного пучка, венозные концы капилляров сливаются, образуя посткапилляры 1-го и 2-го порядков, которые затем покидают фасцикулу (рис. 1.8, 1.9).

Таким образом, пространственная структура МГЦР миокарда отличается рядом характерных особенностей. В частности, присутствие межкапиллярных анастомозов лишь в дистальном отделе капилляров предполагает их более или менее четкую дифференцировку на артериальный и венозный сегменты с преобладанием в каждом соответствующих обменно-трофических функций. Естественно, четкой границы между артериальным и венозным сегментами МГЦР не существует. Это более или менее плавный переход, который, в зависимости от конкретных условий функционирования, смещается в ту или другую сторону. Такое строение МГЦР миокарда, указывает на то, что обтурация капилляра в любой точке проксимальнее зоны межкапиллярных анастомозов приводит к его блокаде.

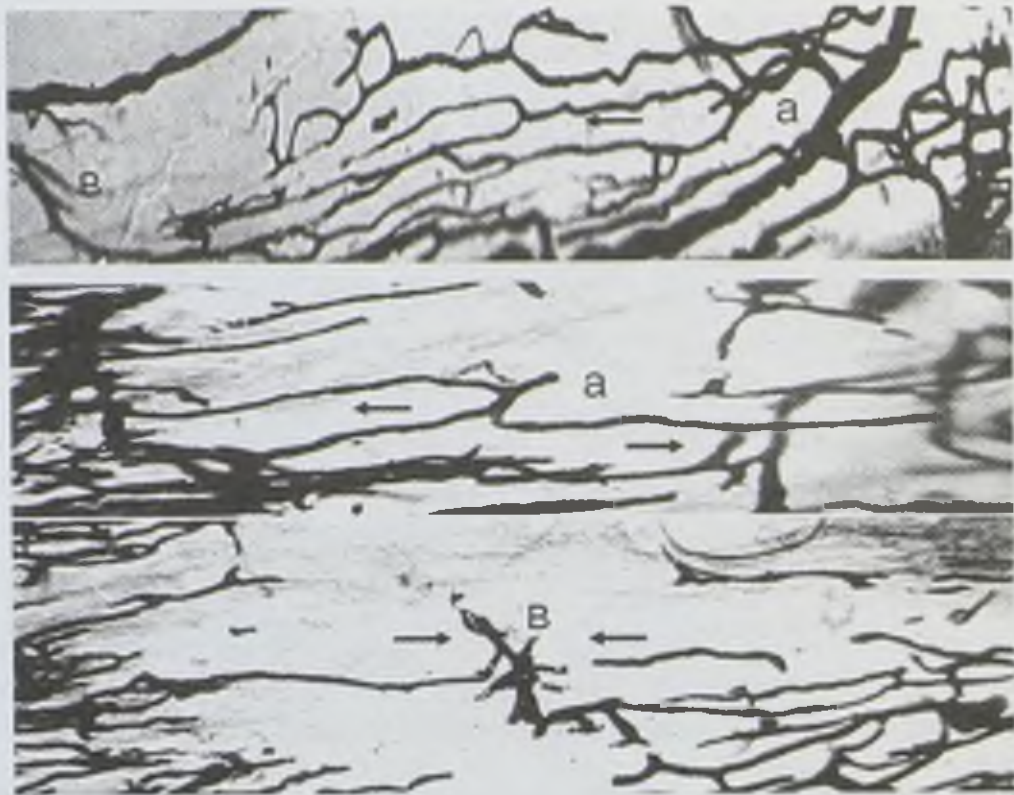


Рис. 1.8. Варианты разветвления кровеносных микрососудов интактного миокарда левого желудочка человека (инъекция тушью; ув. 140; а — артериальный, в — веноулярный сегменты микрогемодикуляторного русла; стрелками указано направление кровотока)

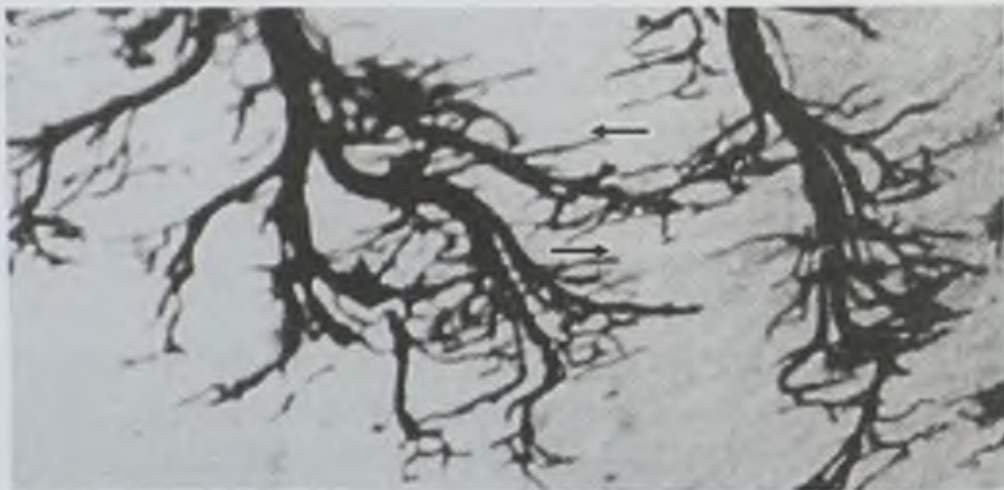


Рис. 1.9. Последовательное слияние частично «перекрывающихся» кровеносных капилляров и посткапилляров, впадающих в начальные отделы интрамиокардиальной венозной системы (инъекция тушью; ув. 100)

Большая протяженность кровеносных капилляров миокарда и отмеченные анатомические особенности МГЦР предполагают качественные отличия крови в его проксимальном и дистальном участках. Разница ее состава в пробах из коронарных артерий и венозного синуса, по-видимому, отражает прежде всего изменения, происходящие

на капиллярном уровне. Постоянство же внутренней среды, обеспечивающей равные условия функционирования всем КМЦ, достигается прежде всего благодаря конструктивным особенностям МГЦР миокардиальной фасцикулы. Данный принцип его функционирования строго выдерживается благодаря лишь кажущимся случайными ветвлению и ориентации капилляров, а также посредством соответствующего распределения и взаиморасположения артериол и венул в питаемом мышечном пучке.

При исследовании серийных гистологических срезов и гистотопограмм миокарда можно видеть, что каждый прекапилляр отдает капилляры, несущие кровь к различным полюсам фасцикулы, как минимум в две расположенные по обе стороны от него венулы, корни которых собирают кровь от капилляров, несущих ее навстречу друг другу. При этом размещение части конечных ответвлений интрафасцикулярных артерий таково, что зоны распределения отдаваемых ими капилляров частично перекрываются (см. рис. 3б). Взаиморасположение венулярных отделов МГЦР в фасцикулах также свидетельствует о территориальном совмещении капилляров с разнонаправленным кровотоком (см. рис. 1.9).

Послойное сопоставление сосудистого рисунка обнаруживает еще два варианта пространственных соотношений между артериальными и венозными отделами функциональных единиц МГЦР (рис. 1.10).

В первом варианте однонаправленно ориентированные микрососуды смещены друг относительно друга примерно на $1/3$ своей длины, что обуславливает присутствие в одном и том же микрорегионе и артериальных, и венозных отделов капилляров. Проксимальные и срединные отделы этих капилляров не контактируют с посткапиллярами и венулами другого слоя и не участвуют в формировании впадающих в них посткапилляров. Во втором случае лежащие на различной глубине артериальный и венозный сосуды располагаются конгруэнтно, друг под другом. Оба варианта комбинируются примерно в равных пропорциях.

Особенности ветвления элементов, образующих терминальные отделы МГЦР, пространственное совмещение проксимальных и дистальных отделов его функциональных единиц либо их послойный сдвиг относительно друг друга приводят к тому, что смежные капилляры, обслуживающие одни и те же КМЦ, представлены и артериальными, и венозными сегментами. При этом часть из них несет кровь в одном направлении, другая часть — в противоположном.

По ультраструктурным признакам кровеносные капилляры или обменные микрососуды миокарда классифицируют как «типично со-

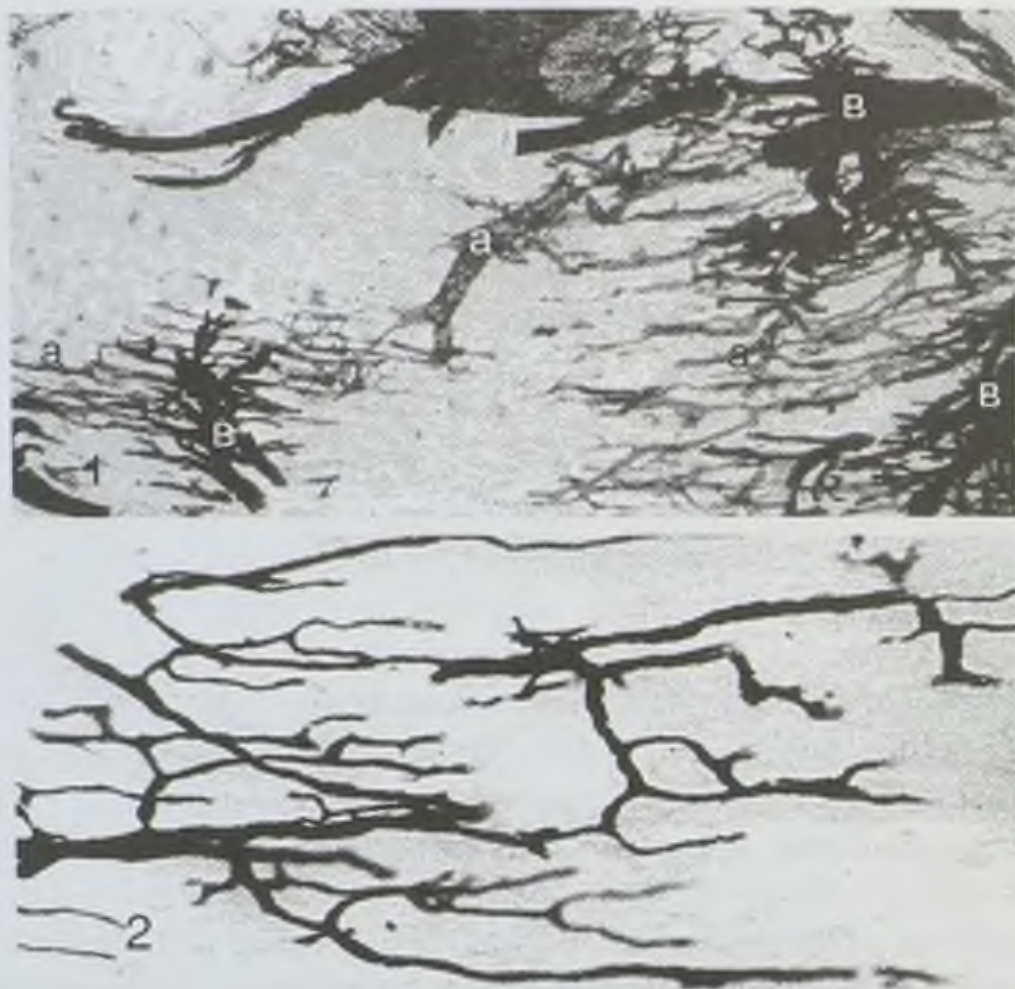


Рис. 1.10. Варианты взаиморасположения элементов интрафасцикулярного сосудистого русла миокарда, обуславливающие одновременное участие артериальных (а) и венулярных (в) сегментов кровеносных капилляров в транспортно-трофическом обеспечении функции ventрикулярных КМЦ (инъекция тушью; 1 — конгруэнтное расположение; ув. 140; 2 — смещение относительно друг друга однонаправленно ориентированных микрососудов; ув. 100)

матические» (Куприянов В.В. и др., 1986). В зависимости от состояния просветов и, соответственно, реализации гемотранспортной функции различают открытые, проходимые для эритроцитов, не пропускающие их «плазматические», перфузируемые в неполном объеме, и резервные, «закрытые», капилляры, а по функции — временно преимущественно фильтрующие, резорбирующие либо в равной мере обеспечивающие оба процесса, необходимых для нормального гемотканевого баланса жидкости (Каро К. и др., 1981; Мчедлишвили Г.И., 1989).

Стенка обменных микрососудов образована эндотелиоцитами и базальным слоем, состоящим из неклочного компонента (базальной мембраны) и перицитов. Эндотелий кровеносных капилляров, как и всего кровеносного русла, существует как функционально интегрированный пласт клеток с дискретным распределением активности.

Формирующие его клетки имеют более округлую форму, чем артериальные эндотелиоциты, их тела уплощены за счет обширной периферической зоны, органеллы концентрируются в перикарионе, рядом с ядром, выступающим в просвет микрососуда.

Межэндотелиальные контакты укреплены единичными пятнами облитерации, лишь частично ограничивающими их подвижность и проходимость. Средняя ширина щелей составляет 3–5 нм. Поверхность эндотелиоцитов покрыта гликокаликсом, как и базальная мембрана, включающим ГАГ. Заполняя межклеточные щели, он образует макромолекулярные сита, проницаемость которых определяется концентрацией некомпенсированных отрицательных зарядов анионных групп входящих в его состав ГАГ и сиаловых кислот (рис. 1.11).

В зависимости от электроннооптической плотности цитоплазмы, отражающей функциональное состояние эндотелиоцитов, их разделяют на «светлые», «темные» и «серые» клетки. В нормальных условиях преобладает популяция серых клеток. Колебания электроннооптической плотности и объема эндотелиоцитов, определяющие гемотранспортную функцию и характер участия капилляров в гемотканевом обмене, осуществляются вследствие изменения гидратации цитоплазматического матрикса клеток или их сокращения при структуризации цитоскелета. Способность к изменению объема наиболее выражена и закономерно обнаруживается у клеток, расположенных в устьях капилляров (Гавриш А.С., 1986).

В эндотелиальных клетках трофических микрососудов различают зоны: контактную, периферическую, зону органелл (трофический

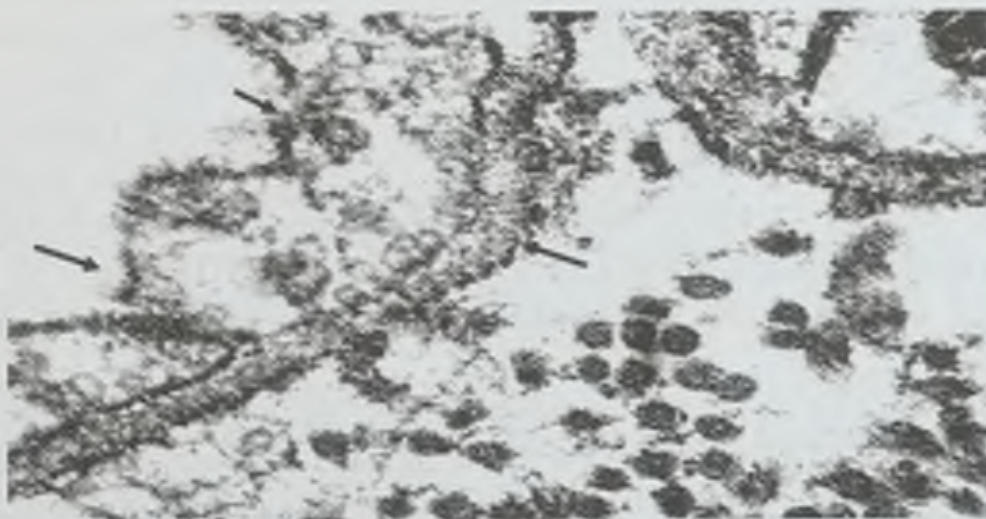


Рис. 1.11. Ферризол-позитивные полианионы в базальной мембране, параплазмолеммальном слое и в межэндотелиальной щели кровеносного капилляра миокарда левого желудочка (ув. 60 000)

центр) и ядросодержащую, выраженные лучше, чем в артериальных эндотелиоцитах, несмотря на меньшее в целом количество органелл (Куприянов В.В. и др., 1975). Митохондрии невелики по размерам, их кристы немногочисленны, разделены значительными промежутками; а основной объем органеллы занят обычно однородным, умеренно электроннооптически плотным матриксом. Эндоплазматический ретикулум представлен разнонаправленными канальцами, вакуолями, цистернами, часто несущими гранулы РНП.

Пластинчатый комплекс, располагающийся в непосредственной близости от сложноконтурного ядра, имеет типичное строение, как и мелкие единичные лизосомы, встречающиеся во всех отделах клетки, подобно взвешенным в цитоплазме гранулам РНП и полисомам. Помимо описанного набора органелл эндотелиоциты содержат тельца Вейбеля—Паладе, а также выполняющие роль цитоскелета микротрубочки и цитоплазматические микрофиламенты, связывающие цито- и нуклеолемму.

Тонкостенные кровеносные капилляры теснее других звеньев МГЦР связаны с питаемой тканью, определяя круг веществ, поступающих во внутреннюю среду и обратно, в кровоток. Как известно, транскапиллярный массоперенос осуществляется диффузией, ультрафильтрацией и микропиноцитозом (Reneman R. et al., 1981; Shwartz L. et al., 1999). Диффузия наименее доступна для морфологического анализа. Напротив, для мелко- и грубодисперсных веществ идентифицированы системы пара- и трансцеллюлярных путей на основе межэндотелиальных щелей, везикулярных канальцев и МПВ.

Коммуникационные свойства межэндотелиальных щелей как избирательного парацеллюлярного пути для небольших гидрофильных молекул доказаны с помощью электронноплотных частиц. Транспортная функция везикул, трактуемых в качестве эквивалента крупных пор, также подтверждена в экспериментах со специальными маркерами (Cloug G., Michel C., 1981). Везикуляция эндотелиоцитов капилляров в 2–3 раза выше, чем артериол или венул. Диаметр МПВ равен 50–70 нм. Пузырьки крупнее 100 нм обозначают как пиноцитозные вакуоли (Simionescu N., 1978).

В зависимости от фазы формирования, везикулы дифференцируются на свободно взвешенные в цитоплазме и связанные с плазматической мембраной, открытые и диафрагмированные. Оболочка МПВ содержит больше ферментов и меньше сиаловых кислот, чем плазмолемма свободной поверхности эндотелиоцита. Скорость транспортных процессов, осуществляемых МПВ, зависит от темпа отшнуровки и

ассоциирования везикул с плазмолеммой, тогда как время их миграции в цитоплазме клетки определяется законами броуновского движения и, по-видимому, взаимодействиями с цитоскелетом. На загрузку МПВ не оказывает влияния цитохалазин Б и не требуется энергозатрат.

Таким образом, изменения степени везикуляции эндотелиоцитов свидетельствуют прежде всего о модулировании межмембранного взаимодействия, определяемого состоянием фосфолипидного бислоя, влияниями гистамина, серотонина, пролактина или других гуморальных факторов, концентрации Ca^{2+} в окружающей среде, гидродинамического радиуса растворенных в ней молекул, их заряда, а также рецепторных сигналов с плазмолеммы (Wagner R., Casley-Smith J., 1981; Браун А.Д., Моженок Т.П., 1987; Геннис Р., 1997).

Способность к контактированию и рекомбинации с одноименными мембранами — важнейшее функциональное свойство МПВ. Сливаясь, они формируют цепочки, гроздьевидные конгломераты, мультивезикулярные тельца. Это создает предпосылки для образования динамичных трансэндотелиальных канальцев, диафрагмированных, если между ними сохраняются везикулярные перегородки, либо свободных при отсутствии таковых. В первом случае они становятся дополнительным маршрутом миграции низкомолекулярных липотропных веществ, во втором — канальцами для ультрафильтрации по градиенту давления (Чернух А.М. и др., 1984).

Популяция микровезикул эндотелиоцита неоднородна. Некоторая часть из них имеет отношение к секреторному процессу, другие, по-видимому, являются мембранным резервом клетки и в данный момент активно не участвуют в транспортном процессе. Часть транспортных везикул в фазе своего формирования заполняется свободно, а размер диффундирующих в везикулу веществ ограничивает ширина ее устья. У других же оно перекрыто диафрагмой толщиной 3–5 нм, связанной с наружным листком трехслойной плазмолеммы. Диафрагма представляет собой фильтр, осуществляющий селекцию загружающего везикулу материала с учетом размеров и заряда его частиц (Губанова В.Н. и др., 2006). Так называемые окаймленные везикулы, со стороны цитоплазмы окруженные специализированным белком-клатрином, связанным с цитоскелетом, участвуют не только в опосредованном рецепторами эндоцитозе липопротеидов, грубодисперсных белков и положительно заряженных частиц, но и в переносе материала из ЭПР в пластинчатый комплекс или в лизосомы.

В стенке капилляров, как и в эндотелии других звеньев кровеносного русла миокарда, активны различные ферменты, в частности липазы,

5-нуклеотидаза, щелочная фосфатаза, ряд оксидоредуктаз, АТФ-аз. Помимо того, мембрана МПВ-кавеол — носитель активности конститутивных NO-синтаз, обеспечивающих воспроизводство оксида азота, полифункционального регулятора многочисленных внури- и внеклеточных процессов (Li H. et al., 2000).

В распределении активности АТФ-азы и оксидоредуктаз прослеживается определенная связь (рис. 1.12). Маркирующий активность ферментов электронноплотный осадок обнаруживается на всей плазмолемме и ее дериватах, однако его количество колеблется от следовых отложений до грубого контурирования мембран-носителей enzymатической активности с максимумами в местах формирования части МПВ, что свидетельствует о вариабельности ритмов везикулярного транспорта и зависимости этого процесса как от физико-химических свойств, так и от его энергетического обеспечения (Гавриш А.С., 1986; Казанская Г.М., 2006).



Рис. 1.12. Неравномерная активность АТФ-азы на мембранах МПВ эндотелиоцита кровеносного капилляра миокарда интактного кролика (ув. 20 000)

И плазмолемма, и гликокаликс эндотелиоцитов имеют электрический заряд, что, вероятно, определяет одну из форм их взаимодействия между собой и с микроокружением. Данные о присутствии на плазмолемме эндотелиоцитов помимо АТФ-азы и комплекса оксидоредуктаз существенно расширяют представления об их способности корректировать адгезивные свойства люминальной поверхности и селективную проницаемость микрососудов. Изменения активности этих ферментов модифицируют физико-химические свойства плазмолеммы, что, в свою очередь, определяет состояние параплазмолеммального слоя свободной поверхности клеток и в межэндотелиальных щелях (рис. 1.13).

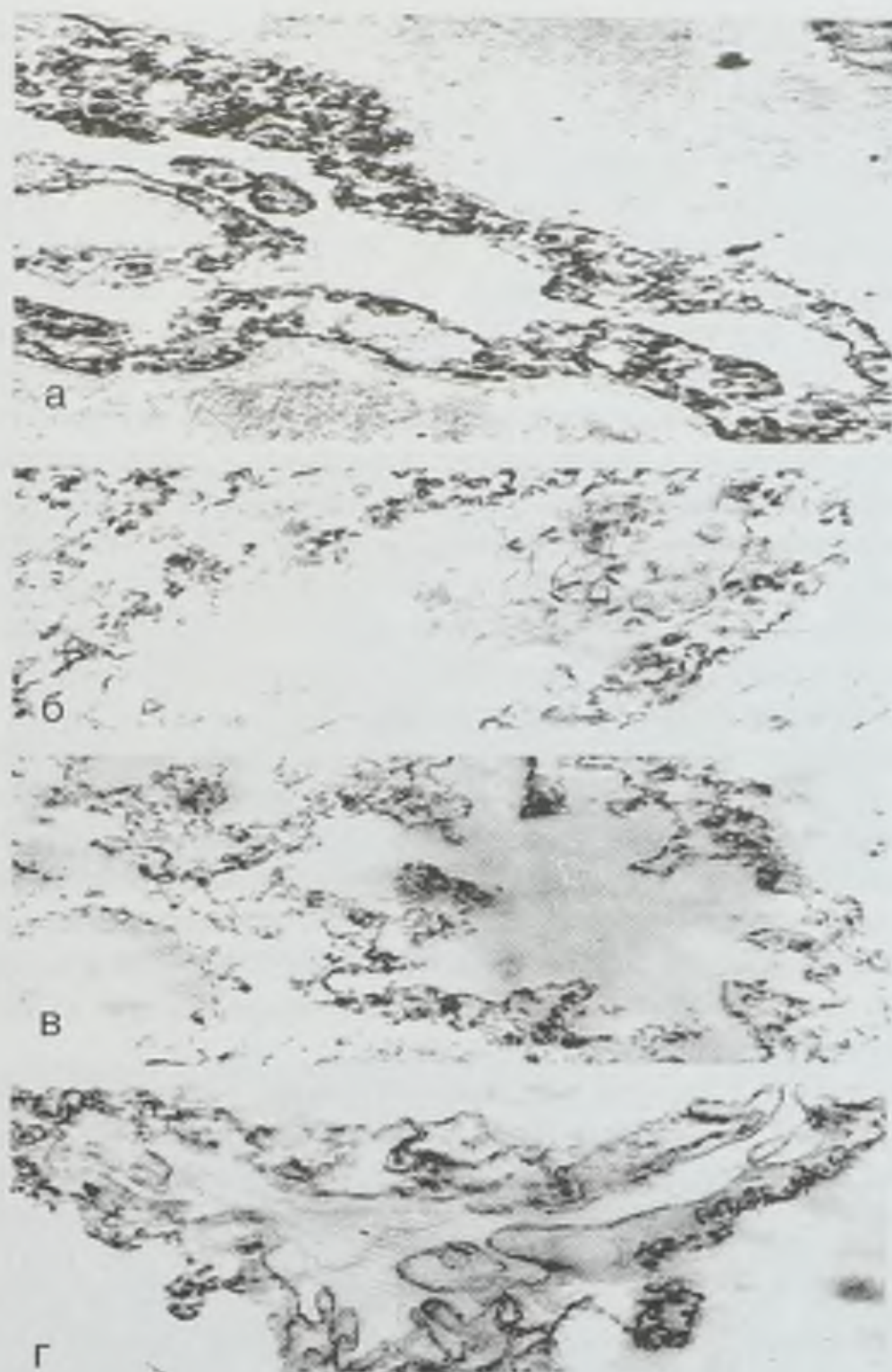


Рис. 1.13. Различная активность оксидоредуктаз на плазмолемме и мембранах МПВ эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда интактного кролика (ув. 20 000; а — МДГ; б — СДГ; в — ЛДГ; г — цитохром-С-редуктаза; ув. 11 000)

Таким образом, клетка оказывает регуляторное воздействие и на диффузионные процессы, и на межклеточную ультрафильтрацию. Не исключено, что высокий динамизм плазматической мембраны, отличающий эндотелиоциты трофического сегмента МГЦР: постоянное об-

разование и сглаживание выступов, микроворсин, маргинальных складок, инвагинаций различной глубины, перманентно текущие процессы микропиноцитоза — во многом определяется этими же факторами.

Различия МПВ по энзиматической активности отражают их морфофункциональную неоднородность и существование нескольких субпопуляций везикул. Одна из них обеспечивает активный трансэндотелиальный перенос веществ, и возможно, их предварительную «подготовку» для утилизации специализированными тканевыми элементами; другие образуют мембранный резерв либо участвуют в секреторном процессе в качестве транспортного звена внутриклеточного конвейера. Наличие в эндотелиоцитах различных субпопуляций МПВ объясняет кажущуюся «нечувствительность» микропиноцитоза к умеренным колебаниям температуры, ингибиторам гликолиза и тканевого дыхания, отмеченную в ряде исследований (Punnonen E.-L. et al., 1998). Накопление в эндотелиальной клетке резервных или транспортно-секреторных везикул вполне способно маскировать угнетение энергозависимого везикулярного массопереноса.

Помимо плазмолеммы носителями оксидоредуктазной активности в эндотелиоцитах, как и в любой другой клетке, являются митохондрии, вместе с другими органеллами сосредоточенные рядом с ядром. Уплощенная форма и значительная протяженность клеточного тела с учетом особенностей компартиментализации ферментов энергогенерирующей системы дает основания предположить дифференцированный характер энергоснабжения пластических потребностей клетки и ее транспортно-регуляторных отправлений.

Обязательный элемент капиллярной стенки — базальный слой или мембрана, все три слоя которой имеют принципиально одинаковое строение микрофибриллярного каркаса, армирующего аморфные субстанции, составной частью которых являются ГАГ, электронногистохимически выявляемые катионными реагентами (см. рис. 1.11).

Строение базальной мембраны достаточно сложно. В ее слоистой структуре различают обращенную к плазмолемме светлую пластинку, образуемую в основном гликопротеидами, ламинином и фибронектином с адгезивными свойствами. Срединный слой, плотная пластинка, содержит переплетающиеся фибриллы коллагенов IV и V типов, а наружный слой или сетчатую пластину формируют фибронектин и коллагены I, III и V типов (Большакова Г.Б., 1991). При этом базальная мембрана рассматривается не только как опорный элемент капиллярной стенки и биологический фильтр с размерами пор в пределах 5 нм, но и как важный компонент ГГБ и интерстиция, который разделяет его

на компартменты для КМЦ и обслуживающих их тканевых структур, «упорядочивая» внеклеточное вещество (Leblond C., Inoue S., 1989).

Перициты, размещающиеся между листками базальной мембраны, по ультраструктуре близки к эндотелиальным клеткам, но сохраняют также определенное сходство и с ГМК. Функция перицитов остается предметом изучения. Нами получены данные, свидетельствующие об их способности в условиях хронической циркуляторной гипоксии лабилизироваться, утрачивая связь с микрососудистой стенкой и, судя по гиперплазии ШЭР, активировать свою пластическую функцию (рис. 1.14).



Рис. 1.14. «Лабилизация» перицита с повышением секреторно-пластической активности при моделировании рецидивирующей коронарной недостаточности (ув. 18 000)

Исследование ультраструктуры артериальных и венозных сегментов капилляров обнаружило ряд различий. Наиболее характерные из них — постепенное увеличение диаметра микрососудов в ортоградном направлении и, соответственно, числа эндотелиоцитов, образующих их стенку, более частое присутствие в дистальных отделах микроворсин и свободно свисающих в просвет маргинальных складок, упрощение конструкции межклеточных контактов. Цитоплазма эндотелиальных клеток здесь менее везикулирована, а толщина их тел уменьшается в связи с большой протяженностью периферической и околоконтактной зон.

Сравнительно небольшая, в пределах 5–7 мк, величина просвета проксимальных участков капилляров облегчает их сужение либо закрытие посредством набухания цитоплазматического матрикса и ядер эндотелиоцитов. Вместе со структуризацией цитоскелета степень гидратации цитоплазматического матрикса определяет зависящую от функциональной активности дифференцировку эндотелиоцитов на

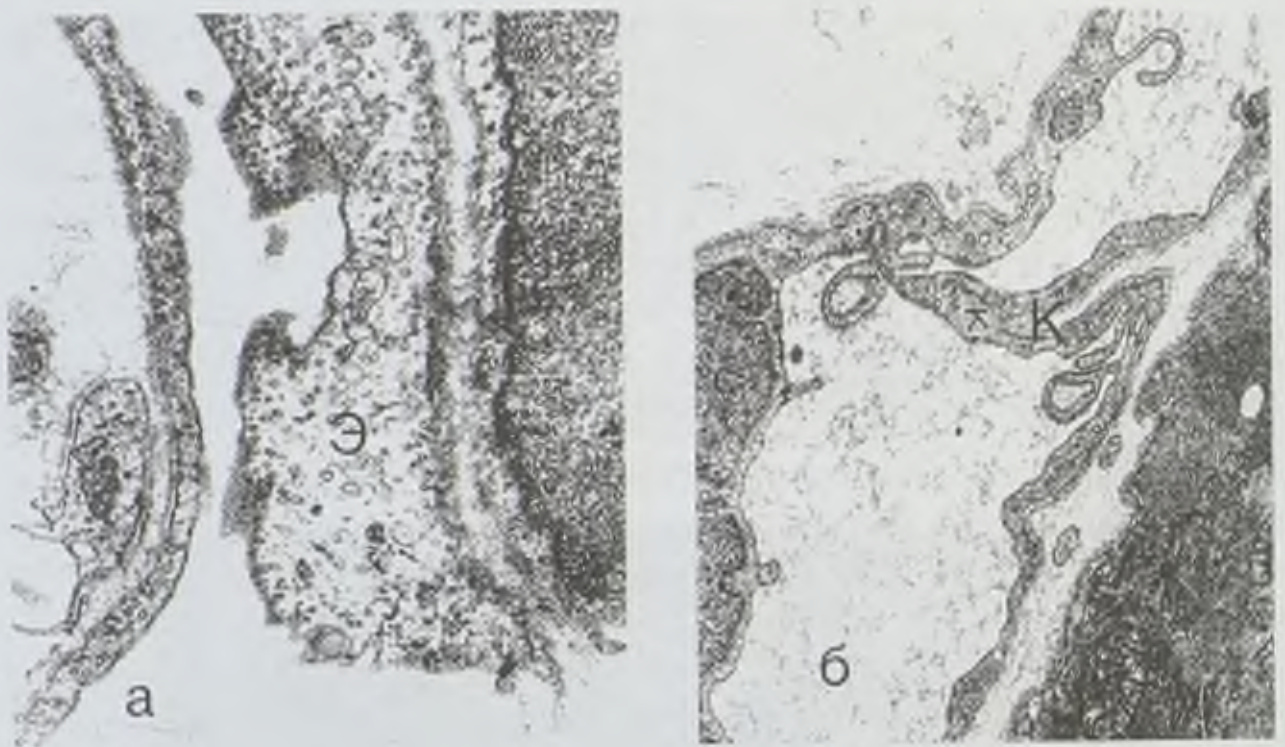


Рис. 1.15. а — утолщенный эндотелиоцит (Э) (ув. 9000); б — клапаноподобная дупликатура (К) в устьях кровеносных капилляров миокарда (ув. 7000)

«светлые», обычно доминирующие «серые» и «темные» клетки. В свою очередь, сопутствующие этому изменения объема клеток обуславливают лабильное трансформирование капилляров на открытые, плазматические и резервные. Одна из особенностей дистальных отделов МГЦР миокарда — уменьшение диаметра просветов капилляров в местах их впадения в посткапилляры и далее, посткапилляров в вены. Помимо того, проходимость устьев капилляров, определяющаяся функциональным состоянием микрососудов, зависит от располагающихся здесь специализированных структур — эндотелиоцитов, обладающих способностью отвечать на изменения окружающей среды колебаниями своего объема за счет изменения степени гидратации цитоплазматического матрикса и структуризации цитоскелета, клапаноподобных цитоплазматических выступов и дупликатур микрососудистой стенки (рис. 1.15). Сфинктероподобные структуры такого типа, способные регулировать ширину просвета кровеносных капилляров путем набухания эндотелиоцитов, выявлены и в других органах человека и животных (Аминова Г.Г., 2003).

В суженых терминальных участках посткапилляров ГМК отсутствуют. Это может свидетельствовать о доминировании тканевых, «местных», факторов, определяемых интенсивностью тканевого метаболизма и изменениями состава внутриклеточной среды над гемодинамическими, регулируемые ГМК проксимальных сегментов МГЦР.

Стенка посткапилляров не приобретает новых структурных особенностей, и лишь большие диаметр и число формирующих ее эндотелиальных клеток отличают ее от венозных отделов капилляров. Плотность расположения МПВ в цитоплазме их эндотелиоцитов еще более снижается при отчетливой тенденции к усилению активности ферментов, ассоциированных с плазмолеммой, и некотором увеличении числа телец Вейбеля—Паладе.

Завершают функциональную единицу МГЦР миокарда два вида венул: интрафасцикулярные венулярные синусы и, значительно реже, венулы, расположенные вдоль мышечных волокон (рис. 1.16).



Рис. 1.16. Дистальные сегменты МГЦР миокарда левого желудочка, полярно и латерально ориентированные в фасцикуле (инъекция тушью; ув. 70)

В первом случае венула напоминает пузырьковидную ампулу неправильной, иногда вытянутой формы диаметром 50–80 мкм при длине несколько сот микрометров (рис. 1.17).

Располагаясь на периферии фасцикулы, в межфасцикулярной прослойке соединительной ткани, она принимает многочисленные посткапилляры 1–2-го порядков и иногда венозные концы капилляров.



Рис. 1.17. Ампуловидный венулярный синус (инъекция тушью; ув. 120)

Впадающие в этот веноулярный синус микрососуды формируют «метелочку», в плоскости среза напоминающую веер. Во втором варианте у полюсов фасцикул венулы имеют вид сильно вытянутых конусов постепенно увеличивающих свой диаметр до 15–20 мкм, по мере впадения в них под острыми углами микрососудов, приносящих венозную кровь.

Для веноулярных синусов характерны свойственные венам уплощенные эндотелиоциты листовидной конфигурации с обширной сложно-контурной периферической зоной. Межклеточные границы изрезаны, стыки, как правило, формируются простым наложением контактных зон, что создает предпосылки для более высокой, чем у капилляров, проходимости межклеточных щелей и ее изменений в зависимости от скорости кровотока и сдвигового усилия (Haxley V. et al., 2000). Малочисленные органеллы сосредоточены рядом с ядром, цитоскелет развит слабо. Как и в капиллярах, гидратация цитоплазмы непостоянна, количество МПВ в ней примерно такое же, как в посткапиллярах, при относительно более высокой активности окислительно-восстановительных ферментов и АТФ-азы. Базальная мембрана сплошная, хорошо контурируется, перициты единичны.

Периваскулярная зона организована по-разному. На уровне широких сегментов веноулярного синуса его стенка близко подходит к мышечным волокнам, более узких — окружена разрозненными, рыхло лежащими волокнистыми элементами. Здесь же обнаруживаются фиброциты и другие клетки соединительной ткани, изредка — макрофаги.

В строении веноулярного звена МГЦР миокарда совмещены признаки, характерные для трофической и емкостно-регуляторной функций. Небольшая толщина стенки микрососудов, упрощенная конструкция межэндотелиальных стыков и хорошая энергообеспеченность плазмолеммы способствуют их активному участию в гемотканевом обмене. В то же время отсутствие структур, сообщающих ригидность стенке, предопределяет зависимость тонуса венул от соотношения интра- и вневаскулярного давления, градиент которого, так же как и конфигурация просветов микрососудов, меняется при сокращении миокарда. Это полностью соответствует представлениям об исключительно важной роли дистальных отделов МГЦР в обеспечении относительной равномерности нутритивного кровотока. Резистивные сосуды сглаживают пульсовую волну, в то время как веноулярные синусы депонируют оттекающую кровь. Механическое сжатие этих периферических микроколлекторов, повышая в них давление, резко стимулирует кардиопетальную эвакуацию крови и процессы ультрафильтрации. В этой связи очевидна необходимость структурных приспособлений, ограничиваю-

ших регургитацию крови и предохраняющих тонкостенные посткапилляры и капилляры от травмирования во время систолы: эту роль играет наличие в их суженных устьях специализированных эндотелиоцитов и функциональных аналогов микроклапанов.

1.2. ЛИМФОЦИРКУЛЯТОРНОЕ РУСЛО СЕРДЦА

Стенка сердца млекопитающих, в том числе и человека, пронизана сетью лимфатических микрососудов, образующей сплетения по ходу крупных кровеносных сосудов. Соответственно 3 оболочкам сердечной стенки выделяют эндокардиальный, миокардиальный и эпикардиальный отделы лимфатического русла сердца (ЛРС) (Выренков Ю.Е. и др., 1981; Михайлов С.С., 1987; Чумаков В.Ю., 1996). От системы кровоснабжения сердца ЛРС отличают незамкнутость его истоков, представленных слепо заканчивающимися трубками, сфероидами и петлями, выраженная объемная диспропорция между корнями, дренирующими продукты тканевого обмена и интерстициальную жидкость, и отводящими лимфу сосудами (Зербино Д.Д., 1974; Мамедов Я.Д., 1989; Непомнящих Л.М., 1998).

В эндокарде лимфокапиллярная сеть состоит из полигональных ячеек, варьирующих по размерам и форме. Ее крупные, сильно вытянутые петли образованы капиллярами и посткапиллярами диаметром 15–25 мкм, которые сливаются в лимфатические сосуды 1-го порядка. Миокардиальный отдел ЛРС также образован преимущественно капиллярами и посткапиллярами. Наряду с более тонкими резорбирующими капиллярами диаметром 15–30 мкм встречаются микрососуды с шириной просвета до 100–150 мкм, резервирующие лимфу и участвующие в ее эвакуации при сокращении сердечной мышцы.

Крупнопетлистая вытянутая трехмерная интракардиальная сеть, формируемая лимфатическими микрососудами, ориентирована вдоль оплетаемых ею мышечных фасцикул. В местах слияния ее элементов встречаются лакуны. Миокардиальный отдел ЛРС связывает эндокардиальную лимфатическую сеть с эпикардиальной, которая залегает в подэпикардиальной соединительной ткани. Отток лимфы осуществляется в субэпикардиальную сеть по посткапиллярам и редким сосудам 1-го порядка.

Субэпикардиальная лимфатическая сеть складывается из крупных ячеек, образуемых посткапиллярами и сосудами 1-го порядка, внутри которых расположены более мелкие петли неправильной полигональной

формы из капилляров диаметром 35–80 нм (рис. 1.18). Мелкие лимфатические сосуды часто анастомозируют между собой и, последовательно соединяясь, формируют отводящие лимфу сосуды 2–4-го порядков.

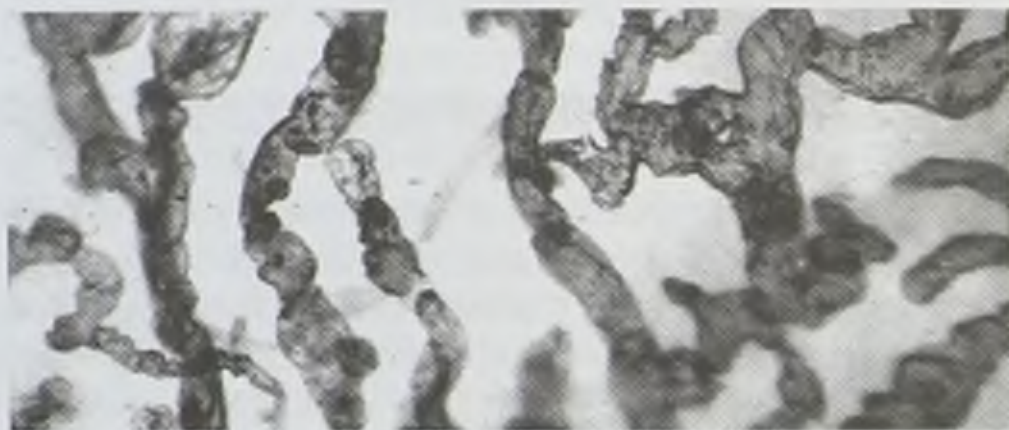


Рис. 1.18. Фрагмент субэпикардальной лимфатической сети (инъекция массой Герота; ув. 56)

Собственно эпикардальная лимфатическая сеть двухслойна. Первый ее слой лежит на уровне глубоко залегающих коллагеновых и эластических волокон, второй — среди поверхностно расположенной прослойки коллагеновых элементов. Оба широко анастомозирующих между собой слоя лимфатической сети образованы капиллярами и посткапиллярами, которые формируют полигональные петли различных размеров и формы с лакуноподобными расширениями в местах слияния микрососудов. Лимфатическая сеть эпикарда активно участвует в резорбции жидкости и грубодисперсных белковых субстанций из полости перикарда (Путалова Н.Н., 1995).

Завершают лимфатическое русло сердца, как правило, два лимфатических коллектора, которые впадают в региональные лимфатические узлы. Левый коллектор, формирующийся в венечной борозде у основания общего легочного ствола, собирает лимфу от левой и передней поверхности правой половины сердца. Правый коллектор располагается на передней поверхности аорты, в преаортальной клетчатке. Его бассейну соответствует задне-боковая поверхность правой половины сердца.

Лимфатические капилляры, по сравнению с кровеносными, имеют большую ширину при меньшей толщине стенки. Эндотелиоциты примерно в 4 раза превосходят клетки кровеносных капилляров по площади (Куприянов В.В. и др., 1983; Castenholtz A., 1984). Несмотря на характерную складчатость эндотелиального слоя, внутренняя плазматическая мембрана его клеток практически не образует микроворсин. Межэндотелиальные контакты более подвижны. Их дилатации

способствуют стропные или якорные филаменты, вплетающиеся в плазмолемму, фиксируя эндотелиоцит к волокнистым элементам, всегда присутствующим в перикапиллярном пространстве. Сообщение капиллярного просвета с интерстицием облегчается отсутствием базального слоя (рис. 1.19).

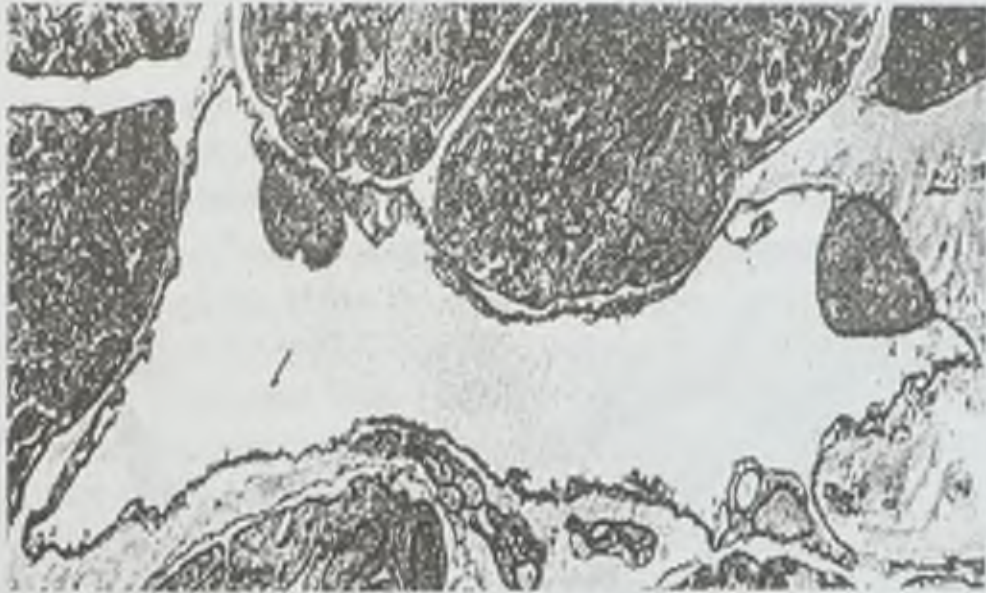


Рис. 1.19. Интрамуральный лимфатический капилляр (ув. 3000; препарат Зербино Д.Д., 1974)

Пространственные соотношения между ядерной и периферической зонами клетки резко сдвинуты в сторону последней; развит лизосомный аппарат. МПВ немногочисленны. С переходом в посткапилляры и сосуды вместе с клапанами появляется нежнофибриллярная фрагментированная базальная мембрана, изменяется строение межэндотелиальных стыков: взаимное наложение краев дополняют интердигитации, иногда укрепленные пятнами облитерации, на внутренней плазматической мембране возникают выступы и микроворсины (рис. 1.20).



Рис. 1.20. Сложноконтурный межэндотелиальный стык в стенке лимфатического сосуда сердца (ув. 35 000)

По мере возрастания калибра лимфатических сосудов сердца в их стенке коллагеновые волокна слагаются в пучки различной мощности, образующие адвентициальную оболочку. В формировании характерных для лимфатической системы двухстворчатых клапанов принимают участие все структуры сосудистой стенки (Шахламов В.А., Цамерян А.П., 1982; Бобрик И.И. и др., 1991). Межклапанные фрагменты лимфатических сосудов получили название «ангиона» (Орлов Р.С. и др., 1983). При изучении нами ультраструктуры стенки лимфатических сосудов сердца различных порядков после предварительной инъекции окрашенными массами присутствие ГМК на каком-либо уровне интраорганного ЛРС подтверждено не было (рис. 1.21).

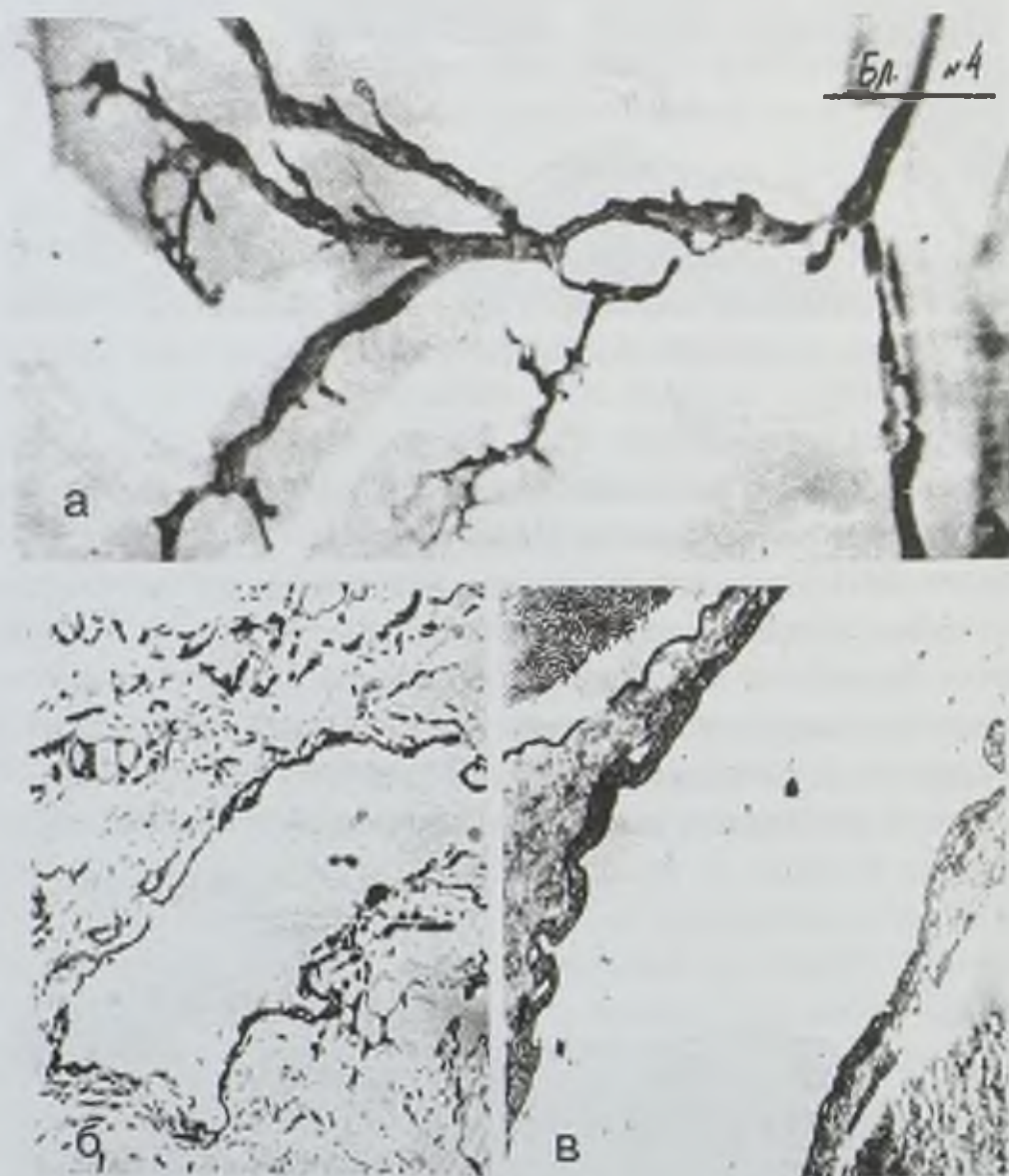


Рис. 1.21. Терминальный отдел лимфатического русла сердца кролика. Отсутствие гладкомышечного компонента в стенке отводящего лимфу сосуда (а — инъекция массой Герота; ув. 16; б — полутонкий срез; ув. 400; в — ультратонкий срез; ув. 4000)

Функции ЛРС многообразны. Лимфатическая сеть, дренирующая интерстиций миокарда, приспособлена для элиминации грубодисперсных субстанций, метаболических шлаков, резорбция которых способствует регуляции состава, коллоидно-осмотического давления и объема внутритканевой среды, санируя ее и создавая градиенты, обеспечивающие эффективный интермедиарный обмен (Куприянов В.В. и др., 1983; Бородин Ю.И., 2005).

1.3. ИНТЕРСТИЦИЙ МИОКАРДА

Строение интерстиция миокарда и формирующих его гистологических структур достаточно подробно описано в условиях нормы и патологии (Мульдьяров П.Я., 1978; Непомнящих Л.М., 1981; Хэм А., Кормак, 1982; Горбунов А.А., 2007 и др). Тканевым компонентом, структурно и функционально интегрирующим миокард, является рыхлая соединительная ткань. На долю венрикулярных КМЦ и соединительнотканного компонента, по различным данным, приходится соответственно 75–80 и 20–25% объема ткани миокарда (Anversa P. et al., 1986; Кирьякулов Г.С. и др., 1990). Объемные соотношения между основными составляющими интерстиция миокарда распределены следующим образом: наибольшая доля пространства между его рабочими клетками, до 55%, приходится на сосудистые структуры, до 35% занимает основное аморфное вещество вместе с погруженными в него элементами вегетативной нервной системы, клетками и волокнами соединительной ткани; около 6% составляют оптически пустые зоны (Шаров В.Г., 1982).

Изменения активности клеточных популяций интерстиция влияют на качественные и количественные параметры волокнистых структур и основного аморфного вещества, состав, физико-химические и биологические свойства которого обеспечиваются координированной функцией всех звеньев СМЦ (Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981). Опосредуя взаимоотношения всех этих тканевых элементов, интерстиций оказывается и барьером, и интегрирующим компонентом, активно влияющим на внутритканевую ультрациркуляцию и условия функционирования основных рабочих компонентов ткани (Казначеев В.П., Дзизинский А.А., 1975; Червова И.А. и др., 1980; Сиротина М.Ф., 1981).

Для интерстиция миокарда и других органов достоверно идентифицированы биомеханическая и защитная, формообразующая и репаративная, метаболическая и регуляторная функции. Он представ-

ляет собой полифункциональную систему взаимозависимых гистии- и гематогенных элементов: рыхлой соединительной ткани и мигрирующих клеток крови, тесно взаимодействующих как с периферическими, интракардиальными, звеньями сосудистой и нервной систем, так и с общеорганизменными регуляторными факторами (Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981; Spindale F., 2002).

Внеклеточный матрикс миокарда представляет собой динамичную систему, которая играет важную роль в адаптации миокарда к изменяющимся условиям в норме и в патологии (Manso A. et al., 2006; Ahmed S. et al., 2006). Основное или «аморфное» межклеточное вещество по физико-химическим свойствам близко к гликокаликсу. Кроме того, в его состав, в зависимости от функциональных колебаний интермедиарного обмена, включается то или иное количество белков плазмы крови, воды, продукты тканевого метаболизма, ГАГ, еще не структурированные в волокнистые элементы, склеропротеиды, предшественники эластина. Внеклеточный матрикс влияет на тип и организацию интегринов, активность металлопротеиназ, экспрессию фибронектина и коллагена, характерные для миокарда и других высокоспециализированных тканей (Corda S. et al., 2000).

Белковые и небелковые компоненты основного аморфного вещества постоянно дезинтегрируются и восстанавливаются, вследствие чего оно является наиболее лабильной составной частью интерстиция. Изменения внеклеточного матрикса тесно сопряжены с реакциями СМЦ, функционально-морфологическими модификациями фибробластов и других клеточных элементов миокарда. В регуляции функций и формировании экстрацеллюлярного матрикса участвуют такие биологически активные пептиды, как ФНО- α , эндотелины, предсердный натрийуретический пептид (ПНУП), металлопротеиназы, способные дезинтегрировать почти все неклеточные компоненты соединительной ткани с образованием в условиях патологии биологически активных молекул, стимулирующих миграцию макрофагов, в том числе путем связывания с их Толл-подобными рецепторами (Spinale F., 2002; Воронкина И.В. и др., 2008; Копица Н.П. и др., 2010; Шербляков Д.В. и др., 2010).

Важнейшая из многочисленных функций межклеточного вещества состоит в формировании среды жизнедеятельности КМЦ. С биофизической точки зрения, это композит, включающий сильно гидратированный гель, армированный сетью волокнистых элементов с выраженными гидрофильными свойствами, обусловленными присутствием ГАГ (Kerrigan J. et al., 2000). Его транспортно-трофические свойства и гистохимические особенности определяются протеогликанами и

гликопротеидами, макромолекулы которых слагаются из белка, ковалентно связанного с ГАГ (Слущкий Л.И., 1969; Павлов Г.Г., 1991; Омеляненко Н.П., 1996).

Наиболее важны из этих линейных полианионов гиалуроновая кислота, гепарин, сульфатированный и несulfатированный хондроитин (Caulfield J., Borg T., 1979). Благодаря регулярно повторяющимся COOH^- и SH^- -группам ГАГ формируют макромолекулярные фильтры с ячейками переменной величины (рис. 1.22). Используемые в электронной гистохимии катионные реагенты выявляют на волокнах соединительнотканевого каркаса миокарда в перикапиллярных зонах и межклеточных пространствах хлопьевидный и филаментозный материал, формирующий тонкие сетчатые фигуры с узлами в точках пересечения, составляющие надмолекулярную инфраструктуру основного аморфного вещества (Мульдияров П.Я., 1979).

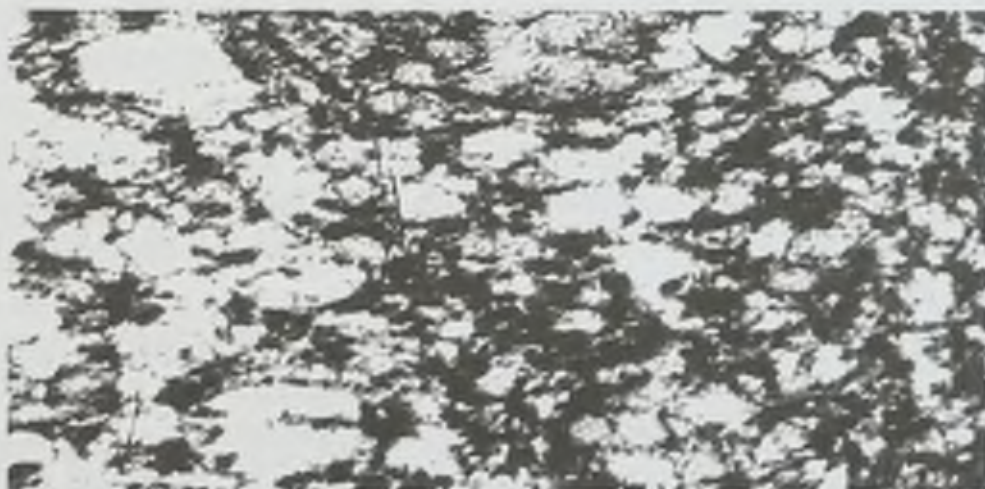


Рис. 1.22. Ячеисто-фибрилярная инфраструктура основного аморфного вещества (миокард интактного кролика; тест с ферризоле; ув. 60 000)

Вследствие выраженных гидрофильных свойств их молекулы могут удерживать тысячекратный объем воды, обеспечивая контролируемую гидратацию основного вещества. Полианионные свойства ГАГ, способность к построению пространственных конструкций, создающих эффект «исключенного» объема, обуславливают образование макромолекулярного сита, регулирующего конвекцию и диффузию водных растворов и макромолекул (Бычков С.М. и др., 1979; Silbert J., 1987). Способность ГАГ вступать в биохимические связи с амино- и имино-группами белка с образованием протеин-полисахаридных комплексов подавляет эти гистохимические реакции. Нейтрализация белками либо контрионами отрицательных зарядов ГАГ, колебания степени диссоциации их анионных групп в зависимости от рН внутритканевой среды

либо их дезинтеграция под влиянием энзимов меняет расстояние между полианионами и тем самым проницаемость ячеек макромолекулярного сита, формируемого ими в интерстиции.

Блокада реакционноспособных анионных групп ГАГ нарушает транспортные процессы, затрудняя доставку к КМЦ питательных веществ и эвакуацию метаболических шлаков из интерстиция (Бычков С.М. и др., 1979; Караганов Я.Л. и др., 1982). В обычных условиях свободная жидкость в интерстиции отсутствует, причем его водный баланс можно рассматривать как критерий микроциркуляторного гомеостаза ткани. Накопление белков резко повышает осмотическое давление интерстициального геля, что определяет его сопротивление движению воды, влияет на гемотканевый обмен и процессы лимфообразования (Алексеев О.В., 1981).

Опорная функция соединительной ткани, которая формирует «скелет» миокарда, определяется волокнистыми элементами. Они подразделяются на коллагеновые, эластические и ретикулиновые волокна и ориентированы под углом к мышечным волокнам, причем значение угла — случайная величина с некоторой плотностью распределения. Волокнистые элементы в интерстиции здорового миокарда немногочисленны. Их основу составляют коллаген I типа и в меньшем количестве — III типа.

Молекулы коллагена, секретлируемые фибробластами, способны к самосборке в упорядоченные слоистые структуры с жидкокристаллическими свойствами. Диаметр коллагеновых волокон — от 0,5 мкм до 5 мкм, удельный объем в миокарде — от 0,2 до 2%. Волокна коллагена, армирующие основное вещество, как правило, ориентированы параллельно растягивающей силе, что обеспечивает максимальную эффективность их опорно-скелетной функции. Сопротивление стенок сердца действию внутрисердечного давления при отсутствии активации обеспечивают именно коллагеновые волокна (MacKenna D.A., 1996; Изаков В.Я. и др., 2000).

Эластических волокон значительно меньше, чем коллагеновых, их количество возрастает при старении. Располагаясь в межмышечных пространствах, они ориентируются в продольном и поперечном направлениях, причем концы поперечных волокон фиксированы на соседних КМЦ, образуя между ними подобие мостиков. Ретикулиновые волокна состоят из коллагена, но значительно тоньше коллагеновых и образуют сеть на поверхности КМЦ. Структурная консолидация мышечных волокон и проходимость просветов питающих их капилляров во все фазы сократительного цикла обеспечиваются коллагеновым

каркасом, сетчатая конструкция которого имеет несколько уровней организации: макромолекулярный, межклеточный (межмышечные и мышечно-капиллярные соединения) и тканевой, соответствующий пучковой структуре миокарда (Хэм А., Кормак Д., 1982; Кагр G., 2010).

В архитектонике волокнистого компонента стромы миокарда, обусловленной его контрактильной функцией, определяются *эндоми-зий, перимизий и эпимизий*, образующие единый динамичный комплекс с упруго-эластическими свойствами. Коллагеновая сеть окружает интрамуральные сосуды различного калибра, элементы нервной системы, охватывает целые группы мышечных волокон, образуя перемизий мышечных пучков, формирует эндомизий мышечных волокон и перикапиллярные структуры, образует межмиоцитарные и капиллярно-миоцитарные соединения (Caulfield J., Bittner V., 1988).

Эндомизий представляет собой нежный несплошной перицеллюлярный футляр из коллагеновых филаментов, собранных в пучки толщиной 120–150 нм. Он прочно соединен с сарколеммой КМЦ на уровне Z-линий короткими тяжами, которые образуют околклеточные манжетки, контактирующие при посредстве специализированных молекул адгезии с элементами цитоскелета КМЦ. Морфофункциональную консолидацию миокарда обеспечивает также фиксация волокнистых элементов молекулами адгезивных белков к базальным мембранам, которые в виде чехлов охватывают микрососуды и клеточные элементы.

Нежные сетчатые футляры эндомизия из коллагеновых элементов диаметром 30–70 нм окружают каждое мышечное волокно. Формируемые ими короткие «распорки» фиксируются в базальной мембране кровеносных капилляров и в саркоплазме на уровне Z-линий КМЦ, «скрепляя» волокна эндомизия между собой, что обеспечивает дистанцию между КМЦ и микрососудами и сохраняет их нормальное взаиморасположение во время сердечного цикла. Волокна препятствуют чрезмерному растяжению КМЦ, а также обеспечивают их диастолическое расслабление за счет упругой энергии, запасенной при сокращении (Rossi M., 2001).

Эпимизий или фасция окружает всю мышцу, способствует функционированию миокарда, как органа. Он состоит из пучков коллагена диаметром в несколько микрометров, которые входят в структуру эпи- и эндокарда. Эпикардальный и эндокардиальный листки эпимизиума соединены перимизием — сплетениями коллагеновых волокон вокруг мышечных фасцикул, тесно контактирующих с эндомизием, оплетающим КМЦ (Козлов В.А. и др., 2000; Intrigila V. et al., 2007). Помимо того, смежные КМЦ дополнительно соединены короткими «перемычками»

толщиной 30–70 нм, а также гранулами и микротяжами из фибронектина, что предупреждает их смещение относительно друг друга при сокращениях миокарда (Vrako R. et al., 1988; Большакова Г.Б., 1991).

Тонкие коллагеновые волокна, непосредственно контактирующие с КМЦ, образуют эластичные балочные конструкции, выполняющие буферную функцию между перемещением и межфасцикулярными прослойками соединительной ткани из более грубых волокон, формируя единую сеть, которая обеспечивает механическую интеграцию КМЦ, стабилизирует пространственную организацию и координирует механическое напряжение в миокарде (Хорошков Ю.А. и др., 1996).

Таким образом, в интактном миокарде КМЦ волокна и клетки соединительной ткани объединены в сложную полифункциональную систему, все элементы которой механически и гуморально взаимосвязаны и взаимозависимы. Присутствие на клеточной поверхности гетеродимерных рецепторов-интегринов обеспечивает способность клеток воспринимать изменения окружающей среды и активно реагировать на них, а также формировать фокальные контакты-сцепления, которые являются зоной тесного прикрепления к клеткам белков внеклеточного матрикса и их интра- и трансмембранного ассоциирования с элементами цитоскелета и внутриклеточными сигнальными молекулами (Hsueh W. et al., 1998).

По существующим представлениям, волокнистые структуры миокарда непосредственно участвуют в механической работе сердца. Связанные между собой коллагеновые фибриллы, спиралевидно обвивающие рабочие клетки миокарда, вместе с их цитоскелетом предупреждают перерастяжение мышечных волокон и ограничивают их взаимное смещение в процессе сердечного цикла. Возникающие при этом деформации коллагеновых структур за счет запасенной энергии генерируют дополнительное усилие при возвращении сердца к исходному объему (Robinson T. et al., 1983; Изаков В.Я. и др., 2000).

Разграничивая мышечные волокна и пучки, интерстиций влияет на распространение импульса и согласованность сокращений КМЦ. Имеются данные о способности фибробластов проводить импульсы возбуждения от КМЦ к КМЦ, причем каждая рабочая клетка миокарда контактирует, по крайней мере, с одним фибробластом посредством простых и щелевых контактов. При ритмических сокращениях КМЦ изменения натяжения окружающих их структур сопровождаются колебаниями мембранного потенциала и интенсивности секреторной функции фибробластов, существенно влияющими на процесс формирования и форму коллагеновых фибрилл (Holmes D. et al., 1995; Kamkin A. et al., 1999; Borg T. et al., 2005; Tomasek J. et al., 2006).

Изменения дислокации, количества и качества волокнистых структур и основного аморфного вещества интерстиция миокарда составляют ряд основных признаков и проявлений растянутых во времени патологических процессов (Давыдовский И.В., 1969; Смольников А.В., Наддачина Т.А., 1970; McKenna D. et al., 1996).

Фибриллогенез осуществляется на основе взаимодействия коллагена, неколлагеновых веществ, гликопротеидов и протеогликанов на фоне опережающего накопления ГАГ, играющих роль регуляторов этих процессов. Морфологически при этом обнаруживаются аморфный хлопьевидный материал и микрофибриллы с четкообразной структурой, дающие резко положительную реакцию с катионными маркерами, и коллагеновые фибриллы различной зрелости. Качественные характеристики структурирующихся фибрилл и волокон определяются локальными концентрациями образующих их субстанций (Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981).

Стромальные клетки миокарда, контролирующие эти процессы, на 90–95% представлены элементами фибробластического ряда. Вещества, формирующие коллагеновые волокна, базальные мембраны и основное аморфное вещество, продуцируются юными фибробластами, а также более дифференцированными долго- или короткоживущими фибробластами-коллагенобластами, присутствие и численность которых определяют темпы фибропластических процессов (Dugina V. et al., 2001; Shirwany A., Veber K., 2006).

Субстанции, структурированные в неклеточных компонентах миокарда, склеропротеиды и ГАГ синтезируются в ЭПР и пластинчатом комплексе фибробластов интерстиция, сосудистой стенки и ГМК ее меди (Nag A., 1980; Саркисов Д.С. и др., 1998). Фибробласты модулируют пространственные характеристики конечного продукта, ориентируя волокна по своей поверхности, что, однако, не исключает «дистанционного» фибриллообразования (Митин К.С., 1974; Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981).

Структурное моделирование сердечной стенки сопряжено с генерацией и деструкцией внеклеточного матрикса, в которых непосредственно участвуют фибробласты, как ауто- и паракринные элементы, продуцирующие наряду с ГАГ и коллагеном ростовые факторы и цитокины, тесно взаимодействуя со всеми другими клетками тканевого микрорайона (Manabe I. et al., 2002). Клетки фибробластического ряда способны к миграции в трехмерном интерстициальном геле. Они различаются степенью зрелости и специализацией.

Малодифференцированные элементы синтезируют больше гиалуроновой кислоты, чем зрелые. По мере созревания возрастает способность кле-

ток к воспроизводству сульфатированных форм ГАГ и склеропротеидов. Клетки — производители коллагена — фибробласты-«коллагенобласты» обычно представлены двумя разновидностями: интенсивно синтезирующими склеропротеиды, но быстро истощающимися, и долгоживущими, которые со временем трансформируются в зрелые, относительно инертные формы (Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981; Бозо И.Я. и др., 2010).

При стимулировании в миокарде фибропластических процессов воздействие трансформирующего фактора роста β_1 на фибробласты, сохраняющие коллаген-синтетическую способность, приводит к изменениям фенотипа, которые инициируют экспрессию ими гладкомышечного α -актина и десмина — к формированию субпопуляции миофибробластов, клеточных элементов, совмещающих функции фибробласта и качества ГМК (Eghbali M. et al., 1991; Zalevski, Shi Y., 1997; Swancy J. et al., 2005).

Катаболизм коллагена, как и фибриллогенез, осуществляется при непосредственном участии клеточных элементов. Перечень энзимов, способных катаболизировать те или иные компоненты волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, достаточно широк. К ним наряду с катепсинами, коллагеназой, гиалуронидазой относится ряд нелизосомальных ферментов, продуцируемых фибробластами, макрофагами, лейкоцитами, тучными клетками, КМЦ (Corda S. et al., 2000).

Деградацию волокнистого компонента межклеточного вещества под воздействием этих энзимов стимулируют либо ограничивают изменения рН, концентрации Ca^{2+} , АТ-II, ФНО- α , металлопротеиназы и ряд других тканевых и гематических факторов (Creemers E. et al., 1997; Peng J. et al., 2002). Помимо того, существует субпопуляция фибробластов, специализирующихся на резорбировании избыточного, а в условиях патологии и качественно измененного коллагена. Резорбция функционально инертного или дефектного коллагена иммунонезависима и регулируется коллагенчувствительными рецепторами поверхности фибробластов-фиброкластов (Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981; Бозо И.Я. и др., 2010).

В основе энергетического метаболизма фибробластов лежит гликолиз. Тем не менее гипоксия является сильным стимулятором их пластической активности, причем активирующиеся клетки окружают своими уплощенными телами и длинными отростками кровеносные капилляры, формируя в периваскулярной зоне дополнительный барьер, затрудняющий интермедиарный обмен (Гавриш А.С., 1984; Твердохлеб И.В., 1996). Равновесие десмолитических и десмопластических процессов имеет определяющее значение для нормального функционирования миокарда.

В контроле и поддержании гомеостаза внутритканевой среды миокарда наряду с фибробластами активно участвуют мастоциты, составляющие от 4 до 9% от общего количества немышечных клеток миокарда (Кириякулов Г.С. и др., 1990; Павлов Г.Г., 1991). В гетерогенной, полифункциональной популяции тучных клеток присутствуют зрелые гранулосодержащие и в той или иной степени дегранулированные элементы. Несмотря на относительно небольшое количество, клетки, секретирующие гепарин, каллекреин, простагландины, биогенные амины, хемокины, протеазы, цитокины и ряд других биологически активных факторов, способны воздействовать на функцию миокарда в условиях нормы и патологии (Гавришева Н.А., Ткаченко С.Б., 2003; Ерохина И.Л. и др., 2008).

Мастоциты, локализованные преимущественно в периваскулярной ткани, влияют на метаболизм АТ, модулируют сосудистый тонус и сосудисто-тканевую проницаемость, внутритканевую ультрациркуляцию, изменяют поверхностный электрический потенциал окружающих клеток и их метаболическую активность, угнетают миграцию фибробластов и активируют проколлагеназы, стимулируя десмолизис (Kassiri Z., Khokha R., 2005; Berk C. et al., 2007). Интенсивность этого воздействия такова, что послужила поводом для разработки способа предотвращения сердечной недостаточности путем ингибирования дегрануляции мастоцитов (Janicki J. et al., 1999).

В числе клеточных элементов гематогенного происхождения, наиболее активно участвующих в контроле и поддержании гомеостаза внутритканевой среды миокарда, следует отметить макрофаги, морфологическая характеристика которых подробно представлена в специальных монографиях (Карр Я., 1978; Хэм А., Кормак Д., 1982). Немногочисленная в здоровом миокарде популяция макрофагов значительно возрастает в патологических ситуациях, реализуя свой огромный защитно-гомеостатический потенциал в качестве ключевого звена в системе межклеточных и клеточно-матриксных взаимоотношений (Пальцев М.А., Иванов А.А., 1995).

Активаторы моноцитов-макрофагов образуются в системах комплемента, свертывания крови, фибринолиза, выделяются тромбоцитами и другими форменными элементами крови, эндотелием, фибробластами, поврежденными КМЦ. В числе таких раздражителей наряду с липоксигеназными метаболитами арахидоновой кислоты, которые интенсивно воспроизводятся при оксидативном стрессе, присутствуют липопротеидные комплексы эндогенного и экзогенного происхождения. Стимулирующее воздействие на макрофаги опосредуется через

дискретные участки их плазмолеммы — специфические рецепторы, по молекулярной конфигурации комплиментарные активирующему агенту (Плехова Н.Г. и др., 2011).

Ответная реакция активированных макрофагов может включать продуцирование более 60 биологически активных факторов, таких, как провоспалительные цитокины и ФНО- α , хемокины, лизоцим, лактоферрин, кислые гидролазы, катионные белки, H_2O_2 , АФК и др. (Серов В.В., Пауков В.С., 1995; Пауков В.С. и др., 2005). Считается, что макрофаги не способны разрушать, фагоцитировать и катаболизировать нативный коллаген, но осуществляют вне- и внутриклеточное переваривание патологически модифицированных элементов внеклеточного матрикса. В то же время они освобождают монокины-индукторы роста фибробластов и экспрессируют на своей поверхности сигнальные молекулы, стимулирующие их коллаген-синтетическую функцию (Jugdutt V., 2003; Горбунов А.А., 2007).

Структурная многокомпонентность интерстиция миокарда обуславливает чрезвычайную сложность внутренних коррелятивных взаимосвязей различных элементов ткани (Streuli Ch., 1999). Убедительный пример представляют механизмы регуляции синтеза и катаболизма коллагена. Продукты его распада, действуя как биостимуляторы, ускоряют рост соединительной ткани по принципу обратной связи. Накопление коллагена вокруг продуцирующих его фибробластов сопровождается трансформацией этих клеток в фиброциты, а затем и их гибелью в толще синтезированных ими субстанций (Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981).

В сердце, как и в любом другом органе, резидентные тканевые и гематогенные клеточные элементы являются источником широкого спектра биологически активных веществ, воздействующих на все тканевые структуры. Эндотелин I, АТ-II, основной фактор роста фибробластов и ИЛ 1 β , местно образуемые клеточными компонентами миокарда, включая эндотелиоциты, регулируют уровни мРНК и основного фактора роста фибробластов в зависимости от специфического типа клеток (Fischer T. et al., 1991; Кадагидзе З.Г., 2003). Секретируемый эндотелиоцитами эндотелин повышает изометрическое усилие и АТФ-азную активность актомиозина КМЦ, подобно брадикинину оказывая положительные ино- и хронотропные эффекты на сократительный миокард, а выделяемый эндотелиоцитами коронарных микрососудов АТ-II стимулирует опосредуемую НАДН/НАДФН генерацию супероксид-аниона (Неверова М.Е. и др., 1995; Winegrad S., 1997; Lang D. et al., 1998).

В совокупности с «эндотелиогенными» эндотелинами, метаболитами арахидоновой кислоты, оксидом азота, брадикинином эти фак-

торы разнонаправленно изменяют морфофункциональное состояние фибробластов, модулируя биосинтез коллагена и катаболические процессы (Gallagher A. et al., 1998; Drimal J. et al., 1999; Figueroa X. et al., 2000). В свою очередь, фибробласты, макрофаги, а иногда присутствующие в интерстиции форменные элементы крови служат источником многочисленных цитокинов и биорегуляторов, не только влияющих на морфогенез стромы, но и воздействующих на эндотелий и КМЦ (Iwai N. et al., 1996; Loucks E. et al., 1999).

Продуцируемые регуляторные факторы составляют многокомпонентную систему нейрогуморальной регуляции сердечной деятельности, важнейший компонент которой — региональная РААС миокарда. Сейчас известно, что в рамках РААС объединены как «пластическая», так и «альтернативная» гормональные подсистемы (Шестакова М.В., 2011). Установлено, что инициируемая ренином трансформация АТ-I в АТ-II может осуществляться и без АПФ, путем воздействия на ангиотензиноген таких энзимов, как катепсин G, тонин и калликреин, а также химазы. На последующих этапах этих превращений под действием аминопептидаз А и N из октапептида АТ-II образуется гексапептан АТ-IV — АТ-III—VIII, тропный не только к ее рецепторам АТ₁ и АТ₂, но и к АТ₃ и АТ₄, хотя и с менее выраженными, чем у АТ-II, вазоконстрикторным, повышающим секрецию альдостерона и антидиуретического гормона, а также экспрессию цитокинов эффектами (Mustafa T. et al., 2001; Шестакова М.В., 2011).

Фактор, стимулирующий секрецию ренина, — САС, активность которой во многом определяет важнейшие взаимодействия и эффекты РААС, реализующиеся на тканевом и клеточном уровнях (Скворцов А.А., Пожарская Н.И., 1999). Нарушения нейрональной функции сердца, изменяющие электрофизиологические свойства и сократительную способность миокарда, оказывают прогностически неблагоприятное повреждающее воздействие на течение сердечно-сосудистых заболеваний (Беленков Ю.Н., Марсеев В.Ю., 2001; Rockman H. et al., 2002).

Как известно, сердце иннервируется тремя видами нервов: симпатическими, парасимпатическими (эфферентными или моторными) и сенсорными (афферентными). Нервная система пронизывает все отделы сердца и слои сердечной стенки, неравномерно насыщая ее своими элементами. Объем нервного компонента ткани миокарда составляет 1/20 от объема сосудистого. Функционирование желудочков сердца контролируют почти исключительно симпатические нервы, тогда как их парасимпатическая иннервация значительно менее развита и ее функциональное значение в нейрогормональной регуляторной системе сердца представляется весьма спорным (Швалев В.Н. и др., 1992).

Симпатическая иннервация обеспечивается адренергическими нервными сплетениями отростков нервных клеток, которые сосредоточены в ганглиях симпатической цепочки, в ее шейно-грудном (звездчатом) и верхне-шейном симпатических узлах. Исходящие из них мощные претерминальные постганглионарные пучки адренергических нервных волокон вступают под эпикард предсердий, формируя густую субэпикардальную сеть, широко распространяющуюся по ходу коронарных сосудов (Швалев В.Н., 1982; 2010).

Нервные пучки, проникая из сосудистой стенки в миокард, разделяются на отдельные аксоны, образующие сетевидный концевой синаптический нервно-мышечный аппарат. По ходу таких аксонов наблюдаются небольшие варикозные утолщения, где сосредоточены запасы нейромедиаторов, основной из которых — норадреналин — накапливается в больших и малых везикулах. Здесь же происходит его биосинтез и кумулирование при обратном захвате нервными окончаниями после освобождения в периневральное пространство, откуда он диффундирует в интерстиций, взаимодействуя с β -адренорецепторами ближайших КМЦ и частично поступая в кровотоки.

Тканевый баланс нейромедиатора зависит от его синтеза, депонирования, нейронального, экстранейронального захвата и ферментных превращений, а также от элиминирования лимфо- и кровотоком (Matheja P. et al., 1999; Харневич Д.А., 2003). Нервные пучки и их моноаксональная терминальная сеть — единственные структуры в сердце, осуществляющие синтез и хранение катехоламинов. В соответствии с локализацией в миокарде различают паракапиллярные терминалы и лежащие около КМЦ, а также «свободные», расположенные в интерстиции (Чернух А.М. и др., 1975; Швалев В.Н. и др., 1992). Присутствие нервных элементов рядом с прекапиллярными сфинктерами или с устьями кровеносных капилляров и их «осмореактивными» эндотелиоцитами свидетельствует об их возможной причастности к регуляции нутритивного кровотока (рис. 1.23).

Электронномикроскопические исследования, выполненные на образцах ткани различных млекопитающих, показали, что нервные терминалы на большем своем протяжении заключены в тонкую оболочку из глиальных клеток-сателлитов, которая отсутствует лишь в области варикозных расширений аксонов, содержащих скопления синаптических пузырьков. Единственным барьером между плазмолеммой аксона и интерстицием в таких местах становится базальная мембрана клеток-сателлитов, не препятствующая диффузии содержимого синаптических везикул к миоцитам миокарда или сосудистой стенки,



Рис. 1.23. Элементы интрамиокардиальной нервной системы, локализованные в периваскулярной зоне (см. стрелку; ув. 6000)

расположенным на расстоянии 50–150 нм. Взаимодействие соответствующих звеньев симпатической и парасимпатической иннервации сердца осуществляется аналогично, в местах сближения холинергических и адренергических терминалей, не разграниченных отростками глиальных клеток (Шаров В.Г., Иргашев Ш.Б., 1988).

Для нормального функционирования здорового сердца человека в состоянии покоя используется только 2–3% от общего уровня норадреналина, присутствующего в ткани, однако его повышение в условиях патологии, например при коронарной недостаточности, приводит к превращению этого физиологического регуляторного агента в один из факторов повреждения миокарда (Хитров Н.К., Пауков В.С., 1991; Сергиенко В.Б., Самойленко Л.Е., 2006). Однако наиболее мощное воздействие на морфофункциональное состояние всех тканевых компонентов, поддерживающих нормальный баланс волокнистых элементов и сократительного миокарда, оказывают сами КМЦ.

В спектр синтезируемых вентрикулярными КМЦ биологически активных веществ входят матриксные металлопротеиназы, коллагеназы (стромелизин, желатиназы А и В) (Stremers E. et al., 1997; Coker M. et al., 1998), вазоконстриктор резистивных сосудов эндотелин I и вазодилататор аденозин (Gryglewski R. et al., 1996; Pernow J., Wang Q.-D., 1997), эстрогены и простаглицлины (Grohe C. et al., 1996; Gryglewski R.

et al., 1996), АТ, лейкоцитстимулирующие и ряд других гуморальных факторов (Kim Sh. et al., 1995; Loucks E. et al., 1999). По оказываемому эффекту ведущая роль принадлежит АТ-II, способному индуцировать фенотипическое модулирование и ремодулирование сердца независимо от давления крови (Kim Sh. et al., 1995). В условиях патологии АТ-II, секретируемый КМЦ и немышечными клеточными элементами, вызывает транзиторное повышение Ca^{2+} в фибробластах, стимулирует образование О₂ НАДФН-оксидазой, воспроизводство альдостерона с его мощными склерогенными свойствами (Bahnon T., 1995; Pagano P. et al., 1998; Яблучанский Н.И., 2007).

Цепная реакция, индуцируемая в сложной биологической системе интерстиция, при слабых воздействиях имеет быстро затухающий характер. Раздражения же высокой интенсивности либо повторяющиеся и поддерживаемые продолжительное время неизбежно влекут дискоординацию функционально-регуляторных взаимоотношений и прогрессирующие изменения структуры всей ткани (Чернух А.М., 1979). В этой связи становится очевидной, во-первых, обязательность адекватного транспортно-трофического обеспечения ткани как условия нормального течения множества перманентно осуществляющихся в ней процессов, во-вторых, центральная роль интерстициальной ультрациркуляции жидкости с содержащимися в ней субстанциями, непосредственно формирующей внутритканевую среду (Кассиль Г.Н., 1978; Караганов Я.Л. и др., 1982).

1.4. СОКРАТИТЕЛЬНЫЙ МИОКАРД

Строение, метаболизм и принципы функционирования сократительного миокарда — главного структурно-функционального компонента сердца, обеспечению оптимальных условий работы которого подчинены все другие элементы органа, обстоятельно рассмотрены в целом ряде обзоров и монографий, специально посвященных этой проблеме (Румянцев П.П., 1982; Хэм А., Кормак Д., 1982; Быков В.Л., 2000 и др.). В связи с этим мы приводим лишь самые основные сведения о сократительном миокарде, непосредственно касающиеся патогенеза хронической ИБС.

Известно, что мышечные волокна, образуемые КМЦ, объединены в пучки-фасцикулы различной мощности, ограниченные нежными прослойками рыхлой соединительной ткани. Эти пучки анастомозируют друг с другом, обмениваясь слагающими их элементами из концов

и боковых поверхностей, что обеспечивает структурно-функциональное единство миокарда. Функциональная консолидация миокарда определяется его специализированным мышечным компонентом. Изучение ультраструктуры КМЦ показало, что они построены по единому принципу, независимо от видовой принадлежности млекопитающих (Форбс М., Сперелакис Н., 1988). Длина венстрикулярных КМЦ, имеющих неправильную цилиндроподобную форму, колеблется в пределах 80–100 мкм при диаметре 20–30 мкм. Клетки, формирующие мышечные волокна, не только тесно контактируют «конец в конец», но и образуют косопоперечные мостики между своими боковыми поверхностями.

Контрактильный аппарат, обеспечивающий основную функцию КМЦ, занимает 40–60% объема клетки. Формирующие его Мф, не прерываясь, от полюса к полюсу пересекают КМЦ, закрепляясь на уровне I-диска концевых саркомеров, в промежуточной зоне вставочного диска, соответствующего межклеточной границе (рис. 1.24).

Некоторые из Мф ветвятся и анастомозируют между собой. В од-



Рис. 1.24. Левый желудочек сердца интактного кролика. Фрагменты венстрикулярных КМЦ, разграниченные вставочным диском (ув. 7000)

ном КМЦ содержится до 1000 Мф, состоящих из компактно упакованных пучков сократительных нитей — миофиламентов. В световом микроскопе сердечная мышца выглядит поперечнополосатой, а вдоль мышечного волокна чередуются регулярно расположенные темные,

анизотропные, имеющие постоянную длину А-диски и изотропные, светлые I-диски, укорачивающиеся при систоле (см. рис. 1.24). Число миофиламентов в миофибрилах неодинаково — от 200 до 1000, однако, несмотря на различный объем, их тонкое строение стереотипно (Кузнецов С.Л., 2005).

Элементарную, систематически повторяющуюся функциональную единицу Мф, саркомер, отличает высокий уровень внутренней организации. Он ограничен двумя Z-линиями, которые делят на две равные части каждый изотропный I-диск. Саркомеры неповрежденного миокарда расположены таким образом, что их Z-линии параллельны друг другу не только в одном, но и в соседних КМЦ. Z-линия, или телофрагма, имеет аморфно-фибрилярную структуру, образуемую десмином, виментином, филамином, α -актинином, которые являются основными компонентами цитоскелета. Z-линии смежных Мф соединены между собой, а по периферии клетки — с сарколеммой и далее, посредством специализированных молекул адгезии, — с элементами коллагенового каркаса миокарда (Большакова Г.Б., 1991).

Саркомер состоит из параллельно расположенных толстых и тонких нитей-протофибрилл, взаимодействие которых обеспечивает сокращение и релаксацию КМЦ. Саркомер способен укорачиваться за счет светлого, изотропного I-диска при неизменных размерах темного, анизотропного А-диска. Z-линия (телофрагма) разделяет I-диск на 2 равные половины, относящиеся к смежным саркомерам (рис. 1.25). Таким образом, краевые зоны каждого саркомера представлены половинами изотропного I-диска, между которыми расположен анизотропный А-диск, что и обуславливает поперечную исчерченность Мф (Глаголева В.В., Чечулин Ю.С., 1980).

Сокращение саркомера определяется взаимным перемещением двух разновидностей миофиламентов — толстых, длиной 1,65 мкм и толщиной 15 нм, образуемых миозином, и тонких, основу которых составляет актин. Длина тонких филаментов даже в пределах одного саркомера колеблется в пределах 0,65–1,4 мкм, тогда как их толщина (8 нм) постоянна (Шаров В.Г., 1982). Наружные концы актиновых нитей прочно вплетены в телофрагму, а внутренние располагаются между толстыми филаментами, на периферии образуемого ими А-диска. Участок совместного расположения толстых и тонких филаментов релаксированного саркомера заметно светлее А-диска. Он обозначается Н-зоной, имеющей нечеткие границы из-за различной длины актиновых филаментов.

Середину А-диска и, соответственно, саркомера пересекает еще один поперечно расположенный опорный диск — узкая М-линия, или мезо-

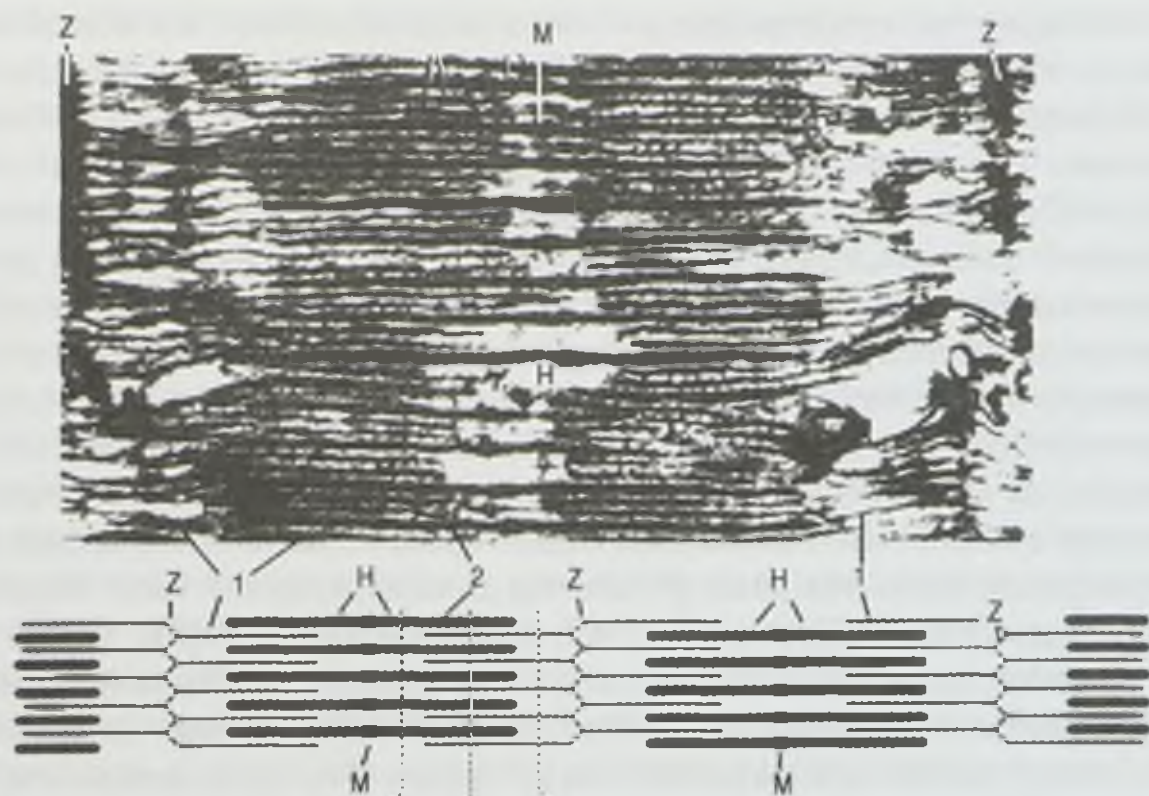


Рис. 1.25. Строение саркомера: 1 — актиновые (тонкие) миофиламенты; 2 — миозиновые (толстые) миофиламенты; z — Z-линия; н — Н-зона; м — М-линия (Глаголева В.В., Чечулин Ю.С., 1980)

фрагма, шириной 50–80 нм, образованная перемычками, удерживающими вместе толстые филаменты. М-линия ограничена I-полосками, более светлыми вследствие отсутствия здесь поперечных мостиков между миофиламентами. М-линия и I-полоски расположены в пределах Н-зоны, более светлого участка А-диска, состоящего только из толстых протофибрилл, тогда как в его периферических отделах присутствуют и тонкие актиновые нити.

Если взятый для исследования материал зафиксирован в конце диастолы, по обеим сторонам мезофрагмы можно видеть относительно светлые L-полоски вследствие отсутствия здесь на миозиновых филаментах поперечных мостиков, обеспечивающих их функциональный контакт с актиновыми протофибриллами. Длина максимально расслабленного саркомера — 3–3,5 мкм — во время систолы уменьшается до 1,5 мкм вследствие скольжения толстых и тонких филаментов друг относительно друга. В полностью сокращенном саркомере I-диски и L-зоны исчезают (см. рис. 1.25). Таким образом, в зоне Н, границей которой служат продвигающиеся вперед кончики тонких филаментов, содержатся только толстые, а в зоне I — только тонкие филаменты (Форбс М., Сперелакис Н., 1988; Быков В.Л., 2000).

Каждый тип протофибрилл — многокомпонентный белковый комплекс. Миозиновые протофибриллы толщиной 15 нм представляют собой продукт полимеризации легкого и тяжелого меромиозинов. Каждая из них складывается из 180–360 продольно ориентированных, зигзагообразно сплетенных между собой молекул миозина. Легкий меромиозин образует ее стержневую, несущую часть, а тяжелый — рабочую, функциональную, которая выступает в просвет между толстыми и тонкими миофиламентами в виде двойной головки, подвижно соединенной с удлиненной хвостовой частью, состоящей из двух фрагментов. Компонент протофибриллы, называемый тяжелым меромиозином, длиной 60 нм, подвижно соединен с легким меромиозином, вторым ее фрагментом, длиной около 90 нм. Головки миозина с правильными интервалами располагаются вдоль толстого филамента за исключением зоны М-линии саркомера (Хэм А., Кормак Д., 1982; Ленинджер А.Л., 1985).

Тонкие, диаметром 5–7 нм, нити изотропного диска симметрично закреплены в соседних Z-линиях. Их свободные концы направлены к центру саркомера, навстречу друг другу. Эти филаменты состоят из глобулярных молекул актина, которые, обвивая друг друга, образуют их остов — двойную спираль, образуемую цепочками, каждая из которых состоит из 200 молекул. Тонкие протофибриллы наряду с актином включают регуляторные субъединицы тропомиозина и тропонина. По бокам спирали из полимеризованного актина проходят два продольных желобка. В них, повторяя форму актиновой спирали, уложены тонкие молекулы тропомиозина, к которым на правильных расстояниях присоединены молекулы тропонина, каждая из которых состоит из трех субъединиц. Тропомиозин размещается в лунках с обеих сторон каждой актиновой протофибриллы, а тропонин — на концах тропомиозиновых молекул (Литвицкий Д.О. и др., 1981).

На поперечном срезе в размещении протофибрилл также обнаруживается строгий порядок. Благодаря гексогональной архитектонике шесть тонких актиновых нитей окружают одну толстую миозиновую протофибриллу. При этом каждая тонкая нить по своему периметру контактирует с тремя толстыми миофиламентами, вследствие чего скользящая между ними в процессе сокращения-расслабления актиновая нить не может ни изогнуться, ни сместиться в сторону.

Тропонин и тропомиозин играют ключевую роль в регуляции взаимодействия актина и миозина. Комплекс тропонина и тропомиозина действует как молекулярное запирающее устройство, не позволяющее актину тонких фибрилл взаимодействовать с головками миозина. Присоединение Ca^{2+} к тропонину изменяет конформацию тропонин-

тропомиозинового комплекса, открывая актиновые участки, способные взаимодействовать с миозином, и освобождающийся реакционноспособный центр инициирует сокращение саркомера. Взаимное перемещение тонких и толстых протофибрилл осуществляется посредством генерирующих движущую силу поперечных мостиков, образующихся между ними (Ольбинская Л.И., Литвицкий Д.О., 1986).

Если сокращение саркомера происходит вследствие образования поперечных мостиков между тонкими и толстыми филаментами, что заставляет скользить последние вдоль актиновых протофибрилл к центру А-диска, его расслабление возможно лишь после их разъединения. Сила сокращения пропорциональна числу актомиозиновых мостиков. Она возрастает с увеличением площади перекрытия филаментов до входа концов тонких актиновых нитей в Н-зону, которая уменьшается по мере их продвижения.

Наиболее эффективная длина саркомера в конце диастолы — 2,2 мкм, что соответствует наиболее полному взаимному перекрытию филаментов с максимальным числом поперечных актомиозиновых мостиков между ними. По окончании сокращения ионы кальция быстро удаляются из Мф, и наступает фаза релаксации саркомера (Капелько В.И., Горина М.С., 1987).

И сокращение, и расслабление саркомера осуществляется при обязательном участии АТФ. Тяжелый меромиозин обладает АТФ-азной активностью и способностью непосредственно формировать актомиозиновый мостик, в результате чего происходит трансформация химической энергии в механическую силу сцепления актина и миозина со скольжением протофибрилл относительно друг друга и укорочением саркомера.

Кофактором АТФ-азной активности тяжелого меромиозина является Ca^{2+} . В связи с этим сила сокращения Мф пропорциональна количеству Ca^{2+} , связываемому тропонином, и может регулироваться данным процессом. АТФ поставляет энергию как для сокращения саркомера, так и для разъединения актомиозиновых мостиков с последующей релаксацией Мф (Капелько В.И., Горина М.С., 1987).

Сокращение потребляет до 70% энергии, расходуемой КМЦ; на расслабление, также активный процесс, используется до 15% внутриклеточной энергии (Иост Х., 1975). Достаточные концентрации АТФ и Ca^{2+} и оптимальное взаиморасположение протофибрилл обеспечивают максимум актомиозиновых мостиков и, соответственно, контрактальной мощности, равно как и лабилизация Са-тропомиозинового комплекса и удаление электролита из саркоплазмы — своевременность смены

сокращения расслаблением. Нарушение любого из этих условий понизит силу сокращения либо сделает невозможной диссоциацию протофибрилл и вызовет контрактуры. В нормально работающем миокарде всегда имеется резерв за счет неиспользованных, но потенциально возможных актомиозиновых мостиков (Мусил Я. и др., 1984).

Таким образом, сложный процесс сокращения и расслабления Мф осуществляется в результате целого комплекса условий: наличия соответствующего энергетического потенциала и концентрации ионов кальция, адекватной функции ряда ферментов, электрохимического импульса, запускающего этот многокомпонентный механизм. Тонкая архитектура саркомера настолько целесообразна и специализирована, что любые нарушения его ультраструктуры можно рассматривать как одну из причин сердечной слабости в условиях патологии.

Функции актина и миозина, однако, не исчерпываются только реализацией клеточной сократимости. По имеющимся данным эти контрактильные белки, являясь компонентами универсальной структурно-регуляторной системы, непосредственно участвуют в транскрипции генов и сплайтинге информационных РНК (Пинаев Г.П., 2009).

Пространственная организация протофибрилл, составляющих контрактильный аппарат КМЦ, поддерживается сложно организованным трехмерным цитоскелетом, который, динамично перестраиваясь, фиксирует их, обеспечивая соответствующую локализацию миофиламентов, необходимую для их оптимального взаимодействия при сократительном цикле, независимо от фазы которого диски большинства саркомеров КМЦ практически совпадают (см. рис. 1.25).

Цитоскелет КМЦ формируется сложно организованной сетью фибрилл и микротрубочек, образуемой многочисленными специализированными протеинами (рис. 1.26). Его тонкие филаменты, обеспечивающие синхронизацию латерального регистра смежных Мф, лучше видны в зонах фиксации сарколеммы на уровне Z-линий, что обуславливает волнистость поверхности КМЦ, которая усиливается при их сокращении. В концевых саркомерах клеток тесная связь Z-линий с сарколеммой обеспечивает иммобилизацию Мф (Форбс М., Сперелакис Н., 1988; Варазанашвили Н.А. и др., 2005).

Главными «анатомическими» компонентами цитоскелета КМЦ являются тело-, мезофрагма, костамеры и микрофибриллярная сетка, располагающаяся между органеллами. Сегмент цитоскелета между двумя Z-линиями, костамер, на их уровне соединяется с сарколеммой и далее с эндомиозием КМЦ и соединительнотканым каркасом миокарда (Carlsson E. et al., 1982; Rueckschloss U. et al., 1999). Кольца



Рис. 1.26. Фибриллярные элементы цитоскелета венстрикулярного КМЦ (ув. 70 000) костамеров, главным образом состоящие из винкулина, выполняют важную формообразующую функцию: размещаясь перпендикулярно продольной оси клетки, они служат местом плотной фиксации сарколеммы к I-дискам Мф. В составе костамеров наряду с белками талином, спектрином, α -актинином, N-кадгеринном присутствуют интегрины, обеспечивающие тесное объединение КМЦ в мышечном волокне, а через адгезивный гликопротеид фибронектин — механическую связь Мф с внеклеточным коллагеном (Быков В.Л., 2000; Luo Y., Radice G., 2003).

Структура костамеров ориентирована на обеспечение целостности саркомеров и сохранение внутриклеточной среды при механической работе КМЦ. Филаментозные элементы цитоскелета, состоящие из актинина, спектрина, дистрофина и других цитоскелетных белков, не только структурно стабилизируют цитолемму, но и участвуют в упорядочении внутренней архитектоники мышечной клетки. Тонкие, но прочные филаменты, образуемые десмином, симентином, виментином, коннектином, нембулином и другими белками, окружают и связывают между собой Мф, определяют локализацию ядра, митохондрий и всех других органелл, образуя внутренний опорный аппарат КМЦ (Подлубная З.А., 1981; Pawlak A., Robert J., 2007; Крупская И.В., 2009).

Телофрагма, фиксирующая тонкие актиновые филаменты смежных саркомеров, имеет несколько иной состав, обусловленный ее функцией. Эта структура, закрепляющая актиновые протофибриллы саркомера, состоит из тонких зигзагообразно изогнутых элементов. Помимо α -актинина она включает филамин, Z-белок, а ее тетрагональные ячейки содержат вещество, наличие которого определяет электроннооптическую плотность Z-линий. Посредине саркомера, на равном расстоянии от каждой из определяющих его длину Z-линий, расположена более тон-

кая и не такая электроннооптически плотная, как телофрагма, мезофрагма или М-линия. Соответствующая локализации тонких нитей меромиозина, М-белка и креатининкиназы, мезофрагма совмещает свойства энзима с пластической функцией, связывая между собой центральные сегменты гексагонально расположенных миозиновых филаментов саркомера (Шаров В.Г., Иргашев Ш.Б., 1988; Быков В.Л., 2000).

Структурная стабильность саркомеров поддерживается также эластичными коннектиновыми фибриллами, расположенными вдоль Мф, от М до Z-линий, контактирующих с толстыми миозиновыми филаментами, закрепляя их концы на Z-линии. Образованная коннектином ячеистая структура упорядочивает взаиморасположение протофибрилл контрактильного аппарата КМЦ, благодаря своей эластичности предупреждая чрезмерное растяжение и деформирование Мф. Геометрия саркомеров поддерживается также нитями структурного белка нимбулина, распределенными по всей толщине I-диска параллельно актиновым протофибриллам (Быков В.Л., 2000).

Существенную роль в структурно-функциональной консолидации миозинсодержащих нитей и саркомера в целом выполняет цитоскелетный белок тайтин, связанные с толстыми протофибриллами макромолекулы которого длиной более 1 мкм перекрывают все расстояние между М- и Z-линиями. В каждой половине саркомера тайтин прочно соединяет концы толстых миозиновых протофибрилл с Z-мембраной, обеспечивая их центральное положение в саркомере и поддерживая его структурную целостность в процессе сократительного цикла (Макаренко И.В. и др., 2002).

Тайтин, во многом определяя механическую жесткость КМЦ, непосредственно участвует в развиваемом мышцей пассивном напряжении, а также вместе с другими белками, ассоциированными с толстыми нитями, осуществляет передачу сигнала внутри клетки. Присутствие в молекуле тайтина фосфорилируемого протеинкиназой А эластического сегмента, локализованного в I-зоне саркомера, функционально интегрирует его с таким важным пассивным внеклеточным кумулятором контрактильной энергии сердечной мышцы, как коллаген (Linke W., Fernandez J., 2002; Yamasaki R. et al., 2002).

Еще одно важное, структурно консолидирующее контрактильный аппарат звено цитоскелета КМЦ формируют продольно и поперечно ориентированные пространственные системы промежуточных филаментов диаметром до 10 нм, первая из которых связывает соседние Z-линии вдоль одной Мф, а другая соединяет телофрагмы смежных Мф. Вместе с тем многочисленные промежуточные филаменты до-

полнительно связывают Z-линии с сарколеммой и фиксируют к ним элементы разветвленной саркотубулярной системы, упорядочивая пространственные взаимоотношения органелл в саркомерах (Forbs M., Sperelakis N., 1982).

Максимальное давление, развивающееся в сокращающейся клетке из-за несжимаемости жидкости, компенсируется фестончатыми выбуханиями сарколеммы между смежными Z-линиями, к которым ее фиксируют соответствующие элементы цитоскелета. При этом некоторая доля кинетической энергии сократительного цикла, передаваемая на эластичный соединительнотканый каркас миокарда, кумулируется посредством упругой деформации соответствующим образом ориентированных коллагеновых волокон с ее последующей реализацией в насосной функции сердца (Изаков В.Я. и др., 2000).

Основная роль в координации сокращения и расслабления КМЦ принадлежит его ион-транспортным системам, функционирование которых возможно благодаря компартментализации внутриклеточного пространства и специфическим свойствам обеспечивающих ее мембран. Сократительная активность миокарда определяется сложным комплексом биохимических процессов, в которых ключевая роль принадлежит Ca^{2+} (Eisner D., Sipido K., 2004; Машковский М.Д., 2005). В электролитном обмене непосредственно участвуют такие ультраструктуры, как сарколемма, СПР и митохондрии (Bassani J. et al., 1996; Ткачук В.А., 1999; Кондратьева Д.С. и др., 2009).

Саркоплазматический ретикулум, слагающийся из участков, повторяющихся на уровне каждого саркомера, непосредственно обеспечивает поддержание концентрации Ca^{2+} в цитоплазме, существенно варьирующей в зависимости от фазы сократительного цикла. Функциональная специализация обуславливает тесный контакт этой органеллы с контрактильным аппаратом КМЦ, реагирующим своей механической активностью на изменения уровня Ca^{2+} во внутриклеточной среде, и с сарколеммой и ее дериватами, проникающими до аксиальных отделов клетки, распространяя на СПР регуляторные импульсы (Lander H., 1997).

СПР состоит из сложной сети часто анастомозирующих поперечно и продольно ориентированных мембранных канальцев диаметром 20–60 нм с толщиной стенки в пределах 9 нм, плотно окружающих каждую Мф. В СПР различают два структурно-функциональных компонента. Первый — свободная сеть с электроннооптически прозрачным содержимым, поперечно ориентированные канальцы которой образуют на уровне М-линий саркомера так называемый пористый

воротник и сплетение в зоне Z-линий. Оба фрагмента объединяются многочисленными продольными трубочками, расположенными реже, чем поперечные каналцы свободной сети. Локализация тубулярных элементов сети относительно стабильна благодаря их фиксации тончайшими плотными нитями цитоскелета. Поперечные трубочки более многочисленны, чем продольные, которые через промежуточные цистерны постепенно переходят в слепые мешковидные образования, другой компонент СПР, терминальные цистерны (рис. 1.27).



Рис. 1.27. Фрагменты СПР вентрикулярного КМЦ (ув. 40 000)

Терминальные цистерны — дисковидные или вытянутые расширения, в просветах которых встречаются мелкогранулярные электронноплотные субстанции, по-видимому, связанные с присутствием кальсеквестрина. Цистерны СПР контактируют с сарколеммой и Т-тубулами в области Z-линий. В зависимости от плоскости среза эти контакты могут образовывать триады, муфты, более сложные фигуры из 4 трубочек. Т-система и СПР между собой не сообщаются. В зоне контактов между их мембранами всегда сохраняется зазор шириной около 10 нм при длине контакта от 0,1 до 1 мкм с мелкогранулярным электронноплотным материалом.

Специализированные контакты СПР и Т-тубул, места интенсивного обмена Ca^{2+} и соответствующей регуляторной информацией, отличаются повышенной электроннооптической плотностью, обусловленной наличием микроотростков, образуемых мембраной терминальной цистерны (Goldhaber J. et al., 1997). В таких зонах обнаруживается расположенная по оси цистерны плотная полоска, образованная рядом тесно прилегающих гранул и периодических уплотнений диаметром около 15 нм, разделенных промежутками в 20 нм. Вследствие этого контактная зона как бы разделена на две части осмиофильной линией

или «центральной мембраной». Применение иммуноконфокальной и иммуноэлектронной микроскопии позволило выделить в этих контактах пространственно сопряженные рецепторы L-типа, фиксированные на T-тубулах, и рианодиновые рецепторы — на СПР (Takagichi Y., Murata Y., 2000).

Свободная сеть и терминальный компонент СПР функционально дифференцированы. Энзиматические наборы свободной сети и терминального компонента СПР неодинаковы. Во время диастолы каналцевый отсек активно элиминирует из саркоплазмы Ca^{2+} , который перемещается, «заряжая» цистерны, возвращающие его при деполяризации мембран и инициации сокращения Мф (Капелько В.И., Горина М.С., 1987).

Поглощение Ca^{2+} — энергозависимый процесс. Выход Ca^{2+} , депонированного в цистернах СПР, инициируется реполяризацией сарколеммы сигналом, который по разветвленной системе T-тубул передается на контактирующие с ними цистерны СПР. Катион, запускающий сокращение Мф, освобождается по двум каналам, один из которых активируется инозитолтрифосфатом, другой — канал рианодиновых рецепторов, который реагирует на изменения концентрации Ca^{2+} в цитозоле (Сарис Н.-Е., Карифоли Э., 2005; Акопова О.В. и др., 2008).

Как поглощение, так и освобождение катиона органеллой стимулируется колебаниями его концентрации в саркоплазме. «Кальциевый залп» — быстрое освобождение Ca^{2+} в саркоплазму цистернами СПР — инициирует сокращение Мф, а его активное элиминирование каналцевым отделом органеллы — необходимое условие последующей релаксации саркомеров, завершающей контрактильный цикл. Согласованное функционирование различных элементов СПР в пределах всей клетки обеспечивает синхронизацию работы контрактильного аппарата КМЦ. Важнейший фактор функциональной координации СПР — мембранный потенциал органеллы, нейтрализация которого такими конкурирующими катионными агентами, как рутениевый красный, La или альциановый синий, приводит к спадению просветов органеллы (Venetucci L. et al., 2003; Сарис Н.Е., Карифоли Э., 2005; Зоров Д.Б. и др., 2007).

Часть протеинов мембраны СПР совмещают пластическую функцию со свойствами энзимов. В первую очередь это относится к Ca^{2+} -АТФ-азе, составляющей 50–70% их массы, основному компоненту «кальциевого насоса», обеспечивающего расслабление саркомера (Kiss E. et al., 1995). Регуляцию этого процесса осуществляют компартиментизированная вместе с β -рецептором АДЦ, а также кальмодулинзависимые протеинкиназы, фосфорилирующие белок фосфоламбан, который связывает Ca^{2+} , иммо-

билизируемый в органелле при участии кальсеквестрина (Литвицкий Д.О., 1981; Орлов С.Н., 1981; Chies M., 1983; Bhogal M. et al., 1998).

Помимо того, в СПР обнаружены кислые гидролазы и фосфолипазы, активирование которых может иметь критическое значение в условиях патологии (Simmerman H., Jones L., 1998; Yang D. et al., 2003). Установлено также, что Ca^{2+} -зависимая активация NO-синтазы, обуславливающая NO-опосредованное снижение выхода Ca^{2+} из СПР, может быть отнесена к важным механизмам регуляции сократимости КМЦ посредством обратной связи между этими процессами (Minarovic I. et al., 1996; Kaye D. et al., 1997).

Работа СПР как регулятора обмена Ca^{2+} и важного звена электро-механического сопряжения тесно связана с сарколеммой и митохондриями. Функции этих органелл не сводятся только к образованию макроэргических фосфатов и включают участие в перемещении Ca^{2+} , биосинтезе, контроле и интеграции метаболических путей (Moravec J., 1976; Ducer M., 1999). Внутриклеточная Ca^{2+} -сигнализация определяется поступлением ионов в саркоплазму и вовне, а также буферной емкостью систем, способных накапливать их энергозависимым путем. Присутствие в митохондриях Ca^{2+} -транспортных систем SERGA и рианодиновых рецепторов, подобных таковым СПР, свидетельствует о тесной функциональной сопряженности этих органелл. Быстрое связывание Ca^{2+} в КМЦ опосредовано кальцийсвязывающими белками, тогда как медленное перераспределение обеспечивают кальциевые помпы и ионообменники (Зоров Д.Б. и др., 2007).

Митохондриальный транспорт Ca^{2+} может осуществляться различными путями: электрогенным, по концентрационному градиенту, с обеспечением в зависимости от его величины и ориентации входа катиона в органеллу либо его выхода из нее. Другая система производит внутри-, немитохондриальный Ca^{2+} обмен Na^+ -зависимым и Na^+ -независимыми механизмами. Третий вариант кальциевого обмена органелл, ориентированный на его освобождение во внутриклеточную среду, реализуется посредством повышения их Ca^{2+} -зависимой неспецифической проницаемости при индуцировании митохондриального мегаканала, например при разобщающем действии жирных кислот (Сарис Н.Е., Карафоли Э., 2005; Мохова Е.Н., Хайлова Л.С., 2005).

Накопление Ca^{2+} митохондриями осуществляется за счет гидролиза АТФ либо энергии транспорта электронов, в конкуренции за которую Ca^{2+} доминирует над окислительным фосфорилированием (Зиновьева М.В. и др., 1984). Специальными исследованиями с использованием ингибиторов дыхательной цепи и разобщителей окисли-

тельного фосфорилирования, в том числе и входящими ионами Ca^{2+} , установлена тесная взаимосвязь между накоплением органеллами этого электролита, изменениями мембранного потенциала митохондрий и скоростью производства ими активных форм кислорода с повреждающими цитоструктуры эффектами (Касымов В.А., Зинченко В.П., 2003).

В определенных обстоятельствах, например при глубокой гипоксии, возможно быстрое освобождение Ca^{2+} из органелл с негативными последствиями для сократительной и других функций КМЦ (Орлов Л.Л. и др., 1983; Nayler W.G., 1987; Nayler W.G., 1991). При этом митохондрии могут становиться источником не только некомпартментализованного Ca^{2+} в саркоплазме, но и ряда других опасных для клетки факторов, таких, как не утилизируемые жирные кислоты с мощным детергентоподобным эффектом или индукторы апоптоза, поступающие вовне из органелл при превращении их потенциалзависимого анионного канала в открытую «митохондриальную пору» и повреждении внешней мембраны органелл (O'Rourke B., 1999; Szalai G. et al., 1999; Сагач В.Ф. и др., 2004; Мойбенко А.А. и др., 2003; Тяжелова В.Г., 2007).

В существовании любой клетки ее оболочка — одновременно и барьер, обособливающий и защищающий внутрицеллюлярную среду, и носитель жизненно важных коммуникаций, обеспечивающих целенаправленный и контролируемый обмен с микроокружением. Для КМЦ это также инструмент их функциональной координации и структурной консолидации. Сарколемма КМЦ имеет пять специализированных зон: большие и малые инвагинации, формирующие Т-систему и кавеолы, участки контактов с СПР и межклеточные соединения — вставочные диски (McNutt S., 1975).

Сложность функции сарколеммы, где, собственно, и начинается процесс электромеханического сопряжения, находит отражение в ее структуре, включающей собственно клеточную мембрану, плазмолемму толщиной 9 нм и два слоя, прилежащие к ней снаружи и изнутри. Внутренний, представленный фибриллярным слоем цитоплазмы, лучше выражен в области межклеточных контактов. Гликокаликс (базальная мембрана, перимембрана, гликолемма), покрывающий свободную поверхность КМЦ, входит в непосредственный контакт с межклеточным пространством, стенками капилляров, коллагеновыми волокнами. Он представляет собой опорно-фибрилярный комплекс протеогликанов, липопротеидов и коллагена IV типа. В гликокаликсе различают поверхностную и более плотную внешнюю пластинки толщиной 20 и 30 нм. При контрастировании солями тяжелых металлов гликокаликс КМЦ имеет тонкофибрилярную инфраструктуру, строго следует за плазмолеммой, повторяя все ее неровности.

Гликокаликс стабилизирует плазмолемму и является основным внеклеточным депо Ca^{2+} , участвующего в регуляции сокращения КМЦ, выполняя основную роль в поддержании необходимой концентрации ионов с микроокружением клетки. Между ним и плазмолеммой имеется довольно постоянный промежуток шириной 10 нм. Связь гликокаликса с плазмолеммой осуществляется посредством погружения в нее липофильных концов его молекул, тогда как гидрофильные свободно ориентированы вовне (Лангер Г.А. и др., 1981; Langer G., 1987).

Сиаловые кислоты и ГАГ сообщают гликокаликсу поликатионные свойства. Способность свободных анионных групп реагировать с катионами используют для их выявления при электронно-гистохимических тестах. Результаты использования ферризоля, который маркирует анионные группы ГАГ и сиаловых кислот, свидетельствуют о максимальной концентрации некомпенсированных отрицательных зарядов во внешнем, обращенном к интерстицию, слое гликокаликса. Это обусловлено лучшими условиями диссоциации реакционноспособных групп полианионов, которые в непосредственной близости к плазмолемме блокируются ее липидами и протеинами (рис. 1.28).

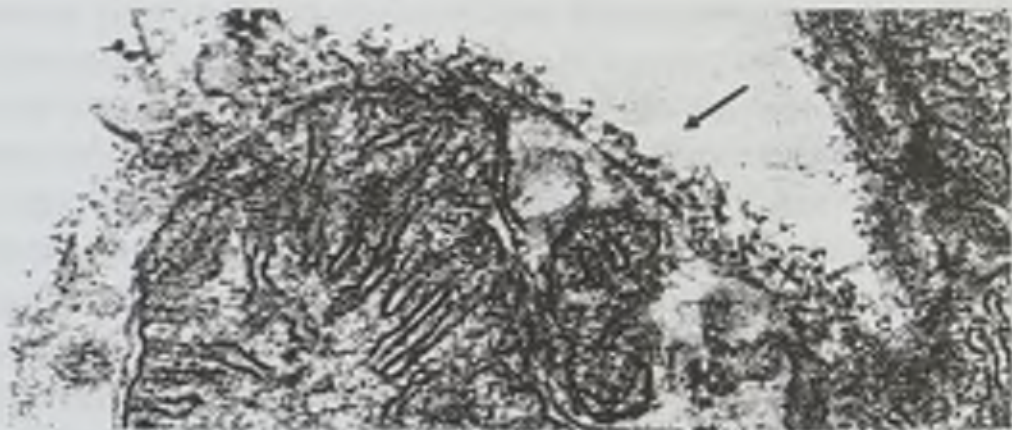


Рис. 1.28. Некомпенсированные отрицательные заряды гликозаминогликанов и сиаловых кислот в гликокаликсе КМЦ интактного кролика (тест с ферризолем; ув. 60 000)

Присутствие в гликокаликсе ГАГ и сиаловых кислот определяюще важно для его барьерных свойств и Ca^{2+} -связывающей способности. Реакция с НГА на Ca^{2+} подтверждает более высокий Ca^{2+} -кумулярующий потенциал его внешнего слоя. При анализе барьерных свойств сарколеммы интактных КМЦ с помощью электронноплотного маркера таннина он обнаруживается в мелкосетчатых структурах гликокаликса, не достигая, однако, поверхности плазмолеммы (рис. 1.29).

Плазматическая мембрана КМЦ — типичный фосфолипидный бислой толщиной 8 нм с встроенными в него различными белковыми

молекулами. С биофизической точки зрения, это — микрогетерогенно-динамическая система с жидкокристаллическими свойствами, непроницаемая для таких мелкодисперсных маркеров, как коллоидный лантан или таннин (см. рис. 1.29). Посредством криофактографии в плазмолемме выявляются белковые частицы диаметром 7–10 нм, лишь погруженные в липидный бислой мембраны или пересекающие всю ее толщину. Структура мембраны поддерживается нековалентными, гидрофобными и гидрофильными взаимодействиями белков, липидов и олигосахаридов (Геннис Д., 1997).



Рис. 1.29. Электронноплотные отложения таннина на сарколемме свободной поверхности и в щели вставочного диска КМЦ интактного кролика без проникновения маркера в саркоплазму (ув. 45 000)

Плазмолемма — носитель еще более сложного регуляторно-транспортного комплекса, чем СПР, что позволяет ей контролировать обмен широкого спектра ионов, субстратов, метаболитов, необходимых для нормального функционирования клетки. Важнейшая особенность плазмолеммы, обусловленная присутствием белков, — наличие в ней интранспортной системы каналов, обеспечивающей скоординированный обмен K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , в том числе медленный, электрогенный, и быстрый, электронейтральный транспорт последнего. Предполагается, что в электромеханическом сопряжении в миокарде доля поступления Ca^{2+} в КМЦ через Na^+ - Ca^{2+} -обменный механизм составляет около 85%, а через медленные каналы — до 15% от общего объема электролита (Barry W., Smith T., 1980).

Интегрированные в липопротеидный бислой мембраны включения различных протеинов и гликопротеидов функционируют как каналы или переносчики ионов, рецепторы и ферменты, такие как АТФ-азы, аденилат- и гуанилциклаза или NO-синтетаза. Один из основных компонентов

мембраны — белки — часто совмещают структурную функцию с рецепторной или ферментной. Примерами могут служить Na, K-АТФ-аза, β -адренорецептор-аденилатциклазный комплекс и др. (Yamamoto Sh. et al., 1998; Schulze W., Bulachwalo I., 1998; Zhou Z. et al., 1998).

Благодаря наличию рецепторов плазмолемма воспринимает гуморальные и нейротрансмиттерные сигналы, трансформирующиеся при посредстве внутримембранных G-белков и вторых посредников, например АДЦ или фосфолипазы, во внутриклеточные регуляторные стимулы при участии ионных насосов, каналов, сложной энзиматической системы, включающей циклические нуклеотиды (Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2005).

Сарколемма — структурная основа генерации и проведения возбуждающего импульса по клетке. Вместе с СПР она регулирует концентрацию Ca^{2+} в саркоплазме, которая, в свою очередь, является важнейшим регулятором различных физиологических и метаболических процессов в КМЦ. Как известно, перманентное чередование в сердечной мышце процессов сокращения и расслабления обусловлено периодическим формированием на сарколемме достаточно продолжительного потенциала действия, в течение которого она нечувствительна для новых импульсов. В основе электромеханического сопряжения лежит тесная связь процессов освобождения Ca^{2+} из цистерн СПР, инициируемого соответствующими импульсами при поступлении этого электролита из внеклеточной среды через сарколемму в саркоплазму КМЦ (МакДональд Т., 1988).

В состоянии покоя большинство ее ионных каналов закрыты, за исключением некоторого числа K^+ -каналов, посредством которых эти ионы по концентрационному градиенту перемещаются во внеклеточную среду. В результате на внутренней поверхности мембраны возникает отрицательный заряд, обуславливающий ее поляризацию. В отличие от K^+ , концентрация ионов Na^+ и Ca^{2+} вне клетки значительно выше, чем в саркоплазме. При открывающей соответствующие каналы гиперполяризации мембраны, наступающей вследствие превышения мембранным потенциалом порогового уровня, эти катионы интенсивно поступают в КМЦ.

На короткое время это нейтрализует отрицательный заряд внутренней поверхности мембраны и превращает его в позитивный. Одновременно под влиянием изменений мембранного потенциала открываются потенциал-зависимые калиевые каналы и выходящий поток ионов K^+ вновь снижает уровень мембранного потенциала до исходного. В результате деполяризация мембраны сменяется ее ре-

поляризацией с последующими повторениями всех этих процессов (Kiss E. E., 1995).

Гидрофобный фосфолипидный бислой плазмолеммы функционирует как барьер для гидрофильных ионов, электрохимические градиенты которых создаются трансмембранными переносчиками. Наиболее важный из них — Na-K-АТФ-аза — обеспечивает активный транспорт Na^+ из клетки и поступление в нее K^+ (K-Na насос). Затем внеклеточный Na^+ , обмениваясь на накопленный ею K^+ , пересекает мембрану по концентрационному градиенту, что сопровождается выделением энергии, используемой для выведения Ca^{2+} . Возвращение Ca^{2+} в саркоплазму происходит через каналы, открытие или закрытие которых также зависит от трансмембранного потенциала.

Функционально $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменник кооперируется с плазмолеммальной Ca^{2+} -АТФ-азой, ориентированной на снижение внутриклеточного уровня катиона. Используемый в процессе сократительного цикла Ca^{2+} во время диастолы иммобилизируется не только в СПР, но и на сарколемме, главным образом в гликокаликсе. Плазмолемма же помимо быстро обмениваемой фракции, необходимой для работы контрактильного аппарата, стабильно ассоциирует небольшое количество катиона, по-видимому, выполняющего формообразующие функции (Schenfler K. et al., 1980; Болдырев А.А., 1981).

В области Z-линий сарколемма прочно соединена с Мф, при сокращении которых на поверхности КМЦ возникают выбухания, которые на ультратонких срезах имеют вид фестонов или аркад. В углублениях этой фестончатой складчатости сарколемма пальцевидно впячивается внутрь клетки перпендикулярно ее горизонтальной оси, давая начало разветвленной тубулярной системе. Начальные отделы Т-тубул, ориентированные перпендикулярно Мф, имеют диаметр 150–200 нм. Образуя продольные и поперечные ответвления, Т-система, постепенно истончаясь, проникает до границы околядерного пространства, примерно на треть увеличивая суммарную площадь сарколеммы. В то же время ее тесный контакт с СПР обеспечивает проведение электрохимического импульса в аксиальные отделы клетки (Eisenberg V., Eisenberg R., 1982).

Т-система, обильно снабженная потенциал-зависимыми Ca^{2+} -каналами L-типа, — важнейшее производное сарколеммы, проводящее возбуждение от поверхности КМЦ в их аксиальные отделы (Kawai M. et al., 1999). Возможность передачи электрохимического импульса непосредственно на СПР, по-видимому, обусловлена контактированием его концевых и кобулярных цистерн с Т-системой. Изнутри Т-тубулы, как и свободная поверхность КМЦ, выстланы слоем гликопротеи-

дов, что отличает их от элементов СПР. Сообщаясь с интерстицием, Т-система позволяет веществам, окружающим КМЦ, проникать в их аксиальную зону. Являясь интрацеллюлярным продолжением сарколеммы свободной поверхности КМЦ, мембрана Т-тубул обеспечивает кальциевый ток L-типа, синхронизируя работу контрактильного аппарата КМЦ при генерации возбуждения (Kawai M. et al., 1999).

Максимально Т-система выражена в рабочем миокарде левого желудочка, где состоит из постепенно истончающихся элементов 4 типов: первичных впячиваний сарколеммы на уровне *i*-полосок, вторичных элементов, расположенных на уровне Z-линий и I-дисков, ориентированных вдоль или поперечно Мф, в также ответвлений, соединяющих продольные тубулы на уровне А-дисков. Разветвляясь, Т-тубулы, как и СПР, окружают Мф со всех сторон, по спирали охватывая каждую из них, от полюса до полюса КМЦ (Румянцев П.П., 1982; Forbs M., Sperelakis N., 1983). Кавеолы, образуемые сарколеммой КМЦ, являются динамичными структурами, напоминающими везикулы эндотелиоцитов. Их диаметр 50–80 нм, содержимое — гранулярный или мелкодисперсный матрикс. Количество кавеол возрастает при нагрузке или при сердечной недостаточности (Хитров Н.К., Пауков В.С., 1991).

Вставочный диск при наблюдении в световой микроскоп виден как темная линия неодинаковой толщины, проходящая через мышечное волокно на уровне Z-линий одного или нескольких саркомеров. Под электронным микроскопом установлено, что вставочный диск образуется сарколеммой обоих соприкасающихся КМЦ. Общий рисунок вставочного диска складывается из продольных и поперечных сегментов, извитость которых увеличивает контактную поверхность в 9 раз, значительно повышая прочность соединения клеток. Поперечные сегменты располагаются на уровне Z-линий концевых саркомеров и являются местом закрепления актиновых протофибрилл (Хэм А., Кормак Д., 1982).

В пределах вставочного диска имеются три вида специализированных структур: нексусы, десмосомы и промежуточные соединения (Форбс М., Сперелакис Н., 1988). Десмосомы и промежуточные соединения служат для более прочного механического скрепления клеток. Десмосомы — электронноплотные округлые образования диаметром от 30 до 200 нм. Со стороны цитоплазмы в их составе имеются плотные пластинки прикрепления и связанные с ними пучки переплетающихся коротких, плотно расположенных кератиновых тонофиламентов толщиной около 10 нм. Межклеточная щель в области десмосом равна 20–30 нм и доступна для проникновения мелкодисперсных электроннопластичных маркеров. Посредине она содержит полоску богатого

белком материала — центральный диск, тонкими перемычками связанный с мембранами соседних клеток (Hall J., Gourdie R., 1995).

Промежуточные соединения занимают большую часть горизонтального сегмента вставочного диска, который в этой зоне имеет зигзагообразный профиль, а щель шириной до 30 нм между клеточными мембранами заполнена тонкофибриллярным материалом, способствующим их скреплению. На внутренней поверхности плазмолеммы в данных участках присутствуют компактные отложения электронно-плотного материала, образуемого липопротеидами и цитоскелетными белками, характерными для телофрагмы. Актиновые протофибриллы внедряются во внутреннюю поверхность этих участков плазмолеммы, переплетаясь с плотной сетью отходящих от них тонофибрилл. Благодаря промежуточным соединениям мембрана вставочных дисков клетки как бы соответствует Z-линиям первого или последнего саркомеров КМЦ (Форбс М., Сперелакис Н., 1988).

На продольных сегментах вставочного диска, располагающихся преимущественно вдоль Мф, встречаются нексусы — участки тесного сближения мембран контактирующих клеток. Нексусы или щелевые контакты занимают 6–10% поверхности диска, обеспечивая электрохимическую непрерывность миокарда и возможность прямого обмена КМЦ сигнальными молекулами. При разъединении переживающих КМЦ ЭГТА были обнаружены интра- и экстрацеллюлярные сети микроволоконца, связывающие смежные клетки и служащие важной опорой для них во время сердечного цикла (Nishiye H. et al., 1980).

В электронном микроскопе высокого разрешения нексус на поперечном срезе имеет вид семислойной конструкции, по три слоя которой принадлежат каждой из контактирующих мембран смежных клеток, разделенных светлой щелью шириной в 2 нм. В составе нексусов обнаружены глобулярные структуры, «коннексоны», диаметром около 7 нм, которые, располагаясь друг от друга на расстоянии 10 нм, формируют гексагональные фигуры, образующие ориентированные поперек мембраны каналы глубиной около 9 нм. Возможность прямого межклеточного обмена ионами через эти структуры обеспечивает быструю передачу с одной клетки на другую импульсов, вызывающих сокращение. В пределах вставочного диска можно видеть и свободные от специализированных структур участки такого же строения, что и плазмолемма боковых поверхностей клетки, но без гликокаликса и кавеол. В этих местах мембраны соседних клеток мышечного волокна тесно прилежат друг к другу, никогда, однако, не сближаясь между собой в такой степени, как в нексусах (Архипенко В.И. и др., 1982).

Как уже отмечалось, важнейшие функции КМЦ энергозависимы. По разным данным, внутриклеточные энергетические ресурсы КМЦ распределяются примерно следующим образом: обеспечение контрактной функции — 60%, работа ионных насосов — до 20% и примерно столько же АТФ расходуется на пластические процессы. В обеспечении клеток энергией ведущая роль принадлежит процессам тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, перманентно текущим в их митохондриомах.

Митохондрии интактных КМЦ левого желудочка имеют овоидную форму и размеры 0,3–2 мкм. Располагаясь в виде цепочек-столбиков между Мф, под сарколеммой и в перинуклеарной зоне, они занимают около 30% объема клетки. Компактное размещение органелл, в частности территориальная близость митохондрий и Мф, обеспечивает тесную функциональную взаимосвязь главных АТФ-воспроизводящих и АТФ-утилизирующих структур КМЦ. Существует также мнение о том, что органеллы, локализованные в непосредственной близости к сарколемме, активнее других участвуют в поддержании кальциевого гомеостаза КМЦ (Gallitelli M. et al., 1999).

Каждая митохондрия представляет собой сложный комплекс структурно и функционально дифференцированных мембран. Гладкая наружная мембрана, формирующая оболочку митохондрии, и более сложно структурированная внутренняя, образующая параллельно ориентированные кристы, имеют толщину до 6 нм и стереотипное жидкомозаичное строение. Многочисленные, компактно упакованные кристы погружены в слабоосмиофильный матрикс, вмещающий ферментные комплексы цикла Кребса, дыхательной цепи и β -окисления жирных кислот (Ленинджер А., 1974; Рэкэр Э., 1979; Theron J. et al., 1998).

Мембраны митохондрий существенно различаются по составу, свойствам и функциям. Неодинаковый фосфолипидный и белковый состав мембран находит отражение в различном осмотическом поведении. Наружная мембрана органеллы содержит в 6 раз больше холестерина, чем внутренняя, но меньше белка, характеризуется иным соотношением насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, легко проницаема для небольших молекул, например Кф (Озернюк Н.Д., 1978; Severs N., 1981; Benz R., 1986).

Несмотря на поры диаметром 2–3 нм, образуемые вольтнезависимым анионным белковым каналом или порином, присутствующим во внешней мембране органелл, она проницаема только для низкомолекулярных соединений массой до 5 кДа и не пропускает белки, растворенные в цитоплазме и в межмембранном пространстве органеллы. Более крупные

молекулы могут пересекать оболочку органеллы только посредством активного транспорта специализированными мембранными комплексами. Помимо того, здесь присутствуют монооксигеназа, ацетил-КоА-синтазы и фосфолипазы A_2 . Некоторые якорные белки внешней митохондриальной мембраны выполняют рецепторную функцию, являясь звеном сигнал-трансдукторной системы КМЦ, а также, как, например, порин, местом специфического связывания гексокиназы и других гликолитических ферментов (Скулачев В.П., 1989; Зоров Д.Б. и др., 2007).

Энзимы наружной и внутренней митохондриальных мембран принадлежат к различным метаболическим звеньям. Внутреннюю мембрану характеризует высокое, до 70% по весу, содержание белка, около 25% которого составляют дыхательные ферменты, локализации которых соответствуют электронноплотные отложения, образующиеся при электронногистохимических тестах (рис. 1.30).

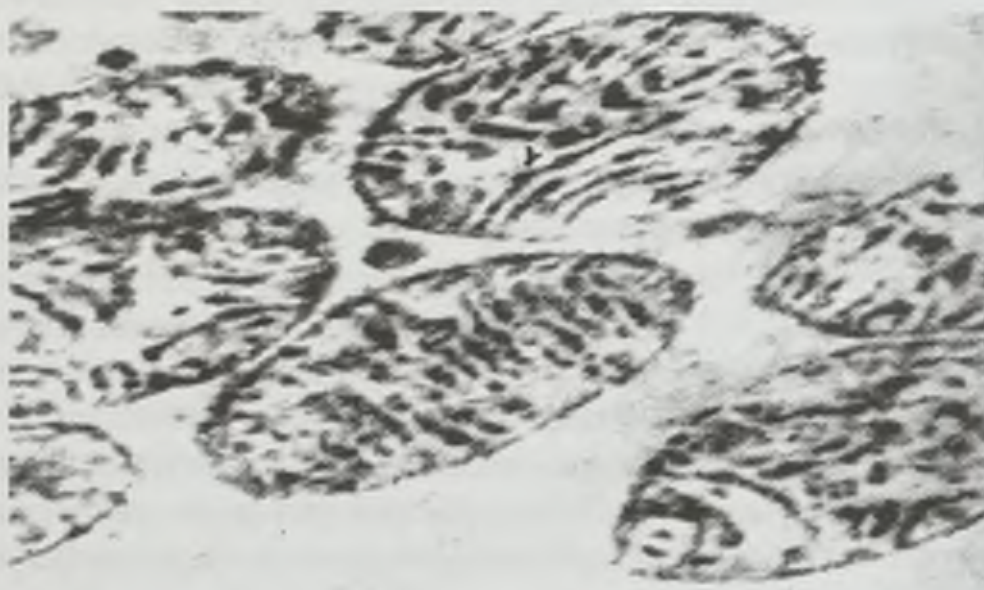


Рис. 1.30. Специфическое контрастирование митохондрий КМЦ при электронно-гистохимическом тесте на СДГ с ферризолеом (ув. 45 000)

Важная особенность внутренней мембраны — присутствие в ее составе фосфолипида кардиолипина, включающего четыре жирные кислоты, что делает мембрану абсолютно непроницаемой для протонов. Липидные компоненты мембраны структурно и функционально тесно связаны с белковыми молекулами, которые обеспечивают важнейшую функцию мембраны по превращению одной формы энергии в другую, что обеспечивает их конформационную устойчивость. Сложный набор асимметрично структурированных в мембране энзимов делает кристу высокоспециализированной структурой, осуществляющей окисление субстратов цикла трикарбоновых кислот,

транспорт электронов и протонов на O_2 и накопление энергии в виде АТФ, осуществляя его синтез посредством сопряжения аэробного окисления с фосфорилированием АДФ.

Крупные АТФ-синтазные комплексы, при прохождении через которые протонов и происходит синтез АТФ, расположены на обращенной к матриксу стороне внутренней мембраны. Они состоят из головки, ножки и основания, в котором локализуются компоненты дыхательной цепи. В структурно-функциональном аспекте АТФ-синтаза складывается из факторов сопряжения: трансмембранного F_0 , гидрофобного белкового комплекса с двумя полуканалами для прохождения H^+ и выступающего в матрикс F_1 , в котором размещены каталитические центры, осуществляющие фосфорилирование АДФ в АТФ (Геннис Р., 1997).

Из гипотез, претендовавших на объяснение механизмов окислительного фосфорилирования, наиболее убедительные экспериментальные доказательства получила только хемиосмотическая (Скулачев В.П., 1989). Движущая сила для работы единого F_0F_1 АТФ-синтазного комплекса, сопряженного с переносом H^+ через его компонент F_0 к F_1 , генерируется электронтранспортной цепью, создающей протонный потенциал на внутренней мембране органеллы. Энергия, запасаемая в виде разности потенциалов между внутренней и внешней поверхностями фосфолипидного бислоя мембраны, при прохождении протонов через специальный канал в F_0 обеспечивает конформационные изменения комплекса F_1 с последующим образованием ковалентной связи между фосфатом и АДФ (Грин Н. и др., 2006).

Аэробно усваиваемая глюкоза поставляется извне или образуется из резервного β -гликогена. При этом субстрат расщепляется до пирувата, вовлекающегося в цикл трикарбоновых кислот, а также утилизируются аминокислоты и недоокисленные продукты тканевого метаболизма (молочная кислота, кетоновые тела), выделяемые клетками других органов, что расширяет адаптационные возможности миокарда. Наряду с глюкозой субстратом для окислительного фосфорилирования могут служить жирные кислоты, доставляемые кровью, освобождающиеся из липопротеидных комплексов клетки или из внутриклеточного депо в виде взвешенных в саркоплазме липидных капель, чаще всего концентрирующихся у полюсов клеточного ядра.

Исходный субстрат для воспроизводства АТФ в цитратном цикле — ацетил-КоА, который при физиологических условиях образуется главным образом в ходе параллельно протекающих биохимических процессов, в одном случае с утилизацией СЖК, в другом — глюкозы, вклад которых в общий энергетический баланс КМЦ составляет, со-

ответственно, 60–80% и 20–40% АТФ, воспроизводимой в клетке (Opie L., 1974; Huss J., Kelli D., 2004).

СЖК, основной источник энергии в здоровой сердечной мышце, подвергаются в саркоплазме эстерификации, доставляются в матрикс органелл посредством карнитин-челночного механизма, ассоциированного с мембранным комплексом митохондрий, и после ферментной трансформации в ацетил-КоА поступают в цикл Кребса. При этом более энергетически эффективный «жирнокислотный» путь синтеза АТФ является и более кислородоемким. Вследствие этого при дефиците кислорода глюкозозависимое образование данного жизненно важного макроэргического фосфата, по принципу реципрокной взаимосвязи обоих вариантов энергообеспечения КМЦ, становится доминирующим. Наряду с этим НАДФН непосредственно участвует в работе глюкозо-6-фосфатного пути, обеспечивающего воспроизводство нуклеотидов и тем самым пластический баланс КМЦ (Крю Ж., 1979; Zopaschuk G., 1999; Rosano G. et al., 2006).

В результате β -окисления, декарбоксилирования, дезаминирования и дегидратации различных субстратов образуется CO_2 , а протоны и электроны из цикла Кребса поступают в дыхательную цепь при посредстве восстановленных форм никотинамидов: преимущественно НАДН, а также НАДФН. Вместе с наработкой продукта каталитической активности НАДН-, сукцинат- и других субстрат-оксидазных реакций и четырехэлектронного восстановления кислорода до воды дыхательная цепь митохондрий осуществляет и его одноэлектронное восстановление до супероксидрадикала O_2^- с дальнейшим превращением в H_2O_2 (Виноградов Д.А., Гривенникова В.Г., 2005).

Гипоксия или избыточная оксигенация миокарда, стимулируя чрезмерное накопление этого побочного продукта митохондриального метаболизма, способны провоцировать «оксидативный взрыв» с дефосфорилированием АТФ, снижением содержания в КМЦ адениннуклеотидов и дезинтегративными явлениями в цитомембранах (Mohazzab H. et al., 1997; Leion J. et al., 1998; Durantean J. et al., 1998).

Крупным достижением в изучении энергообеспечения КМЦ стала расшифровка системы транспорта энергии к местам ее утилизации. Цитохимически установлено присутствие на поверхности крист креатинфосфокиназы (КФК) — лимитирующего компонента этой энзиматической системы. Вместе с АДФ-АТФ-транслоказой КФК осуществляет передачу макроэнергетической связи с АТФ на креатин, фосфорилированная форма которого — креатинфосфат (КФ) — является универсальным переносчиком химической энергии в КМЦ.

Электронноцитохимически доказана компартиментализация КФК на Мф, сарколемме, СПР, что подтверждает существование механизмов рефосфорилирования АДФ в АТФ за счет Кф, поступающего из митохондрий (Шаров В.Г., Иргашев Ш.Б., 1988; Hamman V. et al., 1995).

Развитие хемиосмотического принципа, согласно которому в основе образования АТФ лежит утилизация протон-движущей силы, генерируемой редокс-цепью, привело к выводу о существовании двух конвертируемых форм энергии: макроэнергетических фосфатов и трансмембранной разности электрохимических Н-потенциалов. В целом энергетика животной клетки базируется на трех различных энергообеспечивающих механизмах: трансмембранной разности электрохимических потенциалов, создаваемой коцентрационным градиентом H^+ в митохондриях, Na^+ на плазмолемме, АТФ и сопряженных с ним макроэргических фосфатах в немембранных зонах КМЦ (Скулачев В.П., 1989; Зоров В.П. и др., 2007).

Протонный потенциал, генерируемый окислительно-восстановительными энзимоконплексами, потенциально достаточен для обеспечения всех типов работы, производимой биомембранами, энергизированными подобным образом. В мышечных клетках это прежде всего фосфорилирование АДФ неорганическим фосфатом в митохондриях их обращенным в матрикс органеллы F_1 -фактором, представляющим собой каталитическую часть H^+ -АТФ-синтазы, осмотическая работа посредством поддержания ионного градиента между различными обособленными цитомембранами зонами и регуляция внутриклеточного рН.

АТФ-азы, компартиментализованные в митохондриях, плазмолемме, мембранах пластинчатого комплекса, ЭПР, включают субкомпоненты: F_0 , отвечающий за транспорт протонов, и F_1 , обеспечивающий синтез или гидролиз АТФ, причем разность электрохимических потенциалов на мембране и макроэрг АТФ эквивалентны в качестве энергетического ресурса. Их баланс и взаимопревращения оказывают регуляторные эффекты на мембранотранспортные системы, процессы энергизации мембран и значение рН в разделяемой ими среде (Скулачев В.П., 1989).

АТФ-зависимая гиперполяризация плазмолеммы КМЦ и других клеток, осуществляемая Na^+, K^+ -АТФ-азой, так же как и работа Ca^{2+} -транспортного механизма СПР, неразрывно связана с электрофизиологическими процессами, в основе которых лежит взаимоперемещение энергии, запасаемой посредством макроэргических фосфатов и генерирования разности электрохимических потенциалов на соответствующей мембране (Скулачев В.П., 1989; Вавилова Г.Л. и др., 2000).

Стереотипная бислойная фосфолипидная структура биомембран обуславливает их свойства «электрического конденсатора», разделя-

ющего раствора электролитов, в той или иной степени разнящихся концентрацией ионов в водной среде соответствующих отсеков внутриклеточного пространства и внеклеточного микроокружения. В результате создаются предпосылки для быстрой передачи электрического или электрохимического потенциалов на значительное удаление от места их генерирования с вполне возможным эффектом корригирования электрофизиологических свойств мембраны и оптимизации энергетического обеспечения ее специализированных функций.

Распространение потенциала по мембранной поверхности рассматривают как один из способов регуляторных стимулов и как дополнительный или, быть может, альтернативный вариант перераспределения энергетических ресурсов клетки с их быстрой доставкой к зонам повышенной потребности, практически исключая диффузионные процессы во внутриклеточной среде. В КМЦ подобную функцию, по-видимому, выполняет «митохондриальный ретикулум» — разветвленные трехмерные комплексы, формируемые митохондриями, хотя в этом процессе не исключено участие и других мембранных структур (Скулачев В.П., 1989; Бакеева Л.Е., Ченцов Ю.С., 1989).

Ассоциирование митохондрий в КМЦ осуществляется посредством гиперосмиофильных контактов с образованием кластеров (рис. 1.31). Такое объединение органелл происходит при тесном сближении их внешних мембран и имеет лабильный характер (Шорникова М.В., 2000; Погодина Л.С. и др., 2003). Между числом межмитохондриальных контактов и функциональной нагрузкой на сердце прослеживается прямая зависимость. Количество подобных контактов между органеллами, «коэффициент ассоциативности митохондрий», определяется морфофункциональным состоянием клетки и может быть рассчитано по соответствующей математической формуле (Гавриш А.С. и др., 1996).

В зависимости от функциональной фазы (отдых и восстановление или активная работа) митохондрии находятся либо в конденсированном, уплотненном, либо ортодоксальном, характеризующемся умеренным просветлением матрикса и расправлением крист, состояниях, сменяющих друг друга. Наряду с осмотическими процессами это обеспечивается присутствием в мембранах митохондрий сократительного белка, по своим свойствам близкого к актомиозину, который принимает активное участие в регуляции интенсивности процессов окислительного фосфорилирования, способствуя уменьшению объема или набуханию органелл в зависимости от баланса нарабатываемого ими АТФ (Козырева Е.В. и др., 1978; Твердохлебов И.В., 1998).

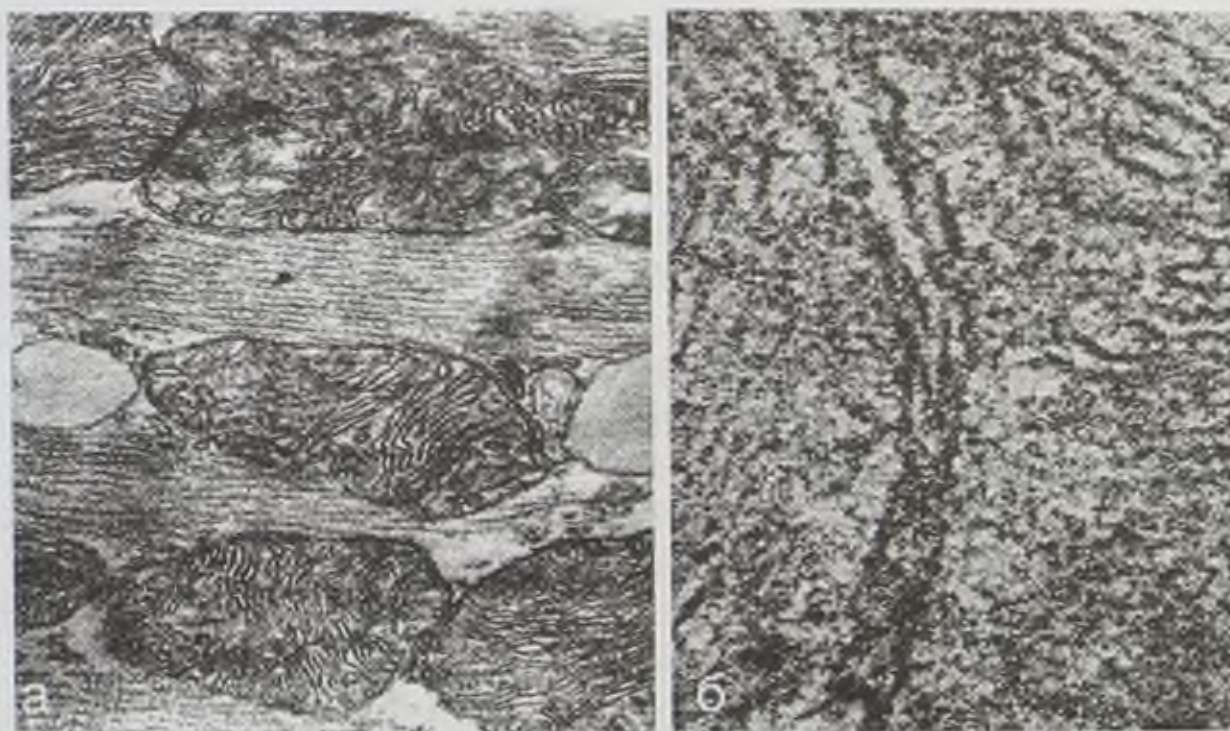


Рис. 1.31. Межмитохондриальные контакты в КМЦ интактного кролика: а — ув. 18 000; б — фрагмент; ув. 120 000

Гликолиз в энергетическом балансе миокарда в физиологических условиях имеет второстепенное значение. При окислении гликогена до пирувата, используемого затем в цикле Кребса, синтезируется 38 молекул АТФ, пополняя энергетический баланс КМЦ на 2%, тогда как аэробный процесс обеспечивает воспроизводство 130 молекул. При анаэробной утилизации гликогена пируват, который образуется в процессе гликолиза, не поступая в цикл трикарбоновых кислот, восстанавливается с использованием присутствующего в саркоплазме НАДН до лактата, избыток которого способен влиять на рН внутриклеточной среды (Орлов Л.Л. и др., 1988; Allard M. et al., 1994).

Гранулы метаболически лабильного гликогена диаметром 23–35 нм рассеяны в саркоплазме КМЦ. Часть полисахарида обнаруживается в составе белково-гликогеновых комплексов — гликосом (Ribicka K., 1996). При нарушении синтеза, утилизации и депонирования β -гликогена накапливается его труднее утилизируемая α -форма, усиливаются тенденции к ассоциированию с протеинами и, возможно, с Ca^{2+} на фоне истощения запасов лабильного гликогена. Между тем имеются сведения о том, что гликолиз является преимущественным источником АТФ, который используется в большинстве процессов, прямо или косвенно регулирующих уровень Ca^{2+} в саркоплазме, в частности при работе ионных насосов (Losito V. et al., 1994).

В отличие от других органелл, митохондрии обладают собственным генетическим аппаратом (Theron J. et al., 1998; Дерябин Д.Г., 2005).

Контролируемый им биосинтез митохондриальных белков энергозависим и в полном объеме реализуется лишь при функциональной полноценности и целостности органелл. Однако кольцевая двухспиральная макромолекула ДНК, размещенная в матриксе митохондрий, кодирует лишь некоторые из структурно-функциональных компонентов органеллы: некоторые р-, т- и мРНК, отдельные субъединицы ферментов дыхательной цепи, убихинол-цитохром-с-редуктазы и АТФ-синтетазы. Большая же часть белков митохондрий, таких, как переносчики электронов, митохондриальные транслоказы, факторы, необходимые для транскрипции, транслокации и репликации самой митохондриальной ДНК, находится под генетическим контролем клеточного ядра и синтезируется на цитоплазматических 80S рибосомах (Грин Н. и др., 2006). Доказано также воспроизведение митохондрий путем их деления (Озернюк Н.Д., 1978).

Ключевая роль митохондрий в энергетическом балансе КМЦ и прямая причастность к поддержанию электролитного гомеостаза клеток обуславливают их высокую активность в качестве сигнальных органелл, участвующих в различных регуляторных механизмах. Как главный потребитель O_2 , доставляемого в КМЦ, они модулируют скорость его поступления из внеклеточной среды и темпы внутриклеточной утилизации. Состоянием митохондриальных ферментных комплексов определяется преимущественная метаболизация СЖК или глюкозы, а также соотношение аэробного и анаэробного гликолиза (Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В., 2007; Лукьянова Л.Д., 2011).

Способность окислительно-восстановительной системы митохондрий производить супероксиданион, перекись водорода, вследствие присутствия в них митохондриальной NO-синтазы и NO, резко возрастающая при гипоксии, влечет существенное влияние органелл на клеточный редокс-потенциал, процессы протеолиза и клеточный геном. Регуляторные функции находятся в прямой зависимости от большого суммарного объема митохондрий, в зоне контакта внешней и внутренней мембраны которых — в контактных сайтах — присутствуют белковые суперкомплексы, включающие ключевой гликолитический фермент оксигеназу, порин, креатинкиназу, транслокатор адениновых нуклеотидов, митохондриальный бензодиазепиновый рецептор, циклофилин Д, проапоптотический белок BAX и цитохром С, которому придается ведущее значение в реализации апоптоза (Бра М.С. и др., 2005; Тяжелова В.Г., 2007; Зоров Д.Б. и др., 2011).

Пластическое обеспечение функций миокарда как непрерывно работающей биологической системы требует перманентной компенсации

естественного износа. Это обеспечивается мощным специализированным аппаратом КМЦ, который состоит из нуклеарного и саркоплазматического компонентов. Ядра, расположенные в аксиальной зоне клетки, имеют веретенообразную форму. У млекопитающих обычно содержится не более двух, занимающих осевое положение ядер длиной 7–12 мкм. Число двухъядерных клеток у различных видов неодинаково. Так, у кролика оно достигает 78%, тогда как у человека только 9%. В условиях повышенной нагрузки возможно их amitotическое деление (Румянцев П.П., 1982).

Содержимое ядра отделено от саркоплазмы двухмембранной нуклеолеммой, каждый из листков которой имеет толщину 7–8 нм и структуру элементарной цитомембраны, пространство между которыми непостоянно и колеблется в пределах 10–30 нм. Обеспечивая разделение интрануклеолярных процессов репликации и транскрипции ДНК и процессов цитоплазматической трансляции РНК, а также регулируя ядерно-цитоплазматический транспорт, нуклеолемма активно участвует в контроле пластической активности клетки (Губанова Н.В., Киселева Е.В., 2007).

Сообщение нуклео- и саркоплазмы обеспечивается посредством пор, периметр которых образован слиянием наружного и внутреннего листков нуклеолеммы. Ядерный поровый комплекс, надмолекулярное образование диаметром около 120 нм, формирует в нуклеолемме 30-нанометровый канал, через который осуществляется пассивный и активный ядерно-саркоплазматический транспорт. Проницаемость ядерных пор контролирует сложноструктурированная диафрагма, включающая набор из 30 белков-нуклеопоринов (Губанова Н.В. и др., 2006). Ядерная оболочка имеет складчатую поверхность с многочисленными выступами и впячиваниями, обусловленными связью с окружающими ядро элементами цитоскелета — микротрубочками, а также прикрепляющимися к кариолемме и входящими в боковую поверхность органеллы промежуточными волокнами.

Количество и размеры складок ядерной мембраны изменяются в зависимости от функциональной активности ядра и фазы сократительного цикла. Наряду с этим можно наблюдать глубокие относительно стабильные инвагинации, как и изменения количества расположенных рядом с ядром митохондрий, коррелирующие с уровнем обменных процессов (Форбс М., Сперелакис Н., 1988). Наружная мембрана ядерной оболочки может содержать на своей поверхности рибосомы, она контактирует с ШЭР, продолжаясь в его мембраны. В ее составе присутствуют интегральные белки р65, NER-V78, неспе-

рины, ответственные за связь с цитоскелетом и локализацию ядра в клетке (Drummond et al., 1999).

Ядерный хроматин диффузно рассеян в электроннооптически мало-плотной нуклеоплазме (эухроматин), образуя под нуклеолеммой более компактную зону шириной 20–40 нм (гетерохроматин). Соотношение гетеро- и эухроматина отражает активность генома данной клетки: синтез рибонуклеопротеидов происходит исключительно в дисперсной фазе хроматина, тогда как воспроизводство ДНК — редкое явление даже в условиях гиперфункции КМЦ (Ченцов Ю.С., 1978; Soonpaa M., Field L., 1997).

Важнейшая структура клеточного ядра — ядрышко, место синтеза р-РНК и образования рибосом, имеющее петлистое строение. Оно состоит из фибриллярных центров, содержащих транскрибирующиеся рибосомные гены, плотного фибриллярного (нуклеолонемма) и гранулярного компонентов (Hozak et al., 1994; Смирнова О.Ю. и др., 2002). К осевой, формируемой тонкими нитями ДНК, почти бесструктурной слабоосмиофильной сердцевине нуклеолонеммы плотно прилежит тонкофибриллярный слой новосинтезированного 45-S предшественника рРНК, в свою очередь окруженный гранулярными скоплениями созревающих рибосом. Количественные соотношения фибриллярного и гранулярного компонентов ядрышка непостоянны. Преобладание первого расценивают как свидетельство снижения функциональной активности органеллы (Семенова Л.А. и др., 1995).

Для изучения динамики пластических процессов в КМЦ наряду с традиционными гистологическими и гистохимическими методиками используют электронномикроскопическую радиоавтографию, позволяющую оценивать интенсивность синтеза ДНК и РНК в различных структурах ядра, а также тест с азотнокислым серебром на «ядрышковые организаторы» — центры активной репликации р-РНК в нуклеолонемме (Саркисов Д.С. и др., 1980; Мамаев П.М. и др., 1993).

Перинуклеарная зона служит местом сосредоточения различных органелл и цитогранул, отражая центральную роль ядра в организации клеточного метаболизма и прежде всего синтеза белка. Непосредственная реализация пластической программы КМЦ, определяемая уровнем функциональной нагрузки, обеспечивается саркоплазматическим пулом рибосом. Высокая концентрация рибосом, степень их агрегированности в полирибосомы, образование локальных скоплений и ассоциирование с различными цитоструктурами свидетельствуют о напряжении механизмов внутриклеточной регенерации (Семенова Л.А. и др., 1995). Прямое отношение к синтезу белка имеет также ШЭР, фрагменты которого иногда встречаются в окооядерной зоне.

Пластические процессы в КМЦ энергозависимы. А. Ленинджер (1974) пишет: «Для образования одной пептидной связи ... требуется разрыв по крайней мере 3 высокоэнергетических связей, ... что делает синтез за счет энергии фосфатных связей разорительно экоэргоничным».

Структурный гомеостаз КМЦ определяется скоростью непрерывно текущих в них процессов синтеза и распада, испытывающих сложное влияние различного характера: гормональные, нейротрофические, регуляторные, связанные с кислородно-субстратным обеспечением и проницаемостью цитомембран, а также функциональной отягощенностью клеток. Ошибки при биосинтезе белков в здоровой клетке достигают 15% от их общей продукции. Наряду с этим постепенное деформирование при функциональных конформационных изменениях и химические воздействия влекут постепенную денатурацию макромолекул (Дин Р., 1981).

Необходимость освобождения КМЦ от балластных продуктов требует специализированного аппарата их разрушения или внутриклеточного катаболизма. Сегодня известны лишь разрозненные факторы внутриклеточного катаболизма КМЦ, которые только условно могут быть объединены в общую схему. Среди них одно из центральных мест принадлежит лизосомам, носителям обширного набора энзимов, тропных практически ко всем клеточным структурам (de Duve С., 1983).

Лизосомы причастны к внутриклеточной регенерации посредством «расчистки» цитоплазмы и обеспечения клетки «вторичным» энергетическим и пластическим материалом. Благодаря лимитированному протеолизу они способны активировать энзимы и гормоны. Секретируя ферменты в межклеточную среду, лизосомы участвуют в регуляции стромально-паренхиматозных взаимоотношений. Идентифицируя материал, подлежащий расщеплению, они инициируют экстрализосомальный гидролиз, предшествующий образованию вторичных лизосом (Покровский А.А., Тутельян В.А., 1976; Каллахан Дж., Лоуден Дж., 1984).

Морфологический и биологический полиморфизм лизосомального аппарата КМЦ при относительном однообразии исходных форм органелл отражает сложность их жизнедеятельности. Биогенез вторичных форм органелл — результат синергизированной работы пластинчатого комплекса и ЭПР, формирующих их оболочку и полиэнзиматическое содержимое (Dunn W., 1996; Yamamoto A. et al., 1990). Образование аутофаголизосом — двухфазный энергозависимый процесс. Вначале формируются аутофагическая вакуоль и первичная лизосома или запасательная гранула, последующее слияние которых и обеспечивает образование вторичной лизосомы. Аутофагическая вакуоль (аутофа-

госома) — результат обменной сегрегации саркоплазматической зоны, подлежащей деградации с участием лизосомальных гидролаз — явление, родственное парциальному некрозу (Mizushima N. et al., 2002).

Низкомолекулярные продукты, образующиеся в аутофагосомах, диффундируют через мембрану органеллы и включаются в общий метаболический фонд клетки, нерасщепляющиеся остатки аккумулируются в остаточных тельцах. Конечный продукт процесса (постлизосомы) в КМЦ чаще всего приобретает форму миелиновых фигур или гранул липофусцина, накопление которых рассматривается как симптом повышенного износа или активирования перекисного окисления липидов (ПОЛ) (Мойбенко А.А. и др., 2008).

Функция лизосом осуществляется в комплексе с другими механизмами внутриклеточного катаболизма. Различные белково-липидные субстанции клетки неодинаково чувствительны к действию лизосомальных и других дезинтегрирующих ферментов. Лизосомной деградации Мф предшествует их деполимеризация нейтральными протеазами (Daytona V., Shollmeyer J., 1980).

Семейство протеаз, не связанных с лизосомами, весьма многочисленно, причем энзимы отличаются по свойствам и субстратной специфичности. Так, Ca^{2+} -активируемая протеаза избирательно дезинтегрирует тонкие филаменты I-дисков и тропонин, не влияя на миозин (Beinlich C., Morgan H., 1982). Лизис шарнирного участка между тяжелым и легким меромиозинами Ca^{2+} -зависимой щелочной протеазой приводит к образованию зон необратимого сокращения — ригорных комплексов (Nezdek S. et al., 1982). Протеолиз с участием некоторых энзимов протекает как энергозависимый процесс (Dennis P. et al., 2001; Kimura N. et al., 2003).

К числу протеаз с оптимумом активности в области нейтральных значений рН относятся АТФ-, убиквитин-, а также Ca^{2+} -зависимые протеазы-кальпаины. Внелизосомальные протеазы-кальпаины локализуются в виде неактивных комплексов со своими ингибиторами кальпастинами в мембранных структурах. Их активированные изоформы участвуют в процессах дезинтеграции и репарации цитоскелета, цитомембран, рецепторных и других протеинов, активируют некоторые ферменты (Wei G.Z. et al., 2007; Meyer K. et al., 2008).

Эффективный АТФ-зависимый катаболический механизм, который «специализируется» на деградации внутриклеточных протеинов, подвергшихся модификации, — протеасомный протеолиз, опосредуемый «убиквитинизацией» белка-мишени (Карпов Д.С. и др., 2009; Цимоха А.С., 2010). Маркировка деградирующего белка осуществля-

ется полиферментной системой, включающей полипептид убиквитин или убиквитиноподобные полипептиды, способные «узнавать» белковые молекулы, подлежащие удалению из внутриклеточной среды (Ciechanover A., 2000; Clickman M., 2002). Сигналы, инициирующие подобное маркирование, неоднозначны. Таковыми могут быть структурные изменения N-терминальной области белковой молекулы, сдвиги в структурировании полипептидной цепочки, конформационные сдвиги на макромолекулярном уровне и др. (Turner G. et al., 2000; Гольдберг А. и др., 2001).

Перенос убиквитиновой метки на соответствующий субстрат энергозатратен. Ковалентное конъюгирование убиквитина с расщепляемой белковой мишенью осуществляется специализированным ферментным комплексом при участии АТФ: семейством лигаз E_3 , кооперирующихся с энзимом-активатором убиквитина E_1 и переносчиком его активированной формы к субстрату ферментом E_2 . Маркировка убиквитином подлежащих эламинированию внутриклеточных белков индуцирует протеасомный протеолиз, сигналом для строго детерминированного запуска которого и является «навешивание» полиубиквитиновой цепочки на соответствующий объект (Hershko A. et al., 2000; Jaakkola P. et al., 2001; Xiao L. et al., 2002).

Осуществляемый протеасомой протеолиз может реализовываться в различных внутриклеточных компартментах, включая нуклеоплазму. Собственно протеасома является макромолекулярным мультидоменным поликаталитическим комплексом, который обладает трипсино-, химитрипсино- и каспазоподобной активностью. В ее структуре различают регуляторный X и центральный Y, собственно каталитический компоненты.

К надмолекулярной структуризации Y-комплекса протеасомы непосредственно причастны входящие в него специализированные белки-шопероны. Кольцевидно свернутые белковые молекулы Y-компонента формируют трехкамерный цилиндр длиной 15–17 нм с центральным каналом диаметром 11–12 нм, в срединной камере которого локализованы центры протеолитической активности (Glikman M., Ciechanover A., 2002).

На первом этапе взаимодействия между маркированным убиквитином субстратом и белками регуляторного домена протеасомы PA700 и PA28 устанавливается иммуноподобная связь и происходит развертывание полипептидной цепи, для которой открывается доступ в центральную протеолитическую камеру протеасомы. При «протягивании» через нее полипептидная цепь разделяется на фрагменты из 5–24 ами-

ноxisлотных остатков, которые в саркоплазме могут расщепляться эндонуклеазами до отдельных аминокислот, реутилизируемых клеткой (De Martino G., Slaughter C., 1999; Glikman M., Ciechanover A., 2002).

Система внутриклеточного катаболизма КМЦ включает также ДНК-азы и РНК-азы, локализованные непосредственно в клеточном ядре, рибосомах и лизосомах, протеазы и фосфолипазы. Нелизосомные фосфолипазы также структурированы в непосредственной близости от расщепляемых субстратов на мембранах митохондрий, СПР, плазмолемме, изменяющих под их действием свою проницаемость. Подобно нейтральным протеазам, часть из них активируется ионами Ca^{2+} (Антонов В.Ф., 1982; Filipson K. et al., 1983; Franson R. et al., 1983). Кооперирование различных энзимов, например совместные действия протеазы K^+ и фосфолипазы A_2 и мембраны, резко увеличивает расщепление белка за счет снятия защитного действия фосфолипидов.

В числе «санирующих» клетку механизмов, ориентированных на поддержание структурно-функционального гомеостаза цитомембран, следует также отметить ПОЛ, в физиологических условиях при адекватно сбалансированных про- и антиоксидантных процессах перманентно обеспечивающих элиминирование денатурированных элементов фосфолипидного бислоя (Ланкин В.З. и др., 2000).

Пластические и катаболические процессы, составляющие единое целое в функционировании КМЦ, имеют дифференцированное структурное обеспечение, что обуславливает возможность их дисбаланса в условиях патологии. Энергоемкость функции миокарда предопределяет высокий уровень метаболических процессов в КМЦ при ограниченности внутриклеточных энергетических и пластических резервов. Уже в норме экстракция кислорода из крови в миокарде приближается к пороговому значению, а потребность в нем при увеличении нагрузки на орган покрывается за счет усиления гемоперфузии ткани. При остановке коронарного кровотока сокращения сердца прекращаются в течение 10–15 с.

1.5. ОБЩАЯ СТРУКТУРА И ТРАНСПОРТНО-ТРОФИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ФУНКЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Представленные выше данные позволяют рассматривать миокард как совокупность мышечных фасцикул, являющихся эволюционно сложившимися «мышечно-соединительнотканевыми» комплексами, которые

обслуживаются пространственно и функционально адаптированной к ним СМЦ. В структуре миокардиальных фасцикул органично сочетаются специализированный мышечный компонент и относительно автономное транспортно-трофическое обеспечение его функций. Вариабельность объема мышечных пучков не влияет на принципиальную схему их транспортно-трофического обеспечения, организованную по системному принципу и включающую гемо- и лимфоциркуляторные компоненты, а также внутритканевую среду, заключенную в интерстиции.

Важнейшая эволюционно сложившаяся, функционально детерминированная конструктивная особенность периферической сосудистой системы миокарда — кровоснабжение каждой фасцикулы несколькими терминальными артериями и отток крови из ткани по нескольким веноулярным сосудам, а также строение МГЦР по «мостовому» типу при отсутствии анастомозов между проксимальными участками кровеносных капилляров, пространственная ориентация которых обеспечивает одновременное обслуживание каждого КМЦ артериальными и венозными сегментами этих микрососудов.

Тонкую координацию кровоснабжения ткани обеспечивают главным образом пре- и посткапиллярные звенья МГЦР. Регуляция различных отделов МГЦР осуществляется дифференцированно. Отражение регуляторных воздействий — неравномерность и прерывистость гемоциркуляции в капиллярах, усугубляемая механической работой сердца (Новиков Е.Б., 1980). Факторы, регулирующие нутритивный кровоток, могут быть разграничены на гуморальные (например, катехоламины, кинины, тромбоксаны, АТ, эндотелин, простаглицин, вазопрессин, гистамин, оксид азота, аденозин и его производные), продукты метаболического характера, связанные, в частности, с накоплением молочной и жирных кислот, физико-химического характера, такие, как изменения рН и рО₂, перераспределение катионов, колебания интраваскулярного и тканевого давления. Воздействие этих факторов на нутритивный кровоток реализуется через ГМК артериол, прекапиллярные сфинктеры, клапаноподобные структуры и специализированные эндотелиоциты в устьях капилляров (Чернух А.М. и др., 1984; Гавриш А.С., 1986; Аминова Г.Г., 2003).

В регуляции тонуса терминальных артерий и проксимальных отделов артериол важную роль играют нервные влияния и миогенный автоматизм, тогда как в дистальнее расположенных участках МГЦР доминируют местные метаболические и физико-химические факторы (Каро К. и др., 1981; Джонсон П., 1982). Специализированные эндотелиальные клетки в устьях кровеносных капилляров, по-видимому, вос-

принимают физико-химические сдвиги в окружающей их среде, реагируя при этом изменениями гидратации цитоплазматического матрикса и структуризации цитоскелета более тонко и активно, чем другие эндотелиоциты. Морфологически и функционально они сходны с обладающими способностью легко изменять свой объем клетками эндотелия, расположенными в местах ветвления кровеносных капилляров брыжейки, которые рассматриваются как «сфинктеры немышечной природы» (Аминова Г.Г., 2003). В отличие от этих эндотелиоцитов, функция клапаноподобных образований состоит в захлопывании устьев микрососудов при повышении давления в отводящих кровь отделах МГЦР.

Резистивные сосуды — главный участок сосудистой системы, где происходит падение артериального давления, гашение пульсовой волны и коррекция величины потока крови, адаптируемого к региональным потребностям. Как известно, увеличение отношения артериального давления к венозному усиливает выход жидкости в ткань, тогда как их выравнивание облегчает реабсорбцию. Расслабление ГМК сопровождается дилатацией резистивных сосудов, что усиливает гемоперфузию МГЦР и тем самым фильтрацию жидкости в ткань, одновременно ограничивая реабсорбцию. Это наиболее выражено в отводящих кровь микрососудах, где структура межэндотелиальных стыков упрощается, а скорость кровотока снижается (Мчедлишвили Г.И., 1989).

Перепополнение посткапилляров и веноулярных синусов влечет захлопывание клапаноподобных образований в устьях кровеносных капилляров. Нарастающий выход воды в интерстиций снижает осмотическое давление внутритканевой среды, обуславливая реакцию расположенных рядом с клапаноподобными структурами специализированных эндотелиоцитов, набухание которых потенцирует окклюзионный эффект микроклапанов.

Сокращения сердечной мышцы оказывают существенное влияние на микрогемодинамику в миокарде. Более значительная по сравнению с приносящим отделом емкость веноулярного звена МГЦР обеспечивает его способность депонировать кровь, смягчая неравномерность нутритивного кровотока. Вместе с тем механическое сжатие гиперемированных веноулярных синусов сопряжено с возможностью регургитации крови и травмирования тонкостенных кровеносных капилляров, что и предупреждается расположенными в их устьях микроклапанами. При этом давление в артериальных и венозных сегментах капилляров выравнивается, вследствие чего фильтрация жидкости в ткань еще более усиливается, а концентрация грубодисперсных, осмотически активных субстанций в плазме крови увеличивается (Miyamoto M. et al., 1998).

Трофическая функция кровеносных капилляров — результирующая ряда взаимосвязанных параметров, важнейшие из которых скорость капиллярного кровотока, а следовательно, время контакта крови с диффузионной поверхностью капилляра, ее суммарная площадь, соотношение интра- и экстравазального давления, реологические свойства крови (Джонсон П., 1982; Иванова С.Ф., 1983). Тем не менее при всем многообразии механизмов регуляции интрамиокардиального кровотока и сложности их взаимосвязей его величина определяется прежде всего потреблением O_2 тканью.

Вследствие высокого уровня экстракции кислорода из крови, протекающей через МГЦР миокарда, дилатация резистивных сосудов и открытие капилляров составляют основу реализации коронарного резерва. Даже при адекватной физической нагрузке распределение функциональных типов кровеносных капилляров миокарда существенно изменяется со значительным увеличением доли открытых микрососудов (Трубецкой А.В., 1982).

Ограничение гемоперфузии снижает pO_2 в соответствующем тканевом регионе с неизбежными изменениями pH внутритканевой среды и накоплением в ней местных гуморальных факторов и метаболитов. Под влиянием начинающейся гипоксии ГМК артериол и прекапиллярных сфинктеров расслабляются. Вновь возросший нутритивный кровоток освобождает ткань от накопившейся жидкости и мелкодисперсных субстанций. Дискорелляция между объемной скоростью кровотока и гемотканевым обменом составляет одну из основ падения напряжения кислорода до «смертельного уровня» либо, в случае избыточного кровенаполнения, — феномена внутрикапиллярного шунтирования крови (Рашмер Р., 1981).

Интенсивность и эффективность функции капиллярной сети определяется количеством участвующих в ней элементов, что обуславливает динамические рекомбинации путей, связывающих артериолы и вены в соответствии с запросами питаемых структур. В зависимости от уровня гемоперфузии ткани и потребностей интермедиарного обмена соотношение между «открытыми», «плазматическими» и «закрытыми» (нефункциональными, резервными) капиллярами смещается в ту или другую сторону (Kaya S. et al., 1983).

В ответ на изменение соотношения гидродинамического давления в проксимальном и дистальном отделах функциональной единицы МГЦР сужаются просветы резистивных сосудов, замедляя кровоток. Это способствует опорожнению веноулярных синусов, раскрытию микроклапанов в устьях капилляров, а повышение осмотического давле-

ния крови — «отбуханию» эндотелиоцитов, стенозирующих просветы микрососудов. В результате градиент гемотканевого давления переориентируется, и реабсорбция жидкости из интерстиция в просветы микрососудов уравнивает фильтрацию.

Непостоянный уровень гемоперфузии миокарда в значительной степени связан с систолической компрессией его МГЦР, главным образом дистального отдела (Vis M. et al., 1997). Это сообщает нутритивному кровотоку двухфазный характер: интенсивная гемоперфузия с преобладанием фильтрации в ткань чередуется с ослаблением кровотока и усилением реабсорбции. Смена фаз микрогемодинамического цикла соответствует сердечному ритму, что способствует усилению транспортно-трофического обеспечения активно работающих КМЦ при учащении, до известного предела, сердцебиений. Вместе с тем очевидно, что тканеспецифические особенности МГЦР миокарда (архитектоника и специализированные структуры в микрососудах) допускают локальную коррекцию каждой из фаз микрогемодинамического цикла в соответствии с функциональной нагрузкой и метаболизмом КМЦ.

Гемотканевый обмен, координируемый селективной проницаемостью ГГБ, складывается из множества микропотоков между преимущественно фильтрующими и реабсорбирующими участками микроциркуляторного русла. Асинхронность гемоперфузии, изменяющая характер участия микрососудов в интермедиарном обмене, отражает необходимость их кооперирования в функциональный комплекс, тонко реагирующий на общие и микрорегиональные запросы питаемой ткани (Козлов В.И. и др., 1994).

Помимо микрогемодинамики, гемотканевый обмен зависит от состояния ГГБ. Открытие ГГБ дало ключ к пониманию самой возможности образования из практически одинаковой во всем организме артериальной крови питательной среды, состав и свойства которой соответствуют структурным и функциональным особенностям данного органа. Морфологическую основу ГГБ составляют эндотелий, базальная мембрана микрососудов и соединительная ткань, функционирующие при непосредственном участии цитолеммы специализированных клеток (Reneman R. et al., 1980).

Сложный энзиматический ансамбль плазмолеммы эндотелиоцитов обеспечивает контроль всех форм трансмурального массопереноса: микропиноцитоза, ультрафильтрации и диффузии. Присутствие в параплазмалемальном слое полианионов, на плазмолемме — сложного энзиматического комплекса, включающего АТФ-азу и оксидоредуктазы, наличие базальной мембраны, обладающей свойствами макро-

молекулярного фильтра, свидетельствует о сложности механизмов, обеспечивающих селективную проницаемость ГГБ. Переход метаболитов, медиаторов, ферментов, гормонов через ГГБ зависит не только от величины и заряда их молекул, транспортного потенциала эндотелия, но и от потребностей ткани, нервных и гуморальных влияний, а также от всей совокупности структур и процессов, характеризующих микроциркуляцию (Джонсон П., 1982; Чернух А.М. и др., 1984).

Любое раздражение влечет сложный комплекс реакций, направленных на предотвращение или сглаживание возможных сдвигов в составе и свойствах внутритканевой среды с целью приспособления ткани к изменившимся условиям функционирования. Под внутренней средой подразумевается совокупность различных жидкостей, которые вместе со всеми другими структурами интерстиция миокарда обеспечивают адекватные условия существования ткани, непосредственно участвуя в обмене веществ (Казначеев В.П., Субботин М.Я., 1971; Кассиль Г.Н., 1978).

Важнейшим моментом в формировании современных представлений о гомеостазе организма и тканей стало осознание отличий в функциях крови, лимфы и обособленной специализированной внутритканевой среды, носителем которой является интерстиций. Несмотря на четко организованную регуляцию состава крови, в ней систематически возникают кратковременные и даже затяжные колебания, которые, несмотря на ограниченность своих пределов, способны нарушить нормальное существование органоспецифичных клеточных элементов (Лосев Н.И., Войнов В.А., 1981). Недостаточное для рабочих структур тканей постоянство состава крови как общей внутренней среды организма обусловило формирование их собственного микроокружения, соответствующего особенностям каждого органа (Росин Л.Я., 1977). Тканевая жидкость по составу не тождественна ни капиллярному фильтрату, ни лимфе (Русьяк И. и др., 1957).

Интерстициальное звено ГГБ также многокомпонентная система со сложными ауторегуляторными взаимосвязями. Конформационные особенности надмолекулярной протеогликановой инфраструктуры основного аморфного вещества и осмотическая активность интерстициального геля представляют собой переменные величины, устанавливающиеся под влиянием многочисленных факторов: уровня гидратации интерстиция, диссоциации анионных групп ГАГ, концентрации осмотически активных субстанций. Каждый из этих факторов способен существенно влиять на проницаемость интерстициального фильтра и внутритканевое давление, а следовательно, на интенсивность и ориентацию внесосудистого переноса веществ. При этом обтекание каждого

мышечного волокна фильтратом крови может рассматриваться как один из основных принципов интермедиарного транспорта.

Проницаемость интерстиция характеризуется высокой лабильностью, которая, как отмечалось выше, главным образом зависит от физико-химических свойств основного аморфного вещества. Вместе с гидратацией интерстиция растет напряжение ячеисто-фибриллярной основы аморфного вещества и волокнистых структур соединительнотканевого каркаса миокарда, увеличивая внутритканевое давление. Выраженные гидрофильные свойства межклеточного вещества связаны с ГАГ, образующими повсеместно присутствующее «макромолекулярное сито», регулирующее конвекцию и диффузию водных растворов и макромолекул. При этом ГАГ способны вступать в биохимические связи с белками соединительной ткани и плазмы крови (Бычков С.М., 1981).

Нейтрализация отрицательных зарядов ГАГ белками либо контрионами, колебания степени диссоциации в зависимости от рН и дезинтеграция под влиянием энзимов изменяют дистанцию между полианионами и, тем самым, проницаемость интерстиция. Накопление белков резко повышает осмотическое давление интерстициального геля, что, определяя сопротивление геля движению воды, влияет на гемотканевый обмен и процессы лимфообразования (Караганов Я.Л. и др., 1982).

Считается, что свободная жидкость в интерстиции отсутствует, причем водный баланс является критерием микроциркуляторного гомеостаза и состояния основного аморфного вещества (Алексеев О.В., 1981). Вместе с тем имеются исследования, свидетельствующие о существовании в интерстиции «каналов» свободной жидкости с градиентом гидростатического давления, представляющих пути предпочтительного перемещения жидкости и макромолекул вдоль фибриллярных структур (Омельяненко Н.П., 1996; Бородин Ю.И., 2005).

Каналы в интерстиции рассматривают как следствие его фазной дифференцировки на гель и подвижный раствор вследствие избыточной гидратации. В настоящее время допускается несколько путей миграции в интерстиции: из МГЦР вновь в капилляры и венулы, из посткапилляров и венул в лимфатические капилляры по кратчайшему пути, посредством диффузии сквозь белково-полисахаридный матрикс и конвекции, омывая все тканевые структуры (Greitz D., 2002).

Влияния, усиливающие кровоток и гемотканевый транспорт, повышающие коллоидно-осмотическое и гидростатическое давление в тканях, стимулируют лимфообразование (Коваленко Н.Я., Чернух А.М., 1981; Орлов Р.С., Борисов Р.П., 1981). Механизмы резорбции тканевой жидкости, образования собственно лимфы и ее перемещения по со-

судам окончательно не расшифрованы. Считается, что это обусловлено коллоидно-осмотическим и гидростатическим давлением, перистальтикой лимфатических сосудов, пульсацией артерий, работой миокарда, присасывающим действием дыхательных движений (Nisimaru Y., 1982; Орлов Р.С. и др., 1983). Однако отсутствие ГМК в лимфатическом русле сердца позволяет считать движущими силами кардиального лимфоточка соответствующим образом ориентированные градиенты давления и механическое воздействие сердечной мышцы.

Функционирование лимфатического русла складывается из фазы резорбции тканевой жидкости и изгнания образовавшейся из нее лимфы. Фазы резорбции тканевой жидкости и изгнания лимфы в миокарде совпадают с диастолой и систолой. Основной объем жидкости поступает в ЛРС через межэндотелиальные щели, расширяющиеся при увеличении внутритканевого давления. Однако электронноплотные маркеры обнаруживаются и в МПВ лимфатических микрососудов (Буланова Г.В., Сапин М.Р., 1976).

Корни ЛРС функционируют как «интерстициальные насосы», заполняясь в течение фазы притока, когда открываются межклеточные щели (Mislin H., 1980). Место трансформации первичной лимфы во вторичную — посткапилляры, стенки которых, сохраняя проницаемость для воды, задерживают более крупные молекулы (Куприянов В.В. и др., 1983). Сетевидное устройство ЛРС делает клапаны функционально необходимой структурой, обеспечивающей ортоградный лимфоток (Чернышенко Л.В., 1983).

При стимулирующем лимфоотток накоплении жидкости в интерстиции межклеточные и периваскулярные пространства выполняют роль внесосудистой дренажной системы. Компрессия обводненного интерстиция сердечной мышцей ориентирует избыток жидкости по расширенным ею периваскулярным и перицеллюлярным промежуткам на периферию мышечного пучка. Повышение давления в межфасцикулярных зонах приводит к напряжению так называемых стропных филаментов, что сопровождается расширением межэндотелиальных стыков расположенных здесь лимфатических капилляров, облегчая их заполнение.

Сокращения сердечной мышцы выжимают тканевую жидкость из резорбировавших ее лимфатических капилляров в посткапилляры, и благодаря клапанному аппарату она ортоградно продвигается по лимфатическим сосудам, трансформируясь в лимфу. Лимфоотток освобождает интерстиций от грубодисперсных, наиболее осмотически активных субстанций, что стимулирует реабсорбцию жидкости

МГЦР, способствуя поддержанию гомеостаза внутритканевой среды (Караганов Я.Л. и др., 1982; Мамедов Я.Д., 1989).

В долгой истории микроангиоморфологии и физиологии внутренней среды организма и тканей представление о микроциркуляции как о комплексном процессе обеспечения тканевого гомеостаза — принципиально важное обобщение, подытожившее продолжительный период изучения его механизмов. На современном этапе микроциркуляция трактуется как относительно независимая, обладающая противоречивыми свойствами система обмена веществ, способная к саморегуляции и адаптивной изменчивости в масштабах организма или тканевого региона.

Наряду с такими компонентами, как кровь, микрососуды и питаемая ткань, методически неизбежно включение в морфологический субстрат этой системы структур, осуществляющих связь и взаимодействие всех ее элементов: стенок капилляров, прикапиллярного вещества и межклеточных щелей, — тех же образований, которые участвуют в формировании ГГБ. Лимфоциркуляция и обмен внутритканевой жидкости, несмотря на сложность обеспечивающих их структур, также являются лишь составными звеньями качественно специфичной для органа и тканей целостности (Чернух А.М. и др., 1984).

Согласно концепции единства внутритканевого кровотока, образования и оттока лимфы и изменений жидкостной фазы интерстиция как трех функционально сопряженных звеньев СМЦ, при решении проблемы циркуляторного гомеостаза внутритканевой среды ни одно из них не может рассматриваться изолированно от остальных. Поиск моделей, способных охватить главные аспекты обменно-транспортных процессов в тканях, привел к выделению структурно-функциональной единицы микроциркуляторного русла — «модуля», который объединил представления об органической связи единичного капилляра и его микроокружения с групповым взаимодействием морфологически и функционально неоднородного микрососудистого комплекса (Караганов Я.Л., Банин В.В., 1978; Козлов В.И. и др., 2000). Определение таких структурно-функциональных единиц в различных тканях позволяет систематизировать представления о пространственной композиции путей периферического кровотока в соответствии с «полимерностью», «блочностью», «повторяемостью» структуры этих тканей на суборганным уровне (Козлов В.И. и др., 2000).

Неравномерная перфузия кровеносных микрососудов и, соответственно, неодинаковые уровни фильтрации и реабсорбции, синтопия

периферии веноулярного и лимфатического звеньев СМЦ, из которых первое наиболее проницаемо для макромолекул, а второе максимально приспособлено к их резорбции из интерстиция, создает градиенты давления между МГЦР, корнями ЛРС и внутритканевой средой, составляющие главную движущую силу интермедиарного обмена (Караганов Я.Л. и др., 1982; Джонсон П., 1982).

Исключительная стабильность тканевой микросреды — прежде всего результат взаимодействия крови и лимфы, управляемого сложнейшим комплексом регуляторно-эффекторных механизмов общего и местного характера, где определяющая роль принадлежит сосудисто-тканевой проницаемости и особенностям тканевого обмена. Неравномерность транспортно-трофических процессов в тканевом микрорегиионе соответствует концепции о перемежающейся активности функционирующих структур и объясняет механизмы адекватного обеспечения трофики КМЦ в условиях их естественной функциональной гетерогенности.

Гетеропорозность МГЦР, более высокая проницаемость лимфатических капилляров и их свойства интерстициальных микронасосов, территориальная приуроченность мест выхода и резорбции протеинов плазмы как бы разграничивают интерстициальное пространство на постоянно изменяющиеся зоны преимущественной фильтрации в ткань и резорбции. Многочисленные регуляторные механизмы, изменяя кровенаполнение и проницаемость МГЦР, стимулируют миграцию через интерстиций, лимфоотток, а вместе с ним — вымывание белков из внутритканевой среды и абсорбцию избытка воды кровеносными капиллярами, тонко корректируют градиентные взаимоотношения между внутритканевым давлением, кровью и лимфой (Алексеев О.В., 1981; Караганов Я.Л. и др., 1982). Метаболиты, образующиеся в процессе жизнедеятельности ткани, обладают биологически активными свойствами. Участвуя в метаболической регуляции здоровой ткани, при патологии в силу избыточного накопления и качественных сдвигов они могут приобретать токсические свойства (Зербино Д.Д., Гавриш А.С., 1979; Мамедов Я.Д., 1979).

Морфофункциональный анализ закономерностей обмена между кровью, интерстицием и лимфой с учетом общей ангиоархитектоники модуля и топических взаимоотношений его элементов позволил построить «пространственно-временную» модель внутритканевого транспорта, в основу которой положен принцип компартментализации биологических жидкостей, образующих внутреннюю среду (Караганов Я.Л. и др., 1982). Следующим шагом в этом направлении и одним из

значительных итогов поисков, начатых еще Krog (1924), отвечающим системной трактовке микроциркуляции, является концепция органно-тканевого функционального элемента, который представляет собой структурно-функциональный комплекс, интегрирующий клетки-носители основной функции органов, соединительную ткань, микроциркуляторную единицу и нервные образования (Чернух А.М., 1979; 1982).

В миокарде диалектическое единство процессов транспортно-трофического обеспечения и контрактильной функции достигается благодаря его фасцикулярной структуре. Мышечный пучок является тем наименьшим тканевым комплексом, на уровне которого реализуется координированное взаимодействие нутритивного кровотока, лимфотока и интермедиарного обмена как функции СМЦ. Это сближает фасцикулу с органно-тканевым функциональным элементом, объединяющим рабочие клетки, строму, микрососудистые и нервные структуры ткани.

Как и в любой функционально высокоспециализированной тканевой системе, в сердце ведущая интегрирующая орган роль принадлежит КМЦ, клеткам-носителям его основной контрактильной функции. Элементарной единицей миокарда, по аналогии с паренхиматозными органами, может соответствовать только такой минимальный тканевый микрокомплекс, который, сохраняя основные тканеспецифические структурно-функциональные особенности, обладает пространственно и функционально адаптированной к его потребностям системой микроциркуляции, осуществляющей все транспортно-трофические процессы в масштабах обслуживаемого микрорегиона. Такой морфофункционально стереотипный тканевый микрокомплекс может быть обозначен как интегральная единица ткани — ИЕТ, организующим центром которой являются специализированные клеточные элементы, определяющие функцию соответствующего органа.

Структуры, удовлетворяющие данным требованиям, имеются в почках, печени, легких и других паренхиматозных органах. Каждый из этих органов может, следовательно, рассматриваться как совокупность объединяемых единой функцией тканеспецифических микрокомплексов-блоков с относительно автономной системой обеспечения гомеостаза внутритканевой среды. Это свидетельствует о том, что ИЕТ миокарда, которую мы предлагаем назвать «кордион», соответствует только вся мышечная фасцикула, а не какая-либо группа входящих в нее мышечных волокон и микрососудов. При этом организация работы миокарда предусматривает его морфофункциональную «дискретность»: необхо-

димось сосуществования этих структурно-функциональных единиц в состоянии различной функциональной активности (Большакова Г.Б., 1991; Хубутя Б.И., Калинин Р.Е., 2000).

Представления о миокарде как о совокупности множества сложно устроенных ИЕТ-кардиононов может способствовать более глубокому пониманию причин мозаичности изменений, которые развиваются в нем в условиях патологии.

Рис. 2.1.
Периваскулярный и интрамуральный ангиосклероз с различной степенью изменений стенки интрамуральных артерий миокарда (полутонкий срез; ув. 600)

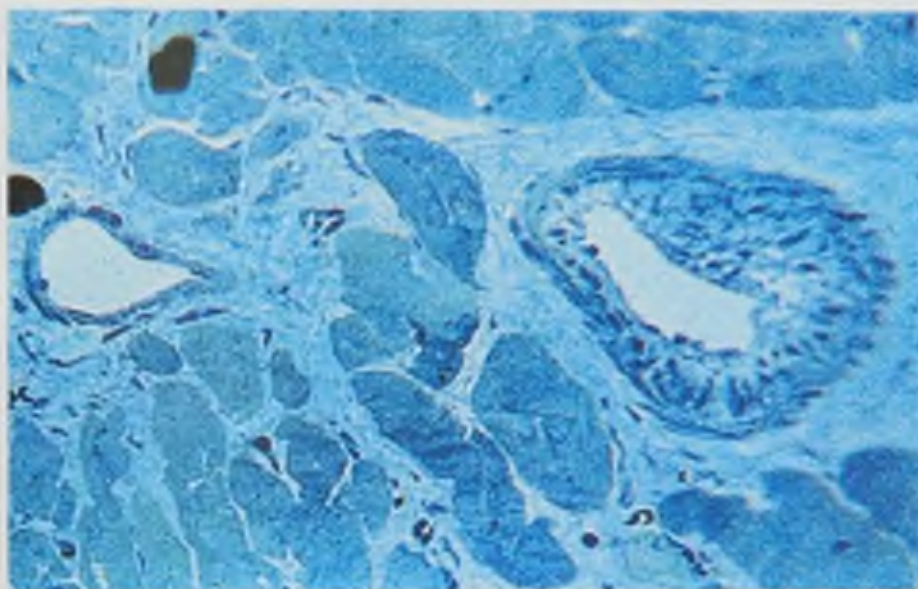


Рис. 2.23.
Гипертрофия и атрофия КМЦ на фоне диффузного и мелкоочагового кардиосклероза при хронической ИБС (кардиобиопсия внешнешемической области левого желудочка; полутонкий срез; ув. 120)

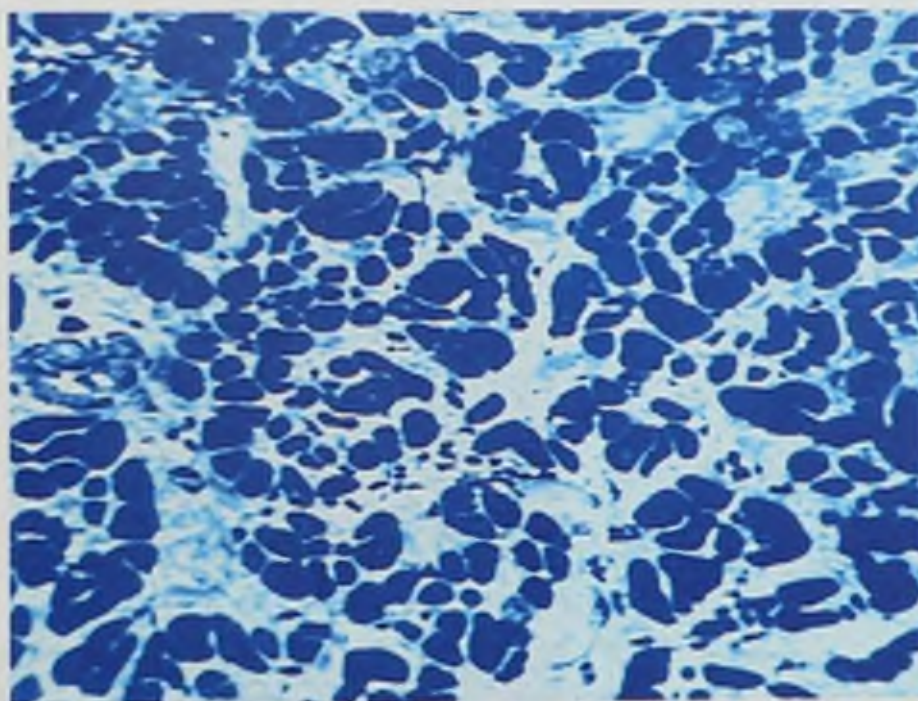
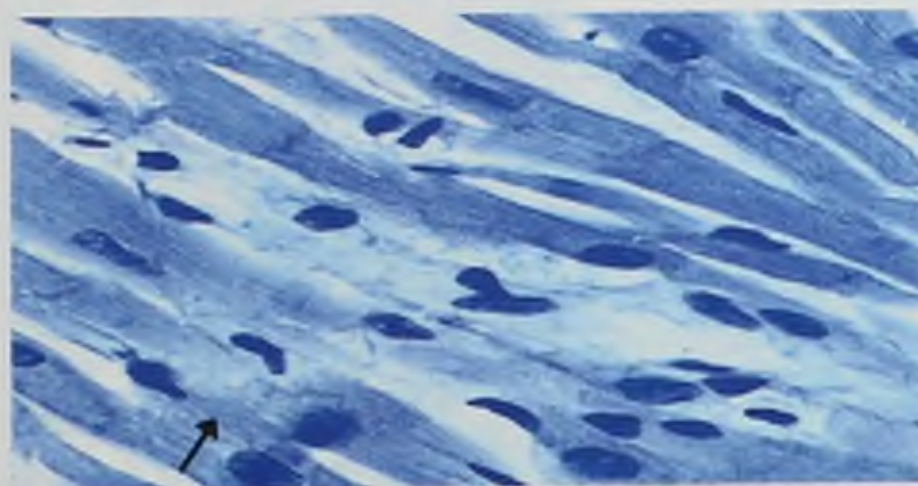


Рис. 2.70.
«Футлярный миоцитолизис» (стрелка) (кардиобиопсия; полутонкий срез; толуидиновый синий; ув. 600)



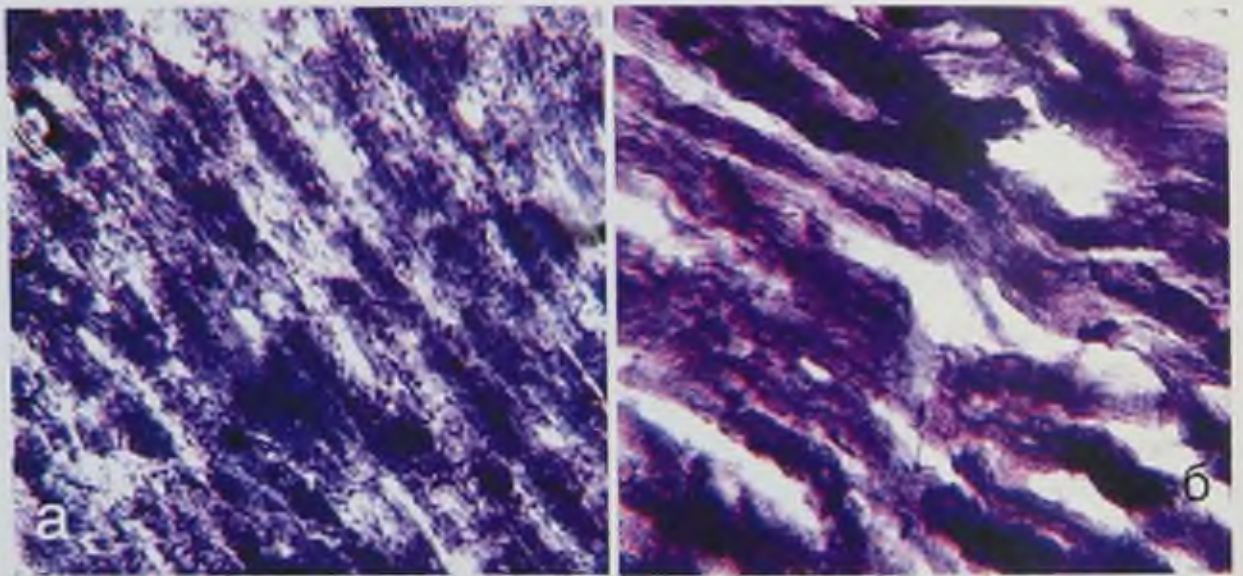


Рис. 3.11. а — двухнедельная ГХЕ: неравномерное распределение гранул формазана в КМЦ при реакции на СДГ; б — контроль: криостатный срез свежезамороженной ткани миокарда (ув. 120)

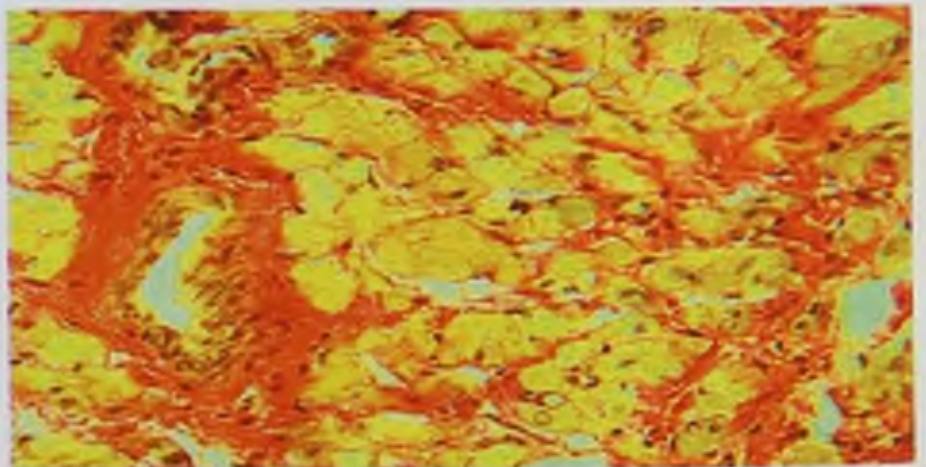


Рис. 3.47. Периваскулярный и диффузный кардиосклероз при алиментарном атеросклерозе (пикрофуксин по Ван Гизону; ув. 400)

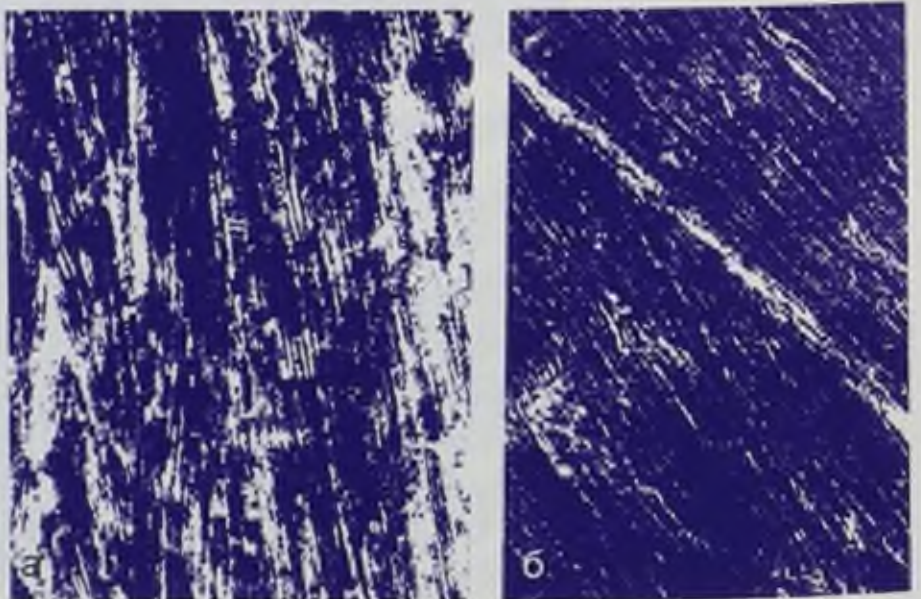


Рис. 4.16. Различная интенсивность маркирования КМЦ диформазаном при реакции на СДГ: а — ОКН; б — контроль (ув. 120)

Глава 2

Функциональная морфология миокарда при хронической ишемической болезни сердца

Широкое применение в кардиологической практике коронароангиографии, томографии, радионуклидных методов диагностики ИБС и сопоставление их с результатами патоморфологических исследований показали, что стенозирующий атеросклероз магистральных артерий сердца — закономерно встречающееся, но не обязательное условие для формирования симптомокомплекса, характеризующего клинику заболевания (Анестиади В., Зота Е., 1991; Бодрова О.В., Ларионова Н.П., 2000). Это указывает на то, что несоответствие между потребностями миокарда в кислороде и реальным уровнем его кровоснабжения определяется не только степенью стенозирования коронарных артерий, но и комплексом общих и местных факторов, которые формируются непосредственно в ткани.

Уже достаточно давно было показано, что пато- и морфогенез хронической ИБС подчинены общим закономерностям, свойственным и другим видам патологии сердца (Пауков В.С., Фролов В.А., 1982). Вместе с тем каждая из нозологических форм, составляющих группу ИБС, имеет свои особенности, и далеко не все из них раскрыты к настоящему времени. Проведенное исследо-

вание миокарда на основе представлений о нем как о совокупности структурно и функционально консолидированных ИЕТ-кордионов, позволяет расширить знания о механизмах и последствиях хронической ишемии мышцы сердца и определить роль интраорганной микроциркуляции в патогенезе практически всех форм ИБС. Реализуясь на тканевом уровне, эти механизмы вместе с атеросклеротическим поражением, динамическим стенозом коронарных артерий и общими гуморально-метаболическими нарушениями в организме больного обуславливают нарастающие дезорганизацию транспортно-трофического обеспечения функции миокарда и снижение его сократительной способности.

Любое из структурных звеньев кордиона представляет собой сложную биологическую систему с многочисленными коррелятивными связями между образующими ее элементами-подсистемами. В условиях патологии каждая такая подсистема реагирует только для нее характерным образом, что определяется конкретными особенностями строения и реактивностью этой подсистемы, а также качеством, интенсивностью и длительностью воздействия на нее. Очевидно, что и альтеративные, и адаптационные изменения в каком-либо из компонентов ИЕТ миокарда должны оказывать влияние и на все другие ее составляющие. Однако компенсаторные возможности всего кордиона как целостной тканевой системы выше, чем у каждого из интегрированных в нем компонентов. Поэтому изменения функции кордиона будут функционально значимыми только при истощении его компенсаторно-приспособленных возможностей.

Конкретизировать механизмы реализации этой общей закономерности можно, лишь проследив характер, общую направленность и взаимосвязь перестройки региональной СМЦ кордиона, его интерстиция и рабочих клеток. Методики с достаточной для этого разрешающей способностью доступны только при суправитальных исследованиях. В связи с этим в собственных наблюдениях нами были использованы кардиобиоптаты больных 38–56 лет, страдавших хронической ИБС, которую диагностировали на основании клинических и инструментальных данных, включая проведение коронароангиографии. Из всего массива обследованных была отобрана группа из 60 больных с «одонососудистым» гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением магистральных артерий сердца — стенозированием проксимального отдела передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии на 85% и более, без инфаркта миокарда, артериальной гипертензии и сахарного диабета в анамнезе, но при этом с фракцией

выброса ниже 35%, что свидетельствовало о достоверном нарушении систолической функции левого желудочка.

Образцы ткани миокарда получали до подключения аппарата искусственного кровообращения из ишемической и внеишемической зон левого желудочка во время операций аорто-коронарного шунтирования, которые проводили после соответствующей терапевтической подготовки, в период относительного клинического благополучия пациентов. Кардиобиоптаты фиксировали в забуференных растворах 4% параформа и 1% QSO₄, обезвоживали и заключали в эпоксидные смолы по общепринятой методике (Карупу В.Я., 1984). Электронногистохимически тестировали активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), концентрацию некомпенсированных отрицательных зарядов ГАГ и сиаловых кислот (Гайер Г., 1974), внутриклеточное распределение гликогена (Artvinli S., 1975) и Ca²⁺ (Zechmeister A., 1979), проницаемость сарколеммы КМЦ для мелкодисперсных маркеров таннина (Nunes-Duran H., 1980) и коллоидного La (Шаров В.Г., 1981). Ультратонкие срезы, изготовленные на приборе ЛКВ-8800 из образцов ткани, заключенных в эпоксидные смолы, при необходимости контрастировали солями тяжелых металлов и исследовали в трансмиссивном электронном микроскопе ПЭМ-125К, полутонкие срезы окрашивали толуидиновым синим (del Cerro M. et al., 1980).

2.1. ИНТРАМУРАЛЬНЫЕ АРТЕРИИ

На полутонких срезах биоптатов миокарда больных отмечались явления склероза стенок приносящих и уносящих кровь интрамуральных сосудов с различной степенью стенозирования их просветов, неравномерное кровенаполнение микрососудов, агрегация форменных элементов крови преимущественно в дилатированных дистальных отделах МГЦР, отек и склероз интерстиция с поражением периваскулярных зон.

В связи с тем, что микрорегиональное распределение крови в миокарде осуществляется на уровне мелких ветвей интрамуральных артерий, транспортно-трофические возможности его МГЦР при ИБС можно анализировать только с учетом состояния резистивных сосудов, непосредственно наполняющих микрососудистую сеть. Поражение мелких интрамуральных артерий сердца калибром менее 200 нм, лежащих за пределами разрешающей способности прижизненной ангиографии, рассматривается как один из возможных факторов коро-

нарной недостаточности при ИБС и, в частности, при так называемом X-синдроме (Теплакова А.Т., Гарганева А.А., 2002; Рустамова Я.К. и др. 2008). В пользу такой точки зрения свидетельствуют известные данные о меньшей перестройке периферических ветвей коронарных артерий при выраженном атеросклеротическом поражении отдающих их магистралей (Шхвацабая И.К., 1975; Natani H., 1977). Наши наблюдения также подтверждают причастность этого звена сосудистой системы сердца к патогенезу дистрофических, альтеративных и склеротических процессов в миокарде при хронической ИБС (Фуркало Н.К., Гавриш А.С., 1984).

Исследование кардиобиоптатов на светооптическом и субклеточном уровне выявило существенные различия морфофункционального состояния интрамиокардиальных артерий различного калибра. Перестройке подвергаются все слои сосудистой стенки, строение которых определяет особенности их перестройки. Утолщение и огрубление адвентиции связано с активированием клеток фибробластического ряда. Изменения срединного слоя обусловлены главным образом преобразованиями ГМК и прогрессирующим ангиосклерозом, интимы — перестройкой эластической мембраны и эндотелиального монослоя. При этом лишь часть сосудов сохраняет обычный тонус, в то время как другие под воздействием общих метаболических изменений, инициирующих атерогенез, и нейрогуморальных факторов местного генеза подвергаются паретической дилатации либо спастическому сокращению (рис. 2.1, см. цв. вклейку).

С уменьшением калибра сосудов роль деформации эндотелиоцитов в нарушении их гемотранспортной функции значительно возрастает. Эндотелиоциты утолщаются, усложнение рельефа люминальной и базальной поверхности клеток значительно увеличивает площадь контакта с окружающей средой. При сокращении сосудистой стенки периферические отделы эндотелиальных клеток уменьшаются, а их ядродержащие зоны превращаются в гребневидные выступы, которые резко усложняют конфигурацию клеточной поверхности, эксцентрично ограничивая просветы мелких сосудов. В большей степени деформируется наружная плазматическая мембрана, образующая крупные сложноконтурные выступы, выполненные МПВ-кавеолами. Эти выступы довольно глубоко проникают в субэндотелиальную зону, тогда как на люминальной поверхности встречаются мелкие неровности и микроворсины (рис. 2.2).

Изменения в эндотелиоцитах часто сопровождаются активацией пластических процессов. В расширенном перикарионе накапливаются



Рис. 2.2. Утолщение эндотелиоцитов периферической артерии с усложнением их базальной поверхности; нитчатые структуры цитоскелета в цитоплазме; скопления аморфных субстанций в субэндотелиальной зоне (кардиобиопсия; ув. 8000)

моно- и полирибосомы, гипертрофированные митохондрии, неравномерно дилатированные канальцы ГЭР и ШЭР, элементы пластинчатого комплекса, окруженные многочисленными везикулами с отличающимся по электроннооптической плотности содержимым. Возрастает число первичных и вторичных лизосом, встречаются липидные включения. Часто цитоплазму эндотелиоцитов заполняют переплетающиеся или упакованные в пучки филаментозные структуры цитоскелета.

Утолщение тел эндотелиоцитов при повышении тонуса резистивных сосудов неблагоприятно влияет на кровоток. Иногда увеличение их объема и деформация бывают следствием отека и набухания цитоплазматического матрикса. В таких клетках резко снижается концентрация гранул РПН, отмечается крупноглыбчатая конденсация хроматина в просветленной нуклеоплазме отечного ядра, набухание митохондрий и явления кристоллиза, вакуолизация канальцев ЭПР с очаговой гомогенизацией и диссоциацией его мембраны. Некоторые клетки эндотелия, напротив, чрезмерно уплотняются, что также сопровождается повреждениями органелл.

Трофика интрамуральных артерий миокарда, как и артериол, обеспечивается главным образом путем диффузии газов и контролируемой эндотелиальным слоем инсудацией жидкости из их просветов. Отмечаемые при хронической ИБС изменения объема и конфигурации эндотелиоцитов сочетаются с модификацией межклеточных стыков. В то же время уплотнение субкортикальной и цитоплазматической сети цитоскелета в срединной и периферической зонах эндотелиоцитов, обусловленное избыточной структуризацией G-актиновых фибрилл, затрудняет миграцию МПВ. В результате весьма умеренная степень везикуляции цитоплазмы эндотелиоцитов сочетается с неравномер-

ным распределением МПВ, локализующихся преимущественно вдоль плазмолеммы.

Значительная толщина клеток артериального эндотелия и сравнительно невысокий уровень их везикуляции указывают на существенно возрастающее значение в трансэндотелиальном массопереносе ультрафильтрации по межклеточным щелям. В периферических отделах эндотелиоцитов часто встречаются волокна напряжения, связанные с околоконтактной плазмолеммой, гиперреализация кинетического потенциала которых может быть одной из причин чрезмерного повышения проницаемости части межэндотелиальных стыков. Ширина щели стыка при этом часто становится неравномерной. Нередко она образует ряд следующих друг за другом расхождений, электроннооптическая плотность фиксирующих межклеточный контакт пятен и зон облитерации снижается, а плазматическая мембрана каждой из контактирующих клеток в локусах их максимального сближения отчетливо контурируется. Подобные изменения можно рассматривать как структурный эквивалент повышения проницаемости эндотелиального компонента ГГБ и инсудации плазмы в направлении кровь-ткань по градиенту давления.

Базальная мембрана, подстилающая эндотелиальный монослой, расширяется и уплотняется. На ее наружную поверхность часто наслаиваются аморфно-фибриллярные субстанции, в составе которых присутствуют ГАГ, маркирующиеся ферризолам. В расширенной субэндотелиальной зоне также обнаруживаются рыхлые конденсирующиеся массы, положительно реагирующие с ферризолам, скопления гиалиноподобного вещества, неидентифицируемые мембранные структуры, цитоплазматические отростки ГМК и адвенциальных фибробластов, новообразующиеся волокнистые элементы. Эластическая мембрана неравномерно утолщена, преимущественно за счет микрофибриллярного компонента (рис. 2.3), увеличение массы гиалино-эластического комплекса сопровождается ее разрыхлением и фрагментацией. В окна таким образом измененной эластической мембраны проникают цитоплазматические выступы эндотелиоцитов, отростки ГМК и фибробластов.

Перестройка срединного слоя артериальной стенки интрамуральных сосудов сердца определяется выраженностью ангиосклероза и состоянием ГМК, неоднозначность изменений которых составляет одну из характерных черт морфофункционального ремоделирования сосудистой стенки при хронической ИБС. ГМК меди и резистивных сосудов миокарда подвергаются гипертрофии или атрофии, дистрофи-



Рис. 2.3. Модификация эластической мембраны интрамуральной артерии при хронической ИБС (ув. 6000)

ческим изменениям либо проявляют признаки активирования по секреторно-пластическому типу. В этом случае контуры клетки усложняются, становятся полиморфно-отростчатыми, усиливается эндоцитоз, возрастает объем ЭПР и пластинчатого комплекса. Однако, несмотря на изменение контуров и пролиферацию органелл, цитоспецифические признаки таких клеток в целом сохраняются.

В гипертрофирующихся ГМК доминируют фибриллярные структуры. В их цитоплазме накапливаются гранулы РНП, ассоциирующиеся в полирибосомы, осмиофильные тельца, возрастает количество первичных лизосом. Пролиферирующие митохондрии, элементы ГЭР и ШЭР окружают ядро и образуют конусовидные скопления у его полюсов (рис. 2.4а). Дистрофические изменения ГМК характеризуются резким снижением пула саркоплазматических РНП, повреждениями органелл, увеличением количества вторичных лизосом (рис. 2.4б). В ряде случаев на фоне предшествовавшей гипертрофии клетки либо без нее деструкция органелл сопровождается накоплением в цитоплазме атипичных осмиофильных включений и липидов, а также аутофаголизосом, что характерно для начальной фазы некроза (Кауфман О.Я., 1979).

Атрофия ГМК сосудистой стенки тесно связана с развитием интрамурального склероза. По мере накопления коллагеновых фибрилл разрозненные волокнистые элементы превращаются в компактные пучки. Формируемые ими перицеллюлярные футляры окружают и сдавливают ГМК, которые уменьшаются в объеме, приобретая лентовидную форму, а мио-миоцитарные и мио-эндотелиальные контакты разобщаются.



Рис. 2.4. Модификация ГМК стенки интрамуральной артерии миокарда при хронической ИБС (кардиобиопсия): а — перинуклеарная гиперплазия митохондрий и других органелл (ув. 4500); б — накопление липидов и липофагосом в ГМК (ув. 9500)

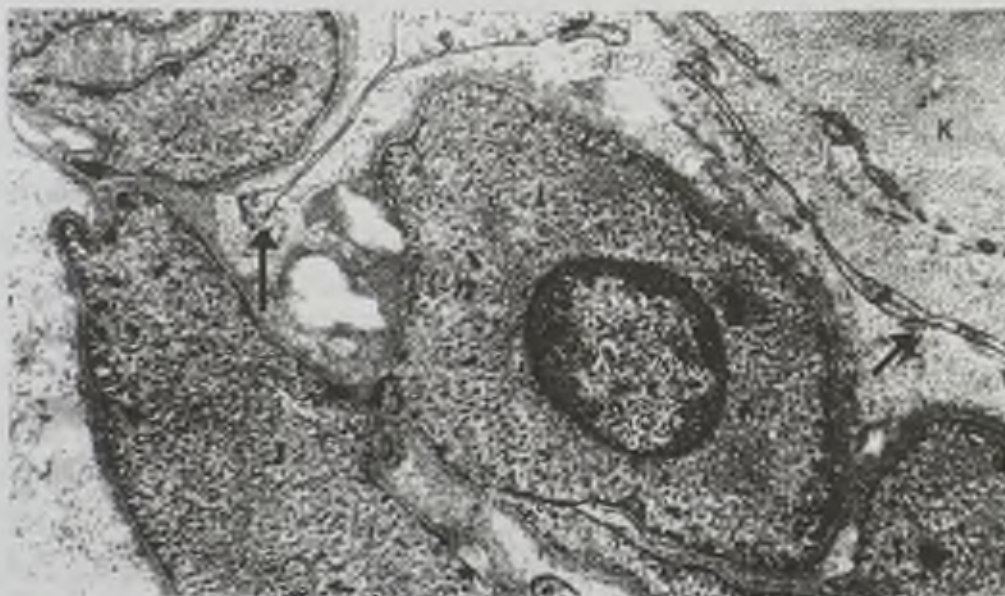


Рис. 2.5. Отростки фибробластов (стрелка), проникающие между ГМК при прогрессирующем ангиосклерозе; К — коллаген (кардиобиопсия; ув. 8500)

Интрамуральный склероз осуществляется при активном участии фибробластов адвентиции, длинные тонкие отростки которых проникают по межклеточным пространствам вплоть до субэндотелиальной зоны (рис. 2.5).

В адвентициальной оболочке склеротические процессы выражены максимально. Наряду с фиброцитами здесь часто встречаются фибробласты с хорошо развитым ЭПР и пластинчатым комплексом, активно воспроизводящие ГАГ и склеропротеиды. Рядом с ними обнаруживаются новообразованные фибриллы коллагена и аморфно-фибриллярные массы, которые в адвентиции, как и в других слоях сосудистой стенки, включают ГАГ, продуцируемые всеми ее клеточными элементами.

Аморфный субстрат, заполняющий межклеточные щели и осаждающийся на накапливающихся здесь волокнистых структурах, по-видимому, представляет собой случайные макромолекулярные ассоциации ГАГ и белков плазмы, фильтрующихся через эндотелиальный барьер при повышении его проницаемости. В результате десмопластической активности клеток, адвентиция, обычно тонкая и рыхлая у сосудов этого калибра, многократно утолщается, трансформируясь в весьма мощный, плотный соединительнотканый барьер, который распространяется на околососудистое пространство, смыкаясь с утолщенными межфасцикулярными прослойками рыхлой соединительной ткани.

Описанные изменения — одно из проявлений общей, системной реакции сосудов сердца при атеросклерозе и ИБС, их выраженность пропорциональна тяжести заболевания. Тем не менее даже при тяжелой клинической картине заболевания перестройка различных интрамиокардиальных артерий у одного больного, сохраняя стереотипную направленность, существенно отличается по глубине.

Таким образом, весь комплекс процессов, развивающихся в сосудистой стенке, инициируется и поддерживается воздействием гуморальных факторов общего характера и местного происхождения, избыточной инсудацией из просвета сосуда, нарушающей трофические процессы, и реакцией на это ГМК и фибробластов, которые, проникая из адвентиции в субэндотелиальное пространство, непосредственно участвуют в ангиосклерозе. Помимо этого, активное продуцирование ГАГ, ассоциирующихся не только с коллагеном, но и с протеинами плазмы, приводит к образованию атипичных макромолекулярных комплексов, дополнительно затрудняющих микроциркуляцию и тем самым трофику сосудистой стенки.

Дистрофические, деструктивные и атрофические изменения ГМК и наращивание массы внеклеточных структур сосудистой стенки наруша-

ют их нормальные объемно-пространственные соотношения. Сложная перестройка эндотелиоцитов и ГМК, прогрессирующий ангиосклероз, разобщение межклеточных контактов нарушают естественную морфофункциональную консолидацию различных структурных элементов сосудистой стенки, изменяя ее реактивность и сообщая ригидность по мере прогрессирования явлений ангиосклероза. Волокнистые элементы вытесняют и замещают поврежденные клетки, меняя устойчивость сосудов к механическому воздействию и способность адекватно реагировать шириной своего просвета на нейрогуморальные воздействия либо изменения гемодинамической и метаболической ситуации. Сужение просветов сосудов, обусловленное интрамуральным и периваскулярным склерозом, приобретает фиксированный характер, что приводит к формированию в миокарде дополнительного барьера, который вместе с окклюзией коронарных артерий ограничивает его кровоснабжение.

2.2. МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯТОРНОЕ РУСЛО МИОКАРДА

Мельчайшие внутриспучковые артерии завершаются артериолами — первым звеном МГЦР и, соответственно, интегральным компонентом питаемой ткани. Так же как и проксимальнее расположенные элементы интрамиокардиальной сосудистой системы, МГЦР является мишенью для всего комплекса патологических воздействий, инициирующего атерогенез, испытывая при этом и влияние продуктов нарушенного тканевого метаболизма.

Патологическое ремоделирование стенок резистивных сосудов, их спазмирование или зияние становится важной причиной неравномерности кровенаполнения МГЦР. Однако если для ограничения проходимости интрамуральных артерий наибольшее значение имеют перестройка ГМК, эластической мембраны и степень ангиосклероза, то в артериолах, прекапиллярах и особенно в капиллярах резко возрастает роль деформации эндотелиального пласта (рис. 2.6).

При исследовании ультраструктуры трофического отдела МГЦР наряду с малоизмененными кровеносными капиллярами часто встречаются микрососуды с выраженными нарушениями гемотранспортной функции и проницаемости стенки. Разделение капилляров на открытые, плазматические и закрытые сохраняется, однако их функциональная дифференциация часто приобретает качественно новый, патологический, характер. Вследствие перестройки резистивных сосудов и нарушения суспензионной стабильности крови МГЦР миокарда перфузируется

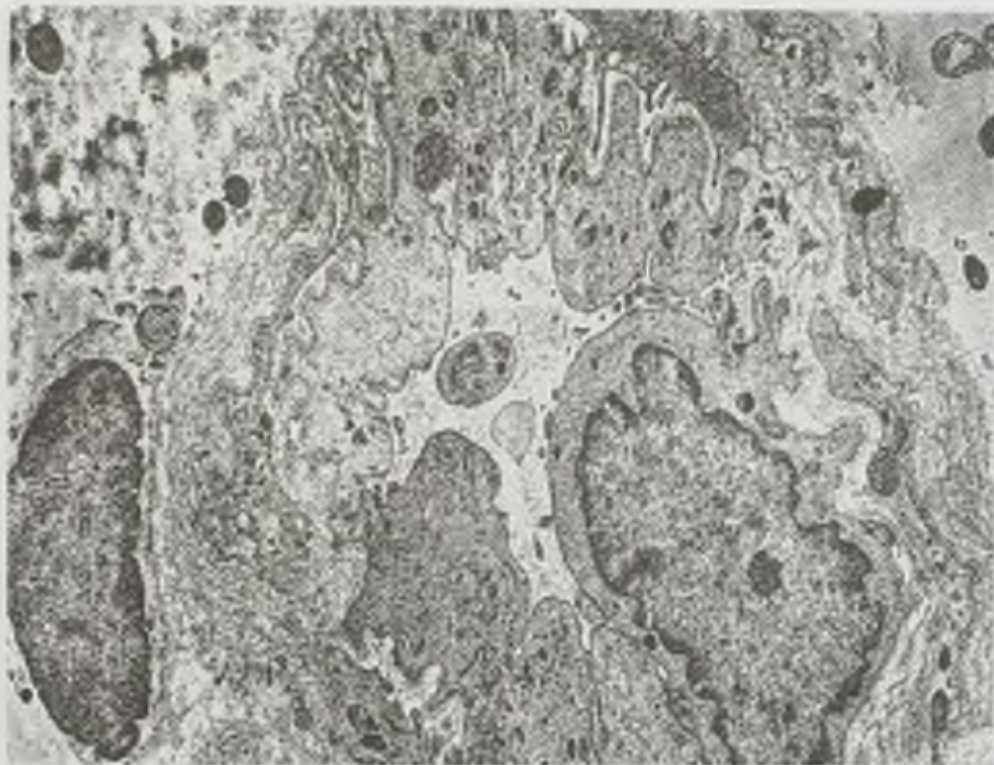


Рис. 2.6. Сужение просвета артериолы миокарда деформированными эндотелиоцитами (ув. 6000)

неравномерно. В трофических и отводящих кровь из кордиона микрососудах систематически встречаются комплексы обратимо агрегированных форменных элементов крови, которые иногда превращаются в компактные конгломераты-микротромбы, обтурирующие их просветы (рис. 2.7).

В микрозонах гиперемии стенки капилляров подвергаются повышенному напряжению и растягиваются, у образующих их эндотелиоцитов появляются сегментарные истончения. В дилатированных избытком перфузируемой крови просветах микрососудов встречаются взвешенные в плазме форменные элементы, пресципитаты фибрина, иногда — неидентифицируемые мембранные комплексы. Различная электроннооптическая плотность содержимого агглютинированных эритроцитов и присутствие в таких комплексах дегранулированных тромбоцитов, нечеткость границ между клетками крови и эндотелием свидетельствуют о далеко зашедшем процессе гемокоагуляции, который может квалифицироваться как вялотекущий сладж-синдром (Коркушко О.В. и др., 2004).

Функциональная группа плазматических капилляров включает наряду с обычными и значительную долю микрососудов, проходимость просветов которых ограничена вследствие многофакторной деформации их эндотелия. Нередко электроннооптическая плотность плазмы крови в просветах таких капилляров выше, чем жидкости, скаплива-

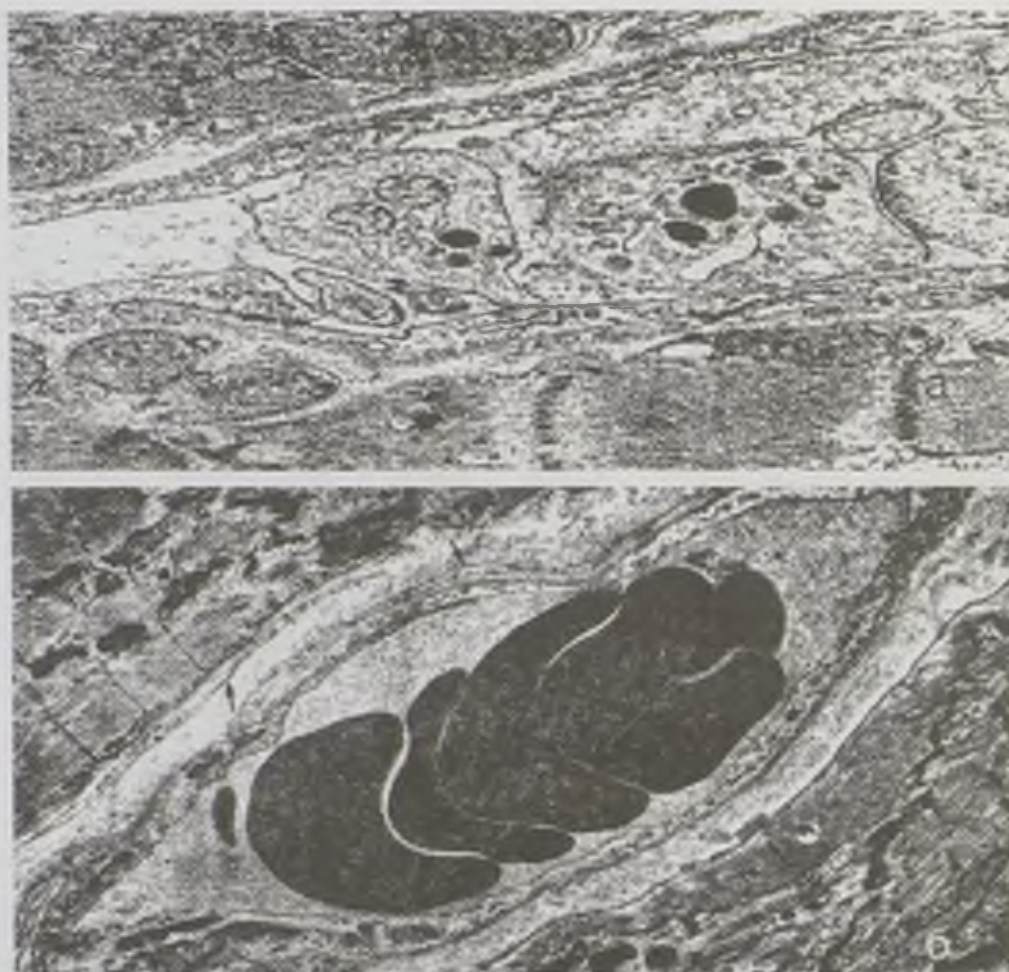


Рис. 2.7. Интраваскулярные факторы ограничения проходимости кровеносных капилляров миокарда при хронической ИБС: а — агрегация, дегрануляция и адгезия тромбоцитов к эндотелию микрососуда (ув. 12 000); б — интракапиллярная агглютинация эритроцитов, заполнение периваскулярной зоны аморфно-фибриллярными субстанциями, накапливающимися рядом с лентовидными отростками фибробластов (стрелка) (ув. 5000)

ющейся в расширенной перикапиллярной зоне. Ограничение проходимости микрососудов иногда возникает вследствие исходно адаптационного увеличения площади контактирующей с кровью обменной поверхности эндотелиоцитов посредством формирования плазмолеммой многочисленных полиморфных выступов, микроворсин, проявляющих тенденцию к группированию в дистальных отделах капилляров, и увеличения размеров маргинальных складок в области межэндотелиальных стыков (рис. 2.8).

Обусловленная цитоплазматическими экстрюзиями окклюзия капилляров чаще всего наблюдается в их устьях, где обычно располагаются клапаноподобные цитоплазматические выступы и массивные микроворсины. В случае отека все эти структуры из приспособлений, увеличивающих обменную поверхность плазмолеммы или предупреждающих

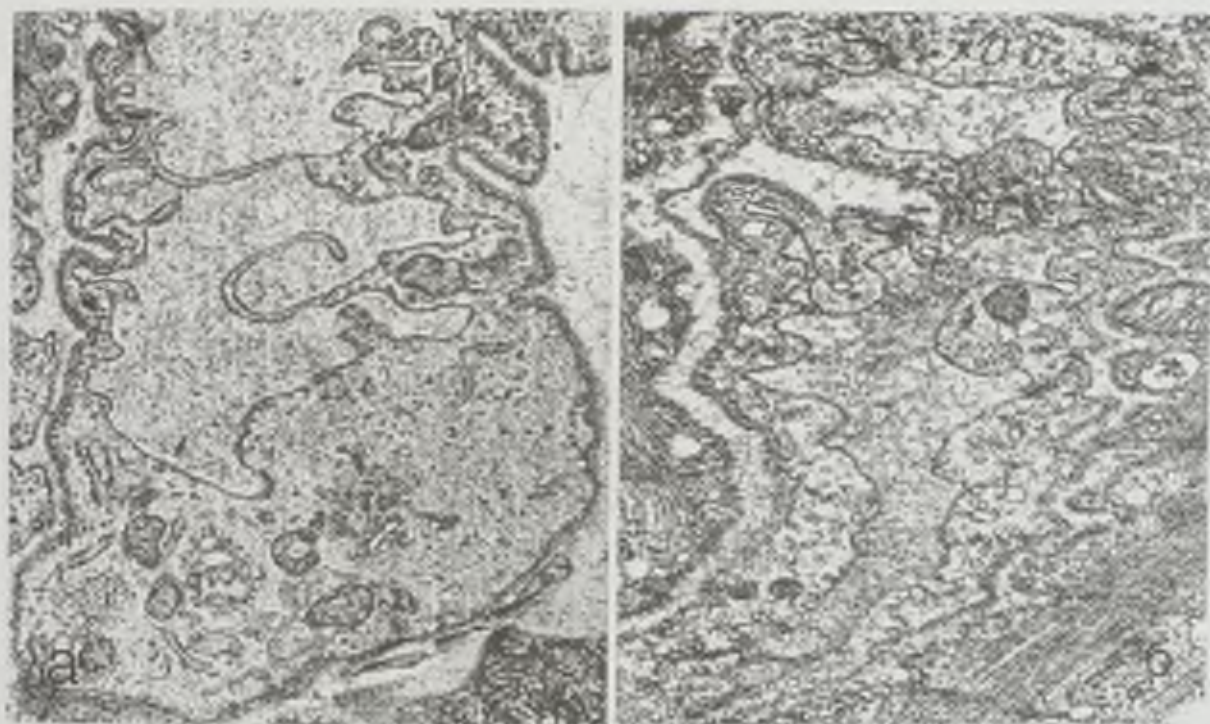


Рис. 2.8. Деформирование люминальной поверхности кровеносных капилляров миокарда полиморфными микроворсинками (а) и выступами плазмолеммы эндотелиоцитов (б) (ув. 8000)

систолическую регургитацию крови из венулярных синусов в тонкостенные трофические микрососуды, трансформируются в дополнительное препятствие для форменных элементов крови (рис. 2.9, 2.10).



Рис. 2.9. Утолщенные эндотелиоциты и клапаноподобный выступ (стрелка) в устье кровеносного капилляра; утолщение и гомогенизация базальной мембраны кровеносного капилляра, перикапиллярный отек (кардиобиопсия; ув. 7500)

Закрытые, не участвующие в транспорте крови капилляры также представлены двумя подгруппами: резервными и патологически измененными. Физиологическое резервирование микрососудов обусловлено умеренным набуханием ядра и цитоплазмы эндотелиоцита либо перемещением и «набуханием» цитоплазматического матрикса с соответствующим изменением формы клетки. Патологическое же ограничение проходимости и выключение капилляров из кровотока чаще всего связано с агрегацией и агглютинацией форменных элементов, их адгезией к эндотелию или с образованием разнообразных цитоплазматических экстррузий (выступов, широко варьирующих по величине, форме и строению), а также экстравазальными нарушениями, такими, как интерстициальный отек, кардиосклероз или деформирование КМЦ.

Цитоплазматические выступы в зависимости от происхождения и структуры могут быть разграничены на дислокационные, гипергидратационные и гиперпластические. Наиболее частые, дислокационные, возникают вследствие перераспределения цитоплазматического матрикса в зоны деструкции элементов цитоскелета. Гипергидратационные выступы — следствие гидропической дистрофии эндотелиоцитов, которая в зависимости от степени выраженности приводит лишь к некоторому увеличению объема клетки и резкому просветлению ее цитоплазматического матрикса, парциальному набуханию со вторичными повреждениями цитоскелета или, реже, к тотальному отеку. В зависи-

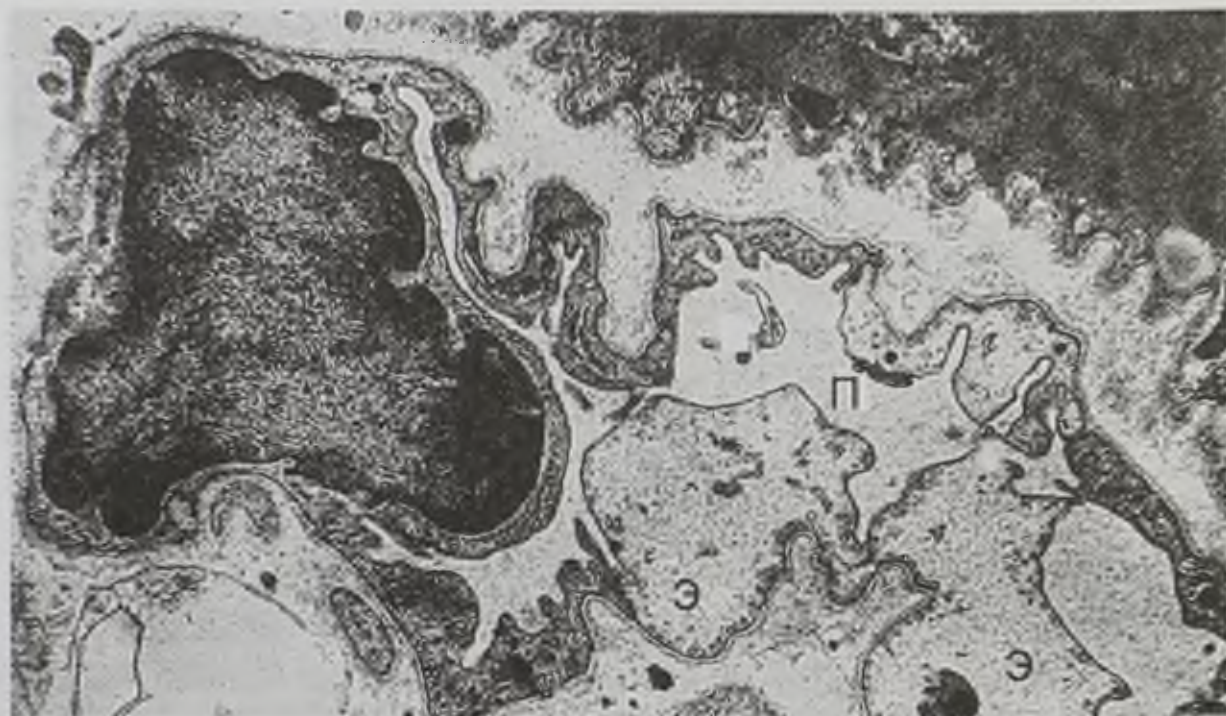


Рис. 2.10. Гидропическая дистрофия эндотелиоцитов (Э) с угнетением микроциркуляции, обтурация просвета (П) кровеносного капилляра отечными клетками

мости от объема гипергидратационные выступы только стенозируют либо полностью перекрывают просвет капилляра (см. рис. 2.10).

При диссоциации базальной мембраны плазмолеммальные экстрезии, возникающие при отеке эндотелиоцитов, могут быть направлены и в перикапиллярную зону, не оказывая существенного влияния на кровоток. Чаще всего изменения объема возникают в эндотелиоцитах капиллярных устьев с просветленной цитоплазмой и утолщенным телом. В физиологических условиях это явление имеет характер локального регуляторного механизма, кооперированного с прекапиллярными сфинктерами, который обеспечивает тонкую координацию капиллярного кровотока и поддержание гомеостаза внутритканевой среды. Осмомеханическая реакция таких специализированных эндотелиоцитов осуществляется с помощью биологически активных факторов или гидратации-дегидратации цитоплазматического матрикса. При этом реализуются кинетические потенции их цитоскелета, что при ИБС становится еще одним фактором нарушения капиллярного кровотока.

Возникновение выступов при перемещении цитоплазмы в зону диссоциации цитоскелета также сопровождается резкими изменениями толщины эндотелиальной клетки (рис. 2.11). Образование гиперпластических выступов отражает повышенную интенсивность внутриклеточной регенерации в значительной части эндотелиоцитов, обусловленную возросшей функциональной нагрузкой в условиях неравномерной тканевой гемоперфузии. Вокруг умеренно набухшего, выполненного эухроматином ядра таких клеток накапливаются пролиферирующие и подвергающиеся гипертрофии митохондрии, гранулы РНП, элементы ЭПР и пластинчатого комплекса, в цитоплазме наблюдается конденсация элементов цитоскелета. В результате обусловленного этим утолщения



Рис. 2.11. Гиперпластический (1) и дислокационный (2) типы утолщения эндотелиоцитов, снижение везикуляции их цитоплазмы (хроническая ИБС; ув. 16 000)

эндотелиальные клетки приобретают определенное сходство с эндотелиоцитами артериального типа. Такая адаптационная «артериализация» эндотелия наиболее выражена в проксимальных отделах капилляров.

Иногда наряду с расширением зоны перикариона в периферических отделах клеток формируются островки гиперплазии, отличающейся друг от друга размерами, формой и соотношением заполняющих их органелл, обычно представленных всем их стереотипным клеточным набором, за исключением ядра. Однако нередко такие атипичные фокусы гиперплазии состоят преимущественно из митохондрий либо элементов ШЭР и пластинчатого комплекса, а также концентрирующихся в этих зонах РНП (см. рис. 2.11).

Интересной, но редкой находкой бывают клетки, в которых распространяющаяся на всю их территорию гиперплазия органелл приводит к утрате ими цитоспецифических особенностей капиллярного эндотелия: зональности строения, уплощенной формы, микропиноцитозной активности. Образуемые ими капилляры имеют щелевидный, иногда «дырчатый» просвет (рис. 2.12). Не исключено, что регенераторная дисплазия эндотелиоцитов связана с новообразованием и ростом отдельных кровеносных капилляров, возможность чего отмечалась и в других исследованиях (Куприянов В.В. и др., 1986).

Помимо деформации эндотелиоцитов проходимость микрососудов ограничивается при отеке интерстиция и периваскулярном склерозе,

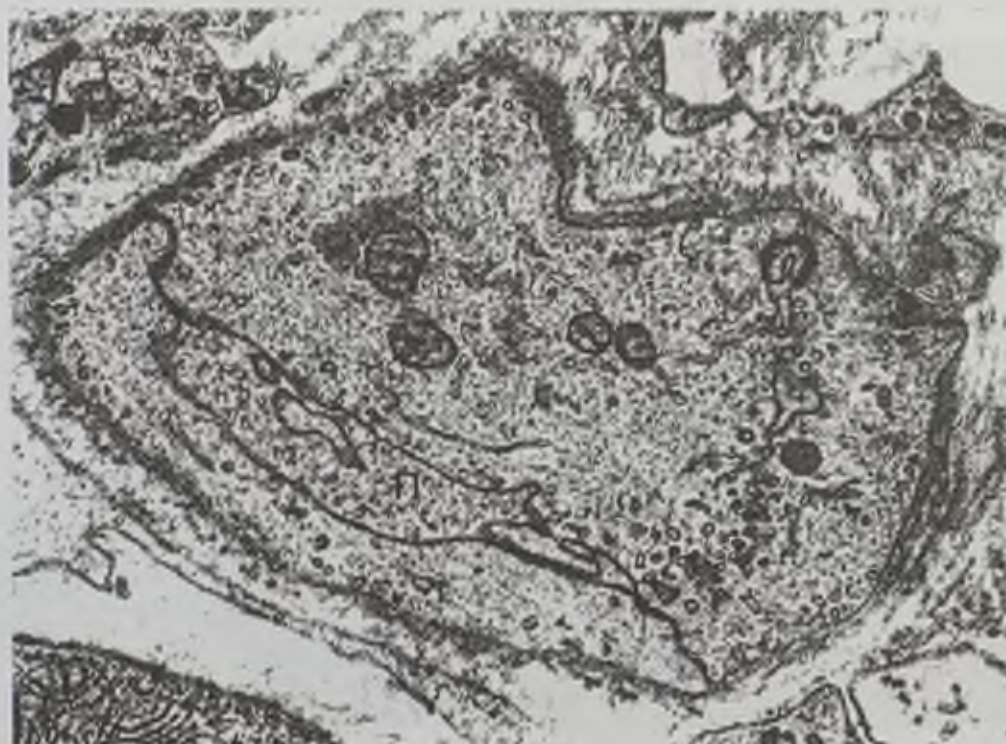


Рис. 2.12. Кровеносный капилляр миокарда с гиперплазией структур эндотелиоцита его стенки (П — просвет) (кардиобиопсия; ув. 17 000)

а также вследствие компрессии микрососудов поврежденными КМЦ. Все эти нарушения потенцируются изменением реологических свойств и суспензионной стабильности крови, характерными для хронической ИБС. В результате даже небольшое препятствие кровотоку способствует агрегации форменных элементов, их адгезии к эндотелию и обтурации микрососудов (рис. 2.13).

Таким образом, лабильное, функционально детерминированное разделение кровеносных капилляров на открытые, плазматические и закрытые часто приобретает патологически фиксированный характер с перераспределением периферического кровотока между ограниченным числом элементов трофического сегмента МГЦР, подвергающихся редукции. При этом развитие хронической ИБС сопровождается явлениями стаза, микротромбоза, освобождением из тромбоцитов биологически активных веществ, поступающих в кровоток и оказывающих воздействие на эндотелий и окружающую ткань, в свою очередь, по принципу «порочного круга» способствуя прогрессированию хронической ИБС.

Независимо от проходимости просветов микрососудов, эндотелиоциты, образующие их стенку, разделяют на «серые», «светлые» и «темные» клетки, количественные соотношения между ними соответствуют порядку упоминания. Диапазон колебания электроннооптической плотности цитоплазмы, в обычных условиях определяющийся функциональным напряжением, изменяется в более широких пределах. Для большинства эндотелиоцитов, представленных «серыми», умеренно электронноплотными клетками, характерны укрупненные митохон-



Рис. 2.13. Компрессия кровеносного капилляра патологически измененными КМЦ (ув. 7000)

дрии с умеренно просветленным матриксом и четко контурирующимися кристами, хорошо развитый гладкий и шероховатый ретикулум, который формирует многочисленные канальцы не только в перикарионе, но иногда и в периферических отделах клетки. В совокупности с высокой концентрацией цитогранул это свидетельствует о значительной активности метаболических и пластических процессов, что, однако, в ряде случаев и приводит к образованию гиперпластических выступов.

Везикуляция цитоплазмы, весьма значительная у «серых» эндотелиальных клеток, снижается по мере обусловленного гидратацией просветления их цитоплазматического матрикса. Прогрессирующий внутриклеточный отек, как отмечалось выше, приводит к деструктивным изменениям цитоскелета с появлением гипергидратационных и дислокационных выступов. Гидропическая дистрофия клетки сопровождается просветлением цитоплазматического матрикса, уменьшением количества цитогранул, деформированием канальцев ЭПР, в мембране которых появляются микродефекты, а некоторые митохондрии вследствие фрагментации и лизиса своей внутренней мембраны трансформируются в практически лишенные крист вакуоли либо подвергаются миелинизации.

Ядра таких клеток набухают, их нуклеолема напряжена и расправлена, кариоплазма резко просветляется, а хроматин конденсируется в грубые глыбки либо «вымывается». Гранулярный компонент ядрышек также подвергается лизису. Наряду с повреждениями органелл гидропическая дистрофия эндотелиоцитов характеризуется угнетением микропиноцитоза и более или менее выраженным активированием лизосомного аппарата с увеличением количества вторичных лизосом и липофагосом. В выраженных случаях изменения, распространяющиеся на весь эндотелиоцит, завершаются гидропическим некрозом, превращая клетку в пузырек, обтурирующий просвет микрососуда (см. рис. 2.10).

Резкому просветлению цитоплазмы эндотелиоцитов способствует также интенсификация микроклазматоза, возникающего как защитная, компенсаторно-приспособительная реакция, направленная на освобождение клетки от денатурированных белков и поврежденных мембранных компонентов, которая приводит к некомпенсированной потере клеточного вещества. О развивающейся при этом пластической недостаточности свидетельствует резкое снижение концентрации рибосом в цитоплазме, опустошение нуклеоплазмы, преобладание в ядрышках фибриллярного компонента над гранулярным. Эти явления сопровождаются деструкцией цитомембран, то есть дистрофическими явлениями с уменьшением массы клеточного тела, а иногда и гибелью клетки (рис. 2.14).

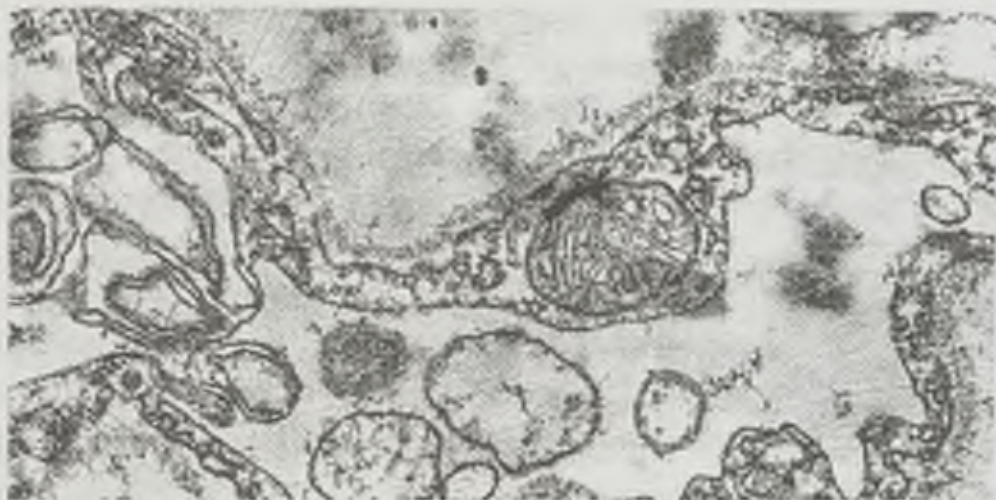


Рис. 2.14. Активирование микроклатоматоза с резким просветлением цитоплазматического матрикса и угнетением микропиноцитоза (кардиобиопсия; ув. 20 000)

Чрезмерному повышению осмиофильных свойств клеток эндотелия способствует накопление в их цитоплазме тонких филаментозных структур полимеризующегося актина, расположенных хаотично либо формирующих рыхлые пучки в перикарионе и под плазмолеммой, заполнение цитоплазмы гомогенными осмиофильными субстанциями, а также явления дегидратации цито- и кариоплазмы. Пикноморфная трансформация эндотелиоцитов характеризуется уменьшением объема и уплотнением цитоплазмы. Прогрессирующее «обезвоживание» эндотелиальной клетки, как и просветление ее цитоплазматического матрикса, сопровождается деструктивными изменениями органелл, в обоих случаях завершающаяся их деструкцией, гибелью и десквамацией клетки (рис. 2.15).

В результате ГГБ миокарда подвергается существенным изменениям. В основной массе эндотелиальных клеток кровеносных капилля-

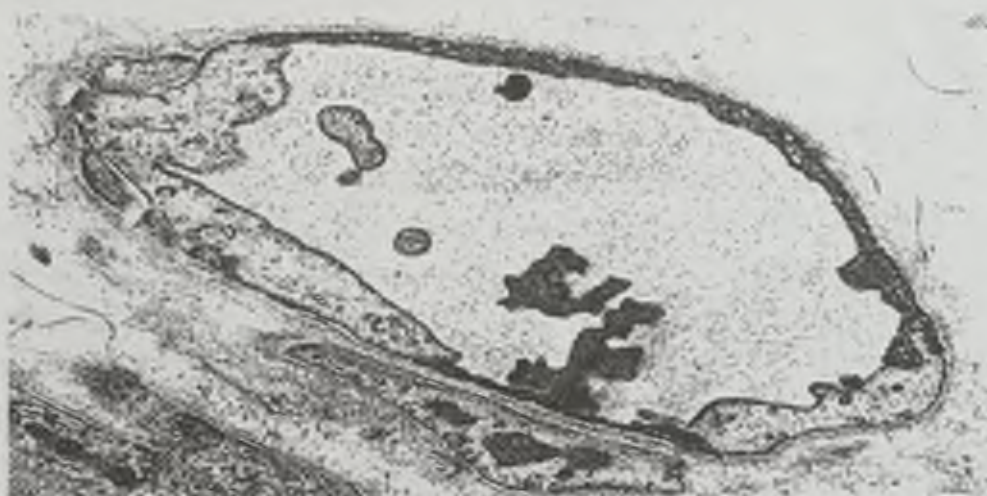


Рис. 2.15. Выраженное отличие эндотелиальных клеток кровеносного капилляра миокарда по объему и электроннооптической плотности цитоплазматического матрикса при хронической ИБС (ув. 7500)

ров, питающих КМЦ, наблюдается чередование умеренно везикулованных зон с участками, практически лишенными МПВ, и, реже, со скоплениями везикул, свободно взвешенных в цитоплазме. Во многих эндотелиоцитах МПВ выстраиваются вдоль наружной или внутренней поверхности плазматической мембраны либо преимущественно скапливаются в цитоплазме, отмечается их значительный разброс по величине, появляются вакуоли (рис. 2.16).

Общая тенденция к снижению степени везикуляции цитоплазмы эндотелиоцитов сочетается с ростом ассоциативной способности МПВ. Это способствует образованию диафрагмированных и свободных трансэндотелиальных канальцев, продолжительность существования которых, очевидно, определяется устойчивостью везикулярных ассоциаций. Формирование подобных коммуникаций облегчается при уменьшении толщины эндотелиальной клетки. Изменения пикнотического типа сопровождается относительным ростом концентрации МПВ в цитоплазме за счет их более компактного расположения, однако при отсутствии признаков их формирования или опорожнения, свидетельствующем об угнетении микропиноцитоза.

Уменьшение толщины эндотелиоцитов в большинстве случаев, по-видимому, имеет адаптационный характер и обусловлено возрастающей ролью диффузионных процессов в общем балансе трансэндотелиального транспорта при угнетении активного везикулярного массопереноса. Истончения микрососудов стенки отличаются полиморфизмом. Вместе



Рис. 2.16. Неравномерное распределение микропиноцитозных везикул в умеренно просветленной цитоплазме эндотелиоцита кровеносного капилляра миокарда (ув. 9500)

с цитоплазматическими выступами они существенно усложняют контуры просветов капилляров. При этом систематически отмечаются щелевидные втяжения внутренней или наружной плазматической мембраны, неравномерное чередование относительно мало измененных участков капиллярной стенки с отечными или гипертрофированными, сегментарные истончения иногда до диаметра МПВ среднего объема, занимающие большую часть периметра капилляра (см. рис. 2.15). Уменьшение толщины эндотелиоцитов сокращает путь миграции МПВ между люминальной и наружной плазматическими мембранами клетки, облегчает активный транспорт веществ и трансэндотелиальную диффузию. Иногда в истонченном участке эндотелиальной клетки на фоне лизиса микрофиламентов обнаруживаются фенестры, не характерные для миокарда левого желудочка сердца (рис. 2.17).



Рис. 2.17. Фенестроподобные фигуры в стенке кровеносного капилляра (стрелки), цитоплазматический отек эндотелиоцитов, угнетение микропиноцитоза (ув. 12 000)

Наши наблюдения свидетельствуют о двух возможных механизмах их формирования: вследствие истончения тела эндотелиоцита, завершающегося слиянием люминального и базального листков плазмолеммы, либо при разрыве мембранной оболочки МПВ и более крупных вакуолей, соприкасающихся одновременно с внутренней и наружной поверхностями клетки. Не исключено, что второй вариант фенестрообразования соответствует одному из этапов существования свободных трансэндотелиальных каналцев. Встречаясь, как и фенестры, и в артериальном, и в венозном сегментах капилляров, они являются весьма демонстративным проявлением приспособительной реакции ГГБ, направленной на компенсацию ингибирования везикулярного механизма трансэндотелиального массопереноса. Истончение эндотелия микро-

сосудов не всегда определяется процессами адаптации. В ряде случаев это происходит вследствие уменьшения объема клетки при активном микроплазматозе в условиях комплексного воздействия циркуляторной гипоксии, общих и местных гуморальных факторов, характерных для хронической ИБС, либо при пикноморфной трансформации поврежденного эндотелиоцита.

Изменения микровезикулярного транспорта и трансэндотелиальной диффузии сочетаются с перестройкой процессов ультрафильтрации жидкости по щелям межэндотелиальных стыков. Модификация межклеточных контактов капиллярной стенки неоднозначна. Межэндотелиальная щель у значительной части из них заполнена гомогенными, резкоосмиофильными субстанциями, контраст пятен облитерации значительно повышается, иногда наблюдается их трансформирование в зоны окклюзии (см. рис. 2.16). Другой характерный вариант модификации межэндотелиальных стыков связан с их дестабилизацией, в различной степени повышающей проницаемость микрососудистой стенки. В развитии этого процесса можно обозначить три этапа. Вначале отмечается диссоциация электроннооптически плотного вещества пятен облитерации, соответствующие этой зоне участки плазмолеммы приобретают четкие контуры и межклеточная щель хорошо прослеживается во всей плоскости ультратонкого среза. Затем начинается ее расширение, не всегда равномерное в различных участках межклеточного контакта. Процесс завершается деструкцией гликокаликса, заполняющего щель, которая трансформируется в свободный канал, не всегда прикрытый базальной мембраной (рис. 2.18).

Таким образом, вначале усиление ультрафильтрации определяется повышением проницаемости межэндотелиальных стыков и состоянием полианионного фильтра, образуемого ГАГ гликокаликса, выполняющего межэндотелиальную щель. Однако ее дальнейшая дилатация приводит к разрушению этого макромолекулярного фильтра и несостоятельности механизма, направленного на компенсацию ингибирования микропиноцитоза. Такая декомпенсация не только функционально сближает данный транспортный процесс с неселективной, зависящей от гемотканевого градиента давления, ультрафильтрацией по недиафрагмированным микровезикулярным каналцам, но и превращает в локусы утечки, провоцируя плазмо- и микрогеморрагии.

Нарушению проницаемости ГГБ способствуют полиморфные изменения базальной мембраны микрососудов. В одних случаях наблюдается ее гомогенизация, «размывание» и расширение, сочетающееся с наплавлением на нее рыхлого слабоосмиофильного материала со стороны

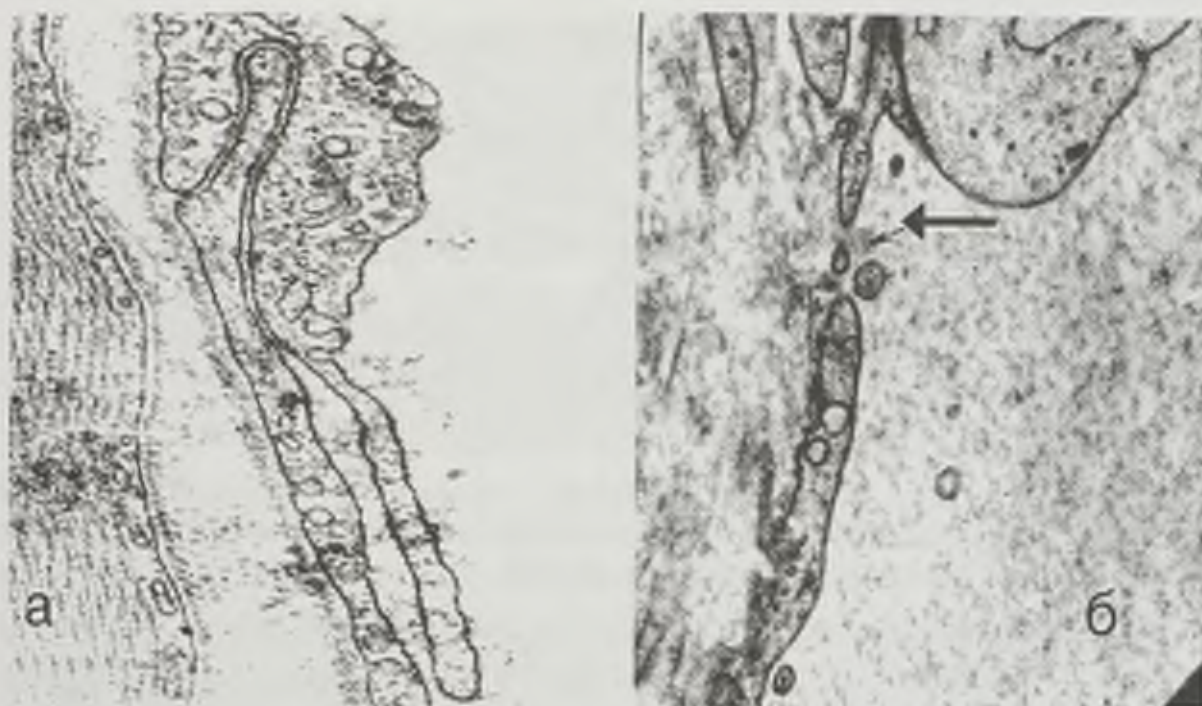


Рис. 2.18. Нарушение функции эндотелиального компонента гистогематического барьера миокарда: а — повышение проницаемости межэндотелиального стыка кровеносного капилляра; б — локус утечки в стенке кровеносного микрососуда миокарда левого желудочка (стрелка) (кардиобиопсия; ув. 26 000)

перикапиллярной зоны. Нередко разрыхление гомогенизированной базальной мембраны приводит к рассеиванию ее вещества, вплоть до очаговой диссоциации и обнажения базальной поверхности эндотелиальной клетки. В других случаях базальная мембрана кровеносного капилляра, напротив, уплотняется, ее осмиофильные свойства заметно возрастают при незначительных изменениях толщины.

Эти изменения сопровождаются широкими колебаниями концентрации свободных анионных групп сиаловых кислот и ГАГ, структурированных в комплексе с коллагеном IV типа и определяющих проницаемость внешнего макромолекулярного фильтра капиллярной стенки. Интенсивность ферризол-позитивной реакции снижается при уплотнении базальной мембраны, указывая на блокирование этих некомпенсированных отрицательных зарядов. Напротив, умеренное разрыхление сопровождается освобождением реакционноспособных групп полианионов и повышением ее порозности (рис. 2.19). Иногда базальная мембрана расщепляется на несколько вторичных листков, разделенных светлыми промежутками, которые, сливаясь в одном секторе, разъединяются в другом, но уже на иное число слоев, что может свидетельствовать о повторной замене десквамированных клеток при регенерации эндотелиального монослоя.



Рис. 2.19. Перестройка базальной мембраны (стрелка) кровеносного капилляра миокарда; некомпенсированные отрицательные заряды ГАГ и сиаловых кислот (кардиобиопсия; тест с ферризолеом; ув. 40 000)

Реакция перицитов менее демонстративна по сравнению с изменениями, происходящими в клетках эндотелия. Обычно наблюдается умеренное просветление их цитоплазматического матрикса, в цитоплазме большинства перицитов встречаются многочисленные рибосомы, укрупненные митохондрии, элементы ЭПР и пластинчатого комплекса, активированного лизосомного аппарата, что указывает на повышение интенсивности внутриклеточного метаболизма и пластических процессов, приводящее к их гипертрофии. Вместе с тем некоторые перициты подвергаются деструкции с выраженными в различной степени повреждениями органелл, миелинизацией митохондрий, скоплением остаточных тел.

В проксимальных отделах капилляров подвергшиеся гипертрофии перициты иногда охватывают почти весь периметр микрососуда. Отмечающееся при этом накопление в их цитоплазме нитчатых структур сообщает им некоторое сходство с ГМК. Наряду с этим иногда можно наблюдать расширение щели, разделяющей эндотелий и перицит, и диссоциацию листка базальной мембраны, отделяющего его от перикапиллярного пространства. Вполне вероятно, что эти изменения соответствуют различным фазам мобилизации перицитов, обособляющихся от микрососудистой стенки в процессе их активирования и дальнейшей трансформации в миофибробласты.

Перикапиллярная зона обычно расширена отечной жидкостью и содержит взвешенные в ней рыхлые аморфные и микрофибриллярные массы, наслаивающиеся на базальную мембрану микрососудов и КМЦ, разрозненные, дезориентированные коллагеновые волокна, их пучки, мембранные комплексы и длинные уплощенные отростки фибробластов, что еще более дезорганизует гемотканевый обмен при прогрессировании хронической ИБС.

2.3. ВЕНУЛЯРНОЕ ЗВЕНО МИОКАРДА

Согласно современным представлениям, функции веноулярного сегмента сосудистой системы сердца не ограничиваются депонированием и отведением крови, поступающей через МГЦР из резистивных сосудов. Наряду с этим посткапилляры и вены кордиона участвуют в регуляции нутритивного кровотока и интермедиарного обмена, осуществляют трофику и дренаж ткани. Изменения, развивающиеся в этом звене сосудистой системы при хронической ИБС, приводят к нарушению всех его функций.

Наиболее существенное влияние на отток крови из МГЦР миокарда оказывает периваскулярный склероз. В зависимости от выраженности изменений новообразованные волокна коллагена располагаются эксцентрично либо окружают микрососуды по всему периметру, что вначале повышает ригидность их стенок, а затем ограничивает проходимость просветов. Стенка сосудов иммобилизуется и подвергается деформации, образуя в некоторых случаях крупные фиксированные складки, глубоко вдающиеся в просветы. Эти изменения ограничивают емкость веноулярных синусов и уменьшают эластичность их стенки (рис. 2.20).



Рис. 2.20. Деформация стенки веноулярного синуса в результате периваскулярного склероза при хронической ИБС (ув. 9000)

В результате нарушается способность дистального отдела МГЦР эффективно регулировать тканевый кровоток и сглаживать колебания внутрисосудистого давления, обусловленные сокращением и расслаблением миокарда, посредством депонирования и эвакуации венозной крови. Кроме того, ригидность сосудистой стенки, обусловленная периваскулярным склерозом, затрудняет опорожнение веноулярных синусов, что влечет ретенцию насыщенной метаболическими шлаками венозной крови, агрегацию ее клеток и микротромбоз с секвестирова-

нием внутрисосудистого пространства. Таким образом, естественное замедление кровотока в дистальных отделах МГЦР и возрастающее вместе с их дренажной функцией влияние местных гуморальных факторов, способствуют агрегации форменных элементов крови, более выраженной здесь, чем в других микрососудах (рис. 2.21).



Рис. 2.21. Агрегация отличающихся электроннооптической плотностью эритроцитов в венулярном синусе миокарда при хронической ИБС (ув. 3000)

Широкие и уплощенные эндотелиоциты, основной структурный элемент стенки посткапилляров и венул, подвергаются изменениям, которые в целом весьма близки описанным в капиллярах. Под влиянием общих и местных гуморальных факторов, а также механических воздействий, связанных с нарушениями регионального кровотока и сердечной деятельностью, в широких и уплощенных эндотелиоцитах венулярного отдела МГЦР развивается комплекс адаптационных и патологических процессов, существенно изменяющих их ультраструктуру.

Клетки венулярного эндотелия активно формируют полиморфные микроворсины и выступы, расположенные преимущественно на их люминальной поверхности. Экструзии заметно увеличивают поверхность плазмолеммы и ее контакт с кровью, что, однако, практически не ограничивает кровоток в связи с возросшей по сравнению с капиллярами шириной просветов. Только иногда массивные выступы, включающие ядро и перикарион эндотелиоцитов, расположенных в устьях посткапилляров, несколько сужающихся перед впадением в венулярные синусы, в случае отека становятся заметным препятствием для кровотока.

Наряду с усложнением рельефа плазмолеммы эндотелиоцитов отмечаются колебания электроннооптической плотности их цитоплазматического матрикса. Некоторые клетки подвергаются гипергидратации

либо пикнотическим изменениям, которые сопровождаются деструкцией цитомембран, что иногда приводит к гибели и десквамации таких эндотелиоцитов. В то же время во многих из них преобладают пластические процессы, вплоть до формирования гиперпластических выступов. Характерно повышение секреторной активности эндотелиоцитов, более заметное в дистальных отделах МГЦР. В числе гуморальных факторов, освобождаемых ими в интерстиций и кровотоков, присутствуют компоненты системы регуляции гемостаза, о чем могут свидетельствовать скопления телец Вейбеля–Паладе в цитоплазме эндотелиальных клеток (рис. 2.22).



Рис. 2.22. Скопление осмиофильных телец Вейбеля–Паладе в цитоплазме эндотелиальной клетки кровеносного посткапилляра (ув. 6000)

Относительно низкий уровень везикуляции веноулярного эндотелия сочетается с неравномерным распределением и полиморфизмом МПВ. В клетках часто встречаются более крупные вакуоли, служащие центрами ассоциирования МПВ с образованием мультивезикулярных фигур. Легко объединяясь в поливезикулярные комплексы, МПВ формируют диафрагмированные и свободные трансэндотелиальные каналы. Проницаемость сосудистой стенки повышается также вследствие лабильности межэндотелиальных стыков, имеющих более простое строение, чем в проксимальнее расположенных капиллярах.

Нарушение реологических свойств крови и периваскулярный склероз усугубляют неравномерное распределение крови в МГЦР кордиона. Это часто приводит к растяжению и истончению стенки гиперемизированных веноулярных синусов, способствуя альтеративным изменениям эндотелиоцитов и дилатации межклеточных щелей, что потенцирует нарушения проницаемости сосудистой стенки вплоть до образования локусов утечки и периваскулярного отека. Дисфункцию веноулярного сегмента МГЦР можно рассматривать как обязательное звено в общем комплексе микроциркуляторных нарушений при хронической ИБС.

Разнонаправленные изменения сосудов, обеспечивающих кровенаполнение МГЦР и ограничение оттока крови от питаемой ткани вследствие перестройки посткапилляров и венул, усугубляют неадекватность транспортно-трофического обеспечения функции миокарда непосредственно на уровне составляющих его кордионов. В результате как в бассейне стенозированной магистральной артерии сердца, так и вне его при хроническом течении ИБС формируются относительно стабильные микрзоны дополнительной ишемизации или венозной гиперемии, что придает перестройке миокарда отчетливую микрорегиональную мозаичность (рис. 2.23, см. цв. вклейку).

2.4. РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Стереотипный «набор» всех описанных выше изменений закономерно присутствует во всех регионах миокарда левого желудочка, то есть нарушения микроциркуляции в сердечной мышце имеют при хронической ИБС «тотальный» характер, но с определенными особенностями в зависимости от интенсивности коронарной гемоперфузии. В ишемизированном миокарде левого желудочка эти явления отличаются более выраженной неравномерностью, чем в его гиперфункционирующих регионах, обеспечивающих насосную функцию сердца в режиме компенсаторного напряжения.

Не вызывает сомнений, что ограничение объема крови, доставляемой в мышечную ткань магистральными сосудами сердца до уровня, за которым следуют гипокинетические явления, связано не только с атеросклеротическим стенозированием этих сосудов, но и с дисфункцией региональных звеньев сосудистой системы. На полутонких срезах видно, что повсеместно отмечаемый диффузный и мелкоочаговый кардиосклероз наиболее заметен в зонах гипокинезии ишемизированного миокарда. Это во многом обусловлено более глубокой перестройкой интрамуральных сосудов различного калибра и более интенсивным воздействием на сосудистую стенку местных нейрогуморальных факторов. Гемотранспортная функция истоков венозной системы сердца — дистальных отделов МГЦР, венулярных синусов и принимающих оттекающую по ним кровь интрамуральных вен в зонах гипоперфузии и дискинезии ишемизированного миокарда также нарушается чаще, чем вне бассейна стенозированной коронарной артерии.

Общие и региональные расстройства гемодинамики, долговременное воздействие общих метаболических нарушений, нейрогуморальных факторов местного происхождения и продуктов тканевого дисметаболизма, образующихся в условиях циркуляторной гипоксии, приводят к функциональной дискоординации МГЦР: подчеркнута неравномерному кровенаполнению и редуцированию его трофического сегмента. По различным данным, суммарное количество кровеносных капилляров в здоровой сердечной мышце составляет 3500 на 1 мм². Согласно проведенному нами количественному анализу, при хронической ИБС вне бассейна стенозированной магистральной артерии, в перфузируемом и активно работающем миокарде, количество кровеносных капилляров снижается до 2727 или до 78%, тогда как в зоне гипогемоперфузии — почти до 1850, то есть на 47% по сравнению с условной среднестатистической нормой (рис. 2.24).

Результаты этого анализа позволяют судить о критическом уровне микровакуляризации миокарда, необходимом для реализации его сократительной функции, который приближается к 40–45% открытых кровеносных капилляров от всего их количества в физиологических условиях. Именно такое количество открытых, перфузируемых цельной кровью микрососудов обнаруживается вне зоны хронической ишемизации миокарда, тогда как «обездвиженный» этим, гибернированный миокард питает в 2 раза меньшее количество кровеносных капилляров, то есть не более 19–20% от их числа в здоровом сердце (табл. 2.1, 2.2).

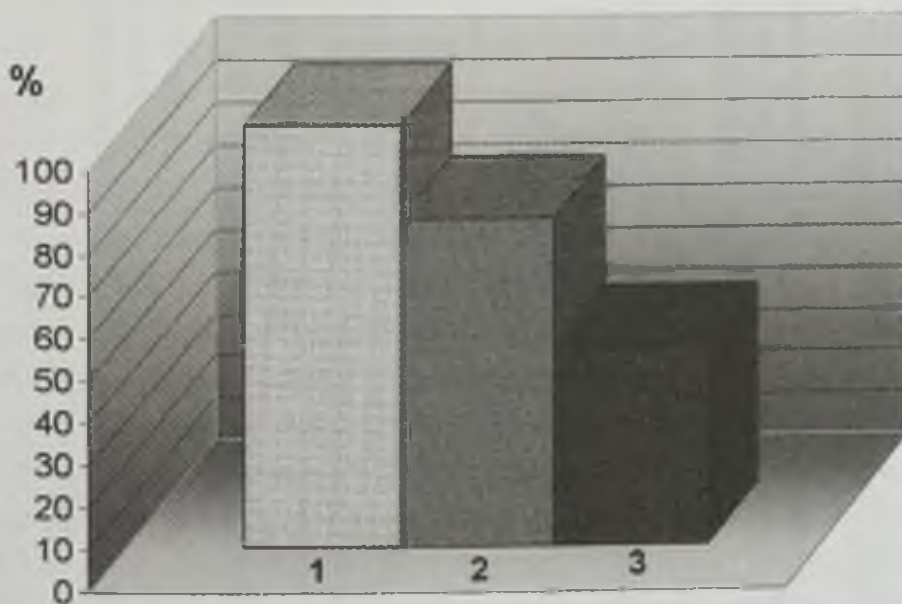


Рис. 2.24. Степень «капилляризации» различных по кровоснабжению зон миокарда при хронической ИБС: 1 — среднестатистическая норма; 2 — внеишемическая зона; 3 — зона хронической ишемии миокарда

Таблица 2.1. Количественные показатели проходимости просветов кровеносных капилляров миокарда вне зоны его ишемии, %

Закрытые кровеносные капилляры						Плазматические капилляры		открытые капилляры
интравазальные факторы		интрамуральные факторы		экстравазальная компрессия		обычные	патологически измененные	
агрегация форменных элементов крови	адгезия форменных элементов крови к эндотелию	отек эндотелия	гиперпластические утолщения эндотелиоцитов	отек и склероз интерстиция	компрессия поврежденными КМЦ			
1,8±0,1	1,0±0,1	3,5±0,2	4,9±0,3	14,7±0,5	3,9±0,2	6,3±0,2	9,7±0,3	
2,8±0,1		8,4±0,2		18,6±0,4				
31,5±1,5						16,0±0,3		52,4±2,5 резервные 1,7±0,1

Таблица 2.2. Количественные показатели проходимости просветов кровеносных капилляров миокарда в бассейне стенозированной магистральной артерии сердца, %

Закрытые кровеносные капилляры						Плазматические капилляры		открытые капилляры
интравазальные факторы		интрамуральные факторы		экстравазальная компрессия		обычные	патологически измененные	
агрегация форменных элементов крови	адгезия форменных элементов крови к эндотелию	отек эндотелия	гиперпластические утолщения эндотелиоцитов	отек и склероз интерстиция	компрессия поврежденными КМЦ			
3,5±0,2	2,9±0,1	6,7±0,3	12,2±0,4	16,0±0,5	8,3±0,3	3,2±0,1	10,1±0,4	
6,4±0,2		18,9±0,5		24,3±0,6				
49,6±1,8						13,3±0,5		35,7±1,5 в резервные 1,2±0,1

Таким образом, при хронической ИБС ограничение кровоснабжения миокарда не только определяется тяжестью атеросклеротического поражения магистральной артерии сердца, но и зависит от состояния тканевой гемоперфузии, что обосновывает патогенетически значимую роль редукции трофического звена МГЦР в снижении коронарного резерва при этой патологии.

Полученные при исследовании кардиобиоптатов данные свидетельствуют о тотальной морфофункциональной перестройке СМЦ миокарда и о глубоких качественных отличиях условий кислородно-трофического обеспечения функции его неодинаково кровоснабжаемых зон. Как и в норме, кровеносные капилляры ишемизированной и внеишемической зон миокарда по своей гемотранспортной функции дифференцируются на «открытые», «закрытые» и «плазматические», но уже на патологической основе, независимо от метаболических потребностей питаемых тканевых структур и состояния внутритканевой среды миокарда. Согласно данным морфометрического анализа трофического сегмента МГЦР, количество «открытых», проходимых для форменных элементов крови микрососудов в сокращающемся и в гипокинетическом миокарде левого желудочка составляет соответственно 53 и 36%, количество перфузируемых только плазмой — 16 и 13%, а «закрытых» — 31 и 51% от общего количества микрососудов, присутствующих в каждой из этих зон больного сердца (см. табл. 2.1, 2.2).

Резкое сокращение доли открытых кровеносных капилляров миокарда при хронической ИБС неизбежно приводит к нарушению проточного принципа кровоснабжения мышечных волокон (см. главу 1), поддерживающего сходные условия трофики и изоморфное микроокружение для всех вентрикулярных КМЦ, а кровь, доставляемая в ткань, распределяется между ограниченным числом питающих ее микрососудов. Наиболее заметно особенности перестройки МГЦР в неравноценно кровоснабжаемых участках миокарда прослеживаются при сравнительном анализе подгруппы закрытых кровеносных капилляров. В зоне его гипо- и акинезии, возникшей вследствие долговременной гипоперфузии стенозированной передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, количество закрытых кровеносных капилляров превосходит сумму открытых и плазматических, тогда как вне этого участка миокарда доминируют открытые микрососуды, причем количество «резервных» капилляров, функционально ориентированных на реабсорбцию избытка интерстициальной жидкости, минимально и одинаково во всех регионах левого желудочка.

Непосредственные причины выключения кровеносных капилляров из кровотока стереотипны, но представлены в различных соотношениях, что существенно влияет на результаты перестройки трофического отдела МГЦР ишемизированной и внеишемической зон левого желудочка. Так, в первой преобладают негативные эффекты интравазальных и интрамуральных факторов, заключающиеся в явлениях сладж-синдрома и деформации люминальной поверхности эндотелия полиморфными цитоплазматическими экструзиями и выступами различного объема. В результате блокируется проходимость просветов практически такого же количества капилляров, что и при таких экстравазальных нарушениях, как компрессия сосудов при периваскулярном отеке, склерозе, пересокращении или отеке КМЦ. В сокращающейся же сердечной мышце доминируют именно эти экстравазальные факторы, оттесняя все другие на второй план. Такие особенности могут рассматриваться как одно из характерных проявлений качественно различного уровня транспортно-трофического обеспечения функции миокарда и, соответственно, метаболических сдвигов в его по-разному кровоснабжаемых регионах.

Агрегация и агглютинация форменных элементов крови и их адгезия к эндотелиоцитам в бассейне стенозированной коронарной артерии наблюдается чаще, чем вне его, что может быть связано с более выраженной микрорегиональной дискоординацией интрамиокардиального кровотока и более глубокими метаболическими сдвигами в сократительном миокарде, в свою очередь создающими предпосылки для реологических нарушений вплоть до микротромбозов дистальных отделов МГЦР.

По количеству «плазматических» кровеносных капилляров различия между гиперфункционирующим и гипокинетическим из-за хронической ишемии миокардом сравнительно невелики — не более 3%. В каждом из этих регионов левого желудочка частичное ограничение проходимости просветов микрососудов обусловлено главным образом такими же, но несколько менее выраженными патологическими факторами, что и при полной блокаде микрососудов. В результате в каждой из этих зон миокарда снижается пропускная способность около 10% микрососудов, а трехпроцентная разница по суммарному их количеству обусловлена большим присутствием вне бассейна стенозированной передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии «плазматических» кровеносных капилляров.

Редуцирование трофического отдела МГЦР как конечный эффект перманентного присутствия полиморфного комплекса интра-, периваскулярных и интрамуральных факторов ограничения гемотранспорт-

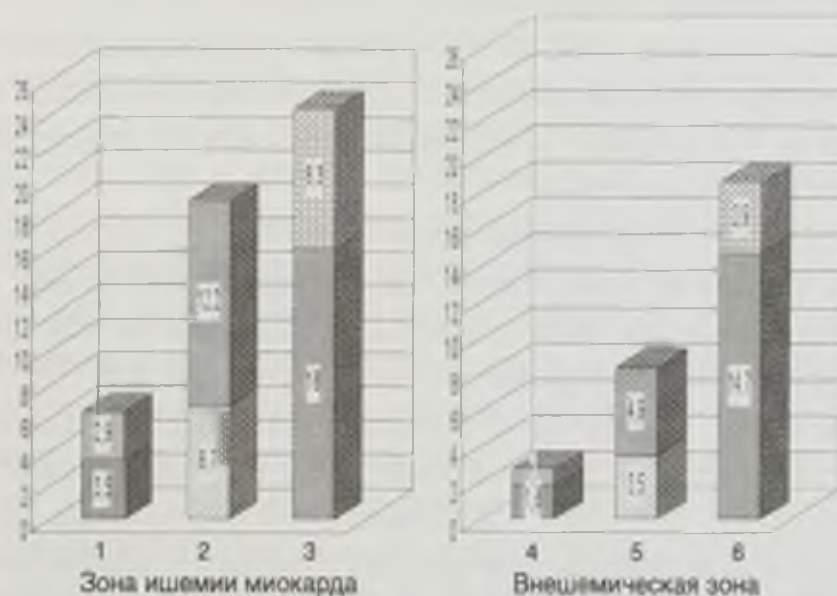


Рис. 2.25. Количественные показатели проходимости просветов кровеносных капилляров ишемизированной и внеишемической зон миокарда при хронической ИБС, %: 1 — агрегация форменных элементов крови; 2 — адгезия форменных элементов крови к эндотелию; 3 — отек эндотелиоцитов; 4 — гиперпластические утолщения эндотелиоцитов; 5 — отек и склероз интерстиция; 6 — компрессия поврежденными КМЦ

ной функции питающих миокард кровеносных капилляров неизбежно сопряжено с ускоренным транспортом крови по сниженному количеству открытых микрососудов. Такое «капиллярное шунтирование» крови ухудшает условия гемотканевого обмена, причём гемодинамическая нагрузка на стенку «гиперфункционирующих» элементов утрачивающего функциональную лабильность МГЦР возрастает по мере прогрессирования патологического процесса. В совокупности с обусловленными циркуляторной гипоксией качественными изменениями внутритканевой среды это оказывает на эндотелий микрососудов разнонаправленное воздействие.

Ускоренный износ, травмирование и гуморально-метаболические факторы вызывают дистрофические изменения и повреждения одних эндотелиоцитов, в то же время стимулируя адаптационные сдвиги и компенсаторно-приспособительную перестройку других клеток эндотелиального монослоя микрососудистого русла, которая включает как скоропреходящие, обратимые, так и постепенно формирующиеся трудно обратимые и необратимые изменения, сообщающие ему выраженный морфофункциональный полиморфизм. При этом реализуется весь спектр описанных выше явлений: локальные и сегментарные истончения клеточного тела, формирование крупных полиморфных микроворсин и свободно свисающих в микрососудистый просвет

маргинальных складок, образование усложняющих рельеф и увеличивающих площадь клеточной поверхности плазмолеммальных экстрезий, заполненных просветленным цитоплазматическим матриксом, парциальный и тотальный отек эндотелиоцитов, дислокационные и гиперпластические выступы.

Как показывают результаты количественного анализа, эндотелий кровеносных микрососудов в зоне гипоперфузии, ишемии и акинезии миокарда в большей степени подвержен гидропической дистрофии с более тяжелыми для гемотранспортной функции МГЦР последствиями: блокирование капилляров отекающими эндотелиальными клетками отмечается почти в два раза чаще, чем в лучше кровоснабжаемом миокарде (см. табл. 2.1, 2.2). Сходные количественные соотношения прослеживаются и в отношении других факторов ограничения нутритивного кровотока, в том числе гиперпластических выступов, которые формируются на основе активирования регенераторных механизмов клеток эндотелия, адаптирующихся к функционированию в условиях тканевого дисметаболизма и нейрогуморальных сдвигов, обусловленных хронической ИБС. Более интенсивное воздействие всех этих факторов при ишемическом гибернировании миокарда приводит к тому, что моно- и полиморфные по составу пролиферирующих оргanelл гиперпластические утолщения, возникающие как в перикарионе, так и в периферических зонах эндотелиоцитов, становятся причиной выключения капилляров из кровотока в гипоперфузируемых регионах миокарда в 2,5 раза чаще, чем в адекватнее кровоснабжаемой сердечной мышце, сохраняющей сократительную функцию (см. табл. 2.1, 2.2).

Экстравазальные факторы патологического ограничения тканевого кровотока при хронической ИБС качественно идентичны во всех регионах левого желудочка, однако при их сопоставительном количественном анализе в кардиобиоптатах, полученных из бассейна стенозированной артериальной магистрали сердца и взятых вне его, также прослеживаются достоверные отличия. Так, в гибернированном миокарде компрессия микрососудов при пересокращении или отеке поврежденных КМЦ (см. рис. 2.13) отмечается в два раза чаще, чем вне гипокинетической зоны сердечной мышцы. В то же время стенозирование капилляров вследствие деформации их стенки при отеке интерстиция и прогрессирующем кардиосклерозе наблюдается примерно с одинаковой частотой. Однако и здесь выявляются существенные качественные особенности, обусловленные большей выраженностью явлений перичеллюлярной и периваскулярной фибротизации при хронической ишемизации миокарда: ограничение проходимости микрососудов, об-

условленное периваскулярным склерозом, имеет более устойчивый характер, чем при гидратации интерстиция.

Гетерогенные факторы ограничения проходимости кровеносных микрососудов миокарда при хронической ИБС отличаются не только морфологически, но и своей стабильностью. Это важный критерий особенностей патологической перестройки периферического звена сосудистой системы сердца, которое непосредственно обеспечивает трофику его рабочих клеток. В зависимости от этого они могут быть условно разграничены на обратимые (явления сладж-синдрома, гидропической дистрофии эндотелиоцитов или интерстициального отека), относительно стабильные (гиперпластические выступы эндотелия) и практически необратимые, например, кардиосклероз. Преобладание длительно формирующихся и, соответственно, более стабильных нарушений микрогемодинамики при хронической ишемизации миокарда по сравнению с его внеишемической зоной свидетельствует не только о количественных, но и о качественных отличиях нарушения транспортно-трофического обеспечения функции миокарда не только на органном, но и на микрорегиональном уровнях.

Устранение механических препятствий для кровотока в магистральной артерии сердца посредством интралюминальной ангиопластики либо аорто-коронарного шунтирования в комплексе с медикаментозным воздействием на метаболические факторы атерогенеза, и прежде всего оптимизация липидного обмена, качественно изменяют патологическую ситуацию. Однако радикальное улучшение функции сердца невозможно без восстановления периферического кровотока до минимально необходимого уровня, что, как показывает клиническая практика, в зоне хронической гипогемоперфузии сердечной мышцы происходит не одномоментно (Vogger M. et al., 1993; Аляви А.Л. и др., 2002). Очевидно, в начальной фазе послеоперационного периода ликвидируются наиболее лабильные ограничения нутритивного кровотока, тогда как более глубокие изменения сосудистой стенки, например гиперпластические утолщения эндотелиоцитов, нивелируются постепенно, что, по-видимому, является одной из причин отсроченного возобновления контрактильной функции гибернированного миокарда после эффективного оперативного вмешательства. При этом улучшение кровотока по заблокированным ранее микрососудам способствует частичному восстановлению органоспецифической схемы кровоснабжения вентрикулярных КМЦ, интерстициальной ультрациркуляции и гомеостаза внутритканевой среды миокарда и тем самым созданию необходимых условий для оптимизации его сократительной способности.

2.4. ЛИМФАТИЧЕСКОЕ РУСЛО МИОКАРДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Исследования морфологии ЛРС при хронической ИБС весьма немногочисленны и в подавляющем большинстве проведены на секционном материале. Основные данные получены при стереоангиоскопическом изучении субэпикардального отдела ЛРС на плоскостных макро-микроскопических препаратах после его заполнения различными инъекционными массами. Между тем известно, что у млекопитающих лимфатическая сеть пронизывает все слои сердечной стенки, а лимфотток осуществляется из ее более глубоких слоев в субэпикардальную сеть, где вся лимфа, оттекающая от сердца, как правило, собирается в два лимфатических коллектора (Михайлов С.С., 1987). Однако непрямая лимфангиография, позволяющая детально исследовать общую архитектуру субэпикардальной лимфатической сети, менее эффективна для изучения интрамиокардиальных элементов ЛРС, расположенных среди мышечных пучков в межфасцикулярных прослойках соединительной ткани и крайне сложно выявляемых этим методом.

Исходя из представлений о тесной функциональной связи лимфатической системы и МГЦР в поддержании гомеостаза внутритканевой среды и учитывая представленные выше данные о морфофункциональной перестройке кровеносных микрососудов и ГГБ миокарда при хронической ИБС, можно предположить, что интрамиокардиальный, наименее исследованный отдел ЛРС поражается при хронической ИБС раньше субэпикардального.

Несмотря на то, что относительно небольшой объем кардиобиоптатов весьма ограничивает возможности прижизненного морфологического исследования ЛРС человека, полученные нами данные указывают на существенные нарушения резорбционной и лимфотранспортной функции интрамиокардиальных корней ЛРС при хронической ИБС. В процессе фибротизации миокарда межфасцикулярные прослойки рыхлой соединительной ткани, в которых они заложены, расширяются, окружая лимфатические капилляры новообразованными волокнистыми структурами. Коллагеновые фибриллы и осаждающиеся на них аморфно-фибрилярные субстанции, накапливающиеся в расширенной отеком периваскулярной зоне, формируют дополнительный барьер между интерстицием и микрососудами. Перикапиллярный отек и склероз деформируют заполненные резорбированной жидкостью интрамуральные корни ЛРС, усложняя их контуры, напрягая или замуровывая стропные филаменты.

В результате межэндотелиальные стыки иммобилизируются в постоянно открытом или сомкнутом состоянии (рис. 2.26).

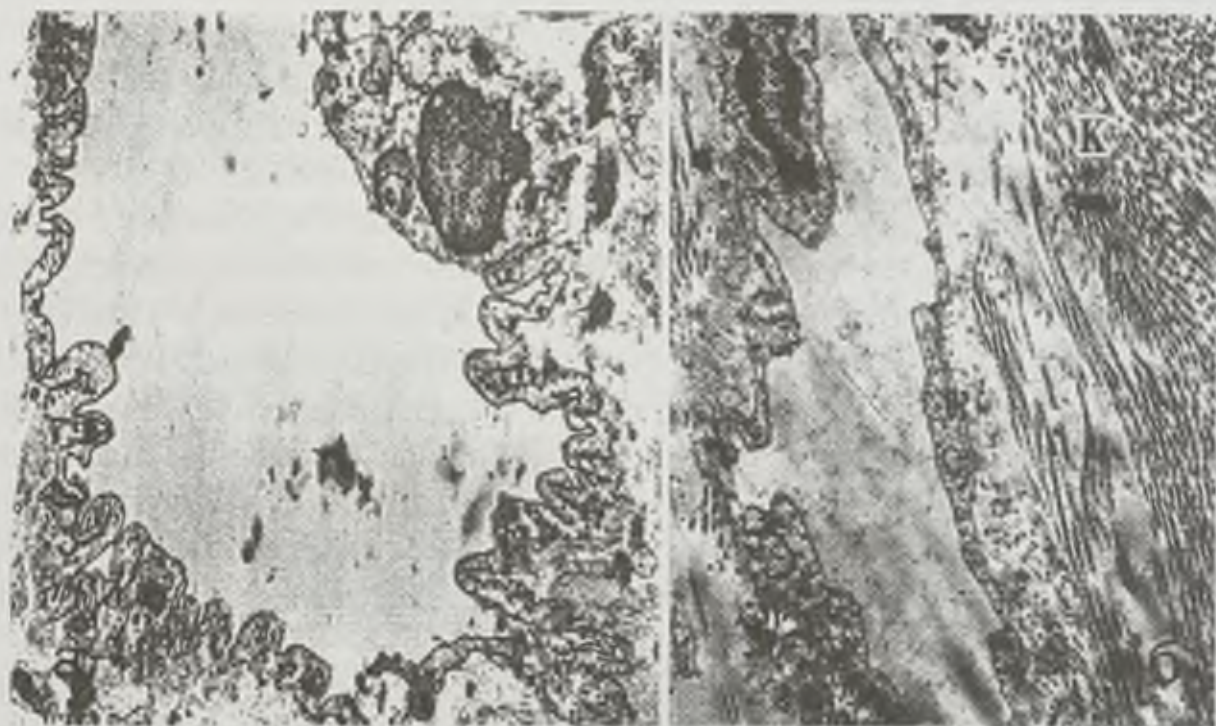


Рис. 2.26. Деформация стенок интрамуральных лимфатических микрососудов миокарда вследствие: а — периваскулярного отека, б — склероза (к — коллаген); (кардиобиопсия; ув. 6500)

Стенка лимфатических капилляров имеет неравномерную толщину, образует множественные грубые складки или растягивается и истончается в зависимости от выраженности интерстициального отека и склеротических изменений. На люминальной поверхности эндотелиоцитов встречаются мелкие выступы и ворсинки. МПВ широко варьируют по величине, их количество сравнительно невелико, а распределение неравномерно. Они, однако, довольно часто взаимодействуют с плазматической мембраной, образуя мелкие инвагинаты в процессе своего формирования или опорожнения, что свидетельствует о весьма высокой активности везикулярного транспорта. Электроннооптическая плотность цитоплазматического матрикса различных эндотелиальных клеток иногда существенно отличается. Это связано со степенью гидратации, а также с накоплением микрофиламентов, образующих пучки в периферических отделах клетки. Единичные митохондрии в одних клетках гипертрофируются и иногда располагаются небольшими группками, в других — вместе с остальными органеллами подвергаются деструкции.

На срезах, прошедших через ядро и перинуклеарную зону, можно видеть немногочисленные фрагменты ГЭР и ШЭР, гранулы РНП, пер-

вичные и вторичные лизосомы, вакуолизированные элементы пластинчатого комплекса. Несколько набухшие ядра выполнены неравномерно распределенным хроматином. В некоторых эндотелиоцитах встречаются липидные включения, отмечаются деструктивные изменения органелл и плазмолеммы, иногда приводящие к образованию сквозных дефектов в деформированной стенке лимфатического капилляра, которые, как правило, возникают в ее растянутых, истонченных сегментах.

Отек интерстиция резко повышает требования к дренажу ткани, перенапрягая функциональные возможности интрамиокардиального отдела ЛРС и повреждая его элементы, а также вовлекая в патологический процесс субэпикардальную лимфатическую сеть. Изменения субэпикардального отдела ЛРС, который исследовали на секционном материале с применением инъекционных методик, отличаются выраженным полиморфизмом его элементов, обусловленным чередованием сравнительно мало измененных участков лимфатической сети с более или менее обширными зонами ее адаптационной или патологической перестройки (рис. 2.27).

Под воздействием избытка лимфы, образующейся из жидкости, резорбируемой лимфатическими капиллярами из отека интерстиция миокарда, все элементы ЛРС компенсаторно расширяются. Модификации, включающей как адаптационные, так и патологические процессы, подвергаются как поверхностный, так и глубокий слои суб-

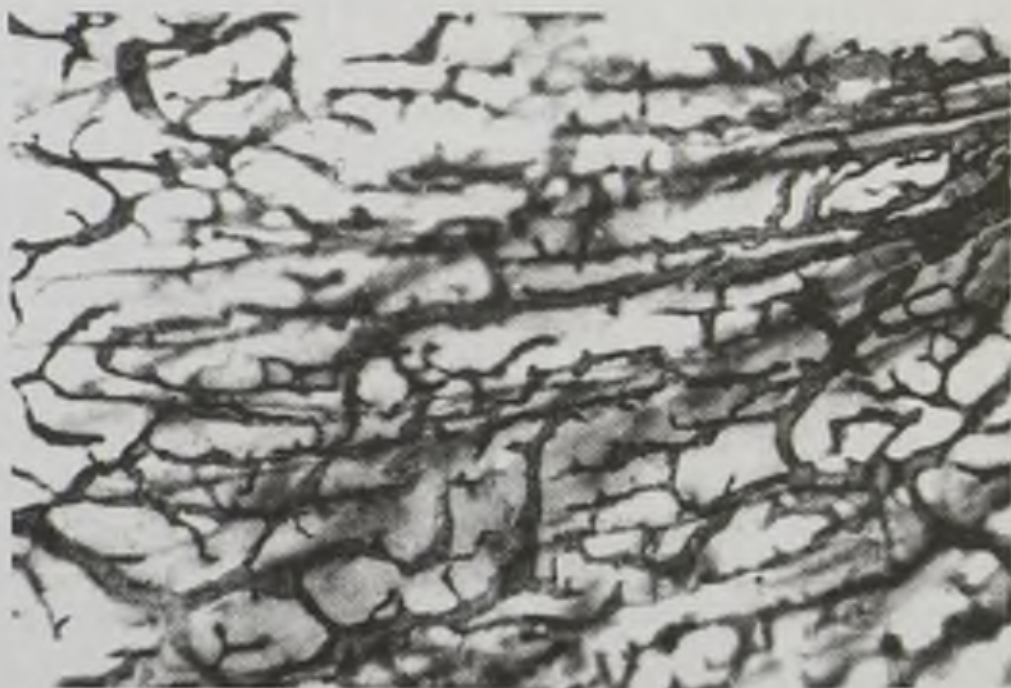


Рис. 2.27. Фрагмент субэпикардальной лимфатической сети миокарда, инъецированной массой Герота (1:100) при хронической ИБС с явлениями деформации, редуцирования и новообразования ее элементов (ув. 32)

эпикардиальной сети, а также многочисленные анастомозы между ними. В зонах ЛРС с относительным преобладанием адаптационных и репаративных процессов над атрофическими и деструктивными наблюдается активное новообразование лимфатических капилляров, вследствие чего плотность предсуществовавшей лимфатической сети возрастает.

Новообразованные капилляры отличаются меньшим диаметром, извиты на протяжении, часто имеют вид слепо заканчивающихся отростков листовидной или булавовидной формы. Растущие капилляры дополнительно разграничивают предсуществовавшие ячейки лимфатической сети, уменьшая их размеры, образуют анастомозы между ее поверхностным и глубоким слоями, вследствие чего ее лежащие в разных плоскостях петли лучше объединяют поверхностный и глубокий слой в единую трехмерную сеть. В то же время в наиболее функциональноотягощенных участках лимфатической сети, где доминируют явления атрофического и деструктивного характера, дилатация капилляров отличается большей неравномерностью. Эти изменения максимально выражены в периферических отделах субэпикардиальной лимфатической сети. При слиянии капилляров и посткапилляров образуются широкие лакуны треугольной или звездчатой формы.

Контуры отводящих лимфу сосудов вследствие хронического напряжения деформируются. В мелких сосудах наибольшим изменениям подвергаются межклапанные участки, растяжение которых подчеркивает их сегментарное строение. Иногда этот процесс распространяется и на зоны расположения их клапанов. В результате неравномерная дилатация и деформация сосудов часто дополняются недостаточностью клапанного аппарата. Неравномерная дилатация застойной лимфой капилляров и сосудов сочетается с деформацией и запустеванием различных элементов лимфососудистой сети, что приводит к ее прогрессирующему крупноочаговому редуцированию, еще более снижая транспортные возможности ЛРС. Периваскулярные лимфатические сплетения, сопровождающие крупные субэпикардиальные артерии, также подвергаются редукции.

Вследствие резкой неравномерной дилатации многие мелкие лимфатические сосуды приобретают четкообразное строение, а контуры более крупных становятся шероховатыми или зубчатыми. С увеличением калибра отводящего лимфу сосуда нарастают явления периваскулярного склероза. На поперечных срезах лимфатических сосудов III–IV порядков отмечается сегментарная и циркулярная фибротизация периваскулярных пространств. Пучки коллагеновых волокон, образующие их адвентицию, сливаются между собой и со склерозированной

периваскулярной зоной. Вокруг лимфатических сосудов формируются плотные фиброзные футляры, деформирующие их и повышающие ригидность стенки. В результате контуры таких сосудов утрачивают четкость, становятся зубчатыми, а расширения просветов чередуются с зонами стеноза. В наиболее деформированных участках, соответствующих синусам клапанов, встречаются «вариксы» — локальные выбухания почковидной формы.

В целом изменения интрамиокардиальных капилляров, отдельных элементов и общей архитектоники субэпикардального отдела ЛРС указывают на прогрессирующее ухудшение лимфооттока от сердца при хронической ИБС. Описанные изменения свидетельствуют о недостаточности дренажной функции ЛРС, которая при хронической ИБС развивается вследствие нарушения гемотканевого равновесия (Гавриш А.С., Пауков В.С., 1991). По мере своего развития изменения ЛРС, в основе которых лежат компенсаторные, деструктивные, атрофические и регенераторные процессы, представленные в различных соотношениях, приобретают все возрастающее значение как вторичный патогенетический фактор нарушения лимфооттока, благодаря обилию анастомозов способствующий дальнейшему перераспределению функциональной нагрузки в сети, обуславливая редукцию одних ее участков, гипертрофию других, усугубляя тем самым ее структурную и функциональную гетерогенность.

Кардиотоксические и склерогенные свойства застоя лимфы в сердце доказаны экспериментально и подтверждены исследованиями клинического материала (Зербино Д.Д., 1974; Гавриш А.С., 1971; 1981). Это позволяет заключить, что недостаточность лимфооттока от сердца при хронической ИБС — существенный фактор нарушения интермедиального обмена, который не только стимулирует развитие диффузного кардиосклероза, но и усиливает мозаичность паталогических изменений миокарда.

2.5. ИНТЕРСТИЦИЙ МИОКАРДА

Многочисленные исследования указывают на то, что диффузный кардиосклероз — облигатное проявление патологической перестройки миокарда при хронической ИБС. Сочетание «стромогенного» и «заместительного» компонентов в этом процессе сообщает изменениям интерстиция пораженного миокарда полиморфный характер (Смолянников А.В., Надачина Т.А., 1970).

Выделяют несколько гистологических вариантов фиброза миокарда (Anderson K. et al., 1979). Его перимускулярный вариант проявляется огрубением и гипертрофией внутрифасцикулярной коллагеновой сети с образованием соединительнотканых муфт вокруг мышечных волокон, которые отделяют их друг от друга и от микрососудов. Процесс развивается неравномерно, формируя в местах наибольшей выраженности картину «пчелиных сот». Периваскулярный вариант характеризуется увеличением количества коллагеновых фибрилл вокруг интрамиокардиальных артерий и вен, а также в их адвентиции. В динамике патологического процесса обособленные ранее зоны периваскулярного фиброза сливаются между собой, а мышечные пучки приобретают вид дольчатых узлов. Встречающийся реже других плексиморфный тип кардиосклероза наблюдается в фокусах альтерации и клеточной резорбции КМЦ. Он представлен очажками рубцевания с неровными зубчатыми краями, которые состоят из произвольно ориентированных спиралевидно извитых или собирающихся в грубые пучки коллагеновых волокон. В миокарде больных, длительное время страдающих ИБС, присутствуют все описанные гистологические варианты склерозирования миокарда (см. рис. 2.23).

Следует, однако, учитывать, что межуточная ткань, территориально объединяющая, питающая и в известной мере координирующая работу клеток кардиона, осуществляет свою интегрирующую функцию не только как формообразующий механический каркас миокарда с упруго-эластическими свойствами, но и прежде всего как носитель внутритканевой среды. Перестройка интерстиция миокарда неизбежно сопряжена с изменениями интермедиарного обмена, ключевого звена СМЦ (Караганов Я.Л. и др., 1982). Исследование кардиобиоптатов, взятых у больных хронической ИБС, позволяет констатировать в качестве закономерных особенностей кардиосклероза при хронической ИБС его прогрессирующий характер и мозаичность изменений даже в пределах кардиона. Фоном, на котором осуществляются эти изменения, является избыток жидкости в интерстиции, отражающий дисбаланс между проницаемостью ГГБ, фильтрацией из крови в ткань и функцией механизмов, осуществляющих дренаж ткани. Отек интерстиция колеблется от небольшого расширения перикапиллярных и перицеллюлярных зон до выраженного разобщения микрососудов и мышечных волокон с разрывами ячеек выявляемой ферризоном тонкофибриллярной сетчатой инфраструктуры основного аморфного вещества (рис. 2.28а).

Во внутритканевой среде повышается концентрация биологически активных веществ, вторично воздействующих на рецепторный аппарат

и всю сигнал-трансдукторную систему рабочих и интерстициальных клеток миокарда. Аденозин, инозин, гипоксантин, брадикинин, норэпинефрин, АТ, альдостерон, опиоиды, биогенные амины и другие вещества, поступающие в интерстиций из КМЦ и прочих клеток тканевого микрорайона, симпатических нервных терминалей, влияют на активность ферментов, клеточный геном и метаболические процессы (Jennings R. et al., 1985; Писаренко О.И., 2005).

Нарушение транспортно-трофического обеспечения функции КМЦ и межуточного обмена дезорганизует тканевый метаболизм и приводит к повреждениям рабочих клеток миокарда. В отечном интерстиции накапливаются продукты нарушенного обмена и деструкции клеток, грубодисперсные вещества, фильтрующиеся из плазмы крови, появляются отложения гиалиноподобного субстрата и белково-полисахаридные, реагирующие с ферризоном аморфно-фибриллярные субстанции, собирающиеся в войлокообразные скопления, которые окружают и обволакивают разрозненные коллагеновые фибриллы, образующиеся при диссоциации предсуществовавших волокнистых элементов либо вследствие активирования коллагеногенеза (рис. 2.286).

Перестройка межуточной ткани сопровождается перераспределением и накоплением ГАГ, что изменяет гидрофильные свойства и биофизические характеристики «макромолекулярных сит» основного

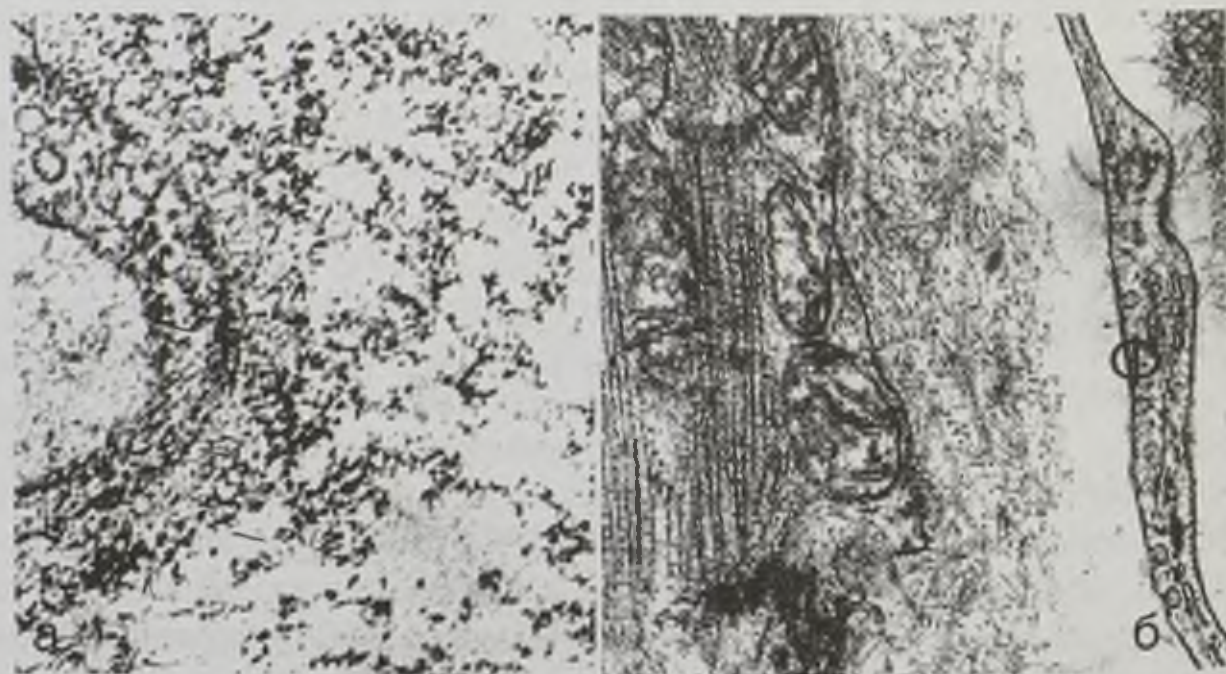


Рис. 2.28. а — повреждение отечной жидкостью ячеисто-фибриллярной инфраструктуры основного аморфного вещества в перикапиллярной зоне (тест с ферризоном; ув. 40 000); б — межуточный отек с накоплением в интерстиции миокарда аморфно-фибриллярных субстанций между КМЦ и отростком фибробласта (Ф) (ув. 16 000)

аморфного вещества, нарушая трофическую функцию интерстиция. При этом образуются способные конденсироваться рыхло структурированные, слабоосмиофильные массы, скапливающиеся в расширенных перикапиллярных и перицеллюлярных зонах. Они проникают в периферические отделы Т-системы КМЦ, осаждаются на базальных мембранах микрососудов и рабочих клеток миокарда, а также на дезориентированных отеком коллагеновых фибриллах, заполняют ячейки нежнопетлистых структур основного аморфного вещества, нарушая его проницаемость. Пробы с ферризоном позволяют идентифицировать такие аморфные отложения, как макромолекулярные комплексы, образующиеся при ассоциировании полианионов — ГАГ и поликатионов — протеинов (Гавриш А.С., 1984).

Гидратация межклеточного матрикса с появлением уже не связываемой его гелем жидкостной фазы не только разобшает микрососуды и питаемые ими клетки, но и повреждает тонкофибрилярную микроячеистую инфраструктуру основного аморфного вещества, что приводит к образованию микропотоков свободной жидкости между зонами ее фильтрации из кровеносных капилляров и реабсорбции из ткани. Устремляясь по редуцированному пути своего оттока к осуществляющим реабсорбцию элементам СМЦ кордиона, интерстициальная жидкость уносит субстраты, необходимые для нормального питания ткани. В результате такого «интерстициального шунтирования» КМЦ уже не омываются фильтратом из МГЦР, а получают необходимые им вещества посредством вторичного обмена между микропотоками свободной жидкости и окружающим клетки гелем, насыщенным разнообразными шлаками, элиминируемыми лишь по мере их диффузирования в эту же жидкость.

В зависимости от соотношения жидкости, аморфно-фибрилярных субстанций и уже более структурированных волокон коллагена микроокружение капилляров и КМЦ варьирует от простого отека до скопления уплотняющейся многокомпонентной массы, труднопроницаемой для любых веществ. Даже с учетом значительного преобладания коллагена над другими компонентами структурная организация формирующейся таким образом «стромы» не всегда позволяет квалифицировать ее как полноценную соединительную ткань. Это дает основания предполагать, что фиксируемые в ткани атипичные белково-полисахаридные комплексы и другие антигены местного и тканевого происхождения могут служить мишенью для иммунопатологических процессов, отмечаемых в том числе и при ИБС (Мойбенко А.А., Сагач В.Ф., 1992; Киселева А.Ф. и др., 1994). В пользу такой возможности свидетель-

ствуется систематическое присутствие в зонах подобного склерозирования Т-лимфоцитов — небольших клеток с гладкой цитолеммой и многочисленными лизосомами в цитоплазме, которая узким ободком окружает богатое хроматином ядро, В-лимфоцитов с их сложноконтурной поверхностью и полнее представленным стереотипным набором клеточных органелл, распределенных в несколько большем объеме цитоплазмы, а также активированных макрофагов.

В условиях нарушенного гомеостаза внутритканевой среды внутри- и межпопуляционные взаимодействия, регулирующие численность и интенсивность функций субпопуляций клеток рыхлой соединительной ткани, формирующей интерстиций миокарда, существенно изменяются. В результате при хронической ИБС нарушения внутрисердечной гемодинамики и тканевого метаболизма приводят к повышению «митогенной» и склерогенной активности интерстициальной жидкости миокарда (Weihrauch D. et al., 1998; Wedan K., 2000), что, в свою очередь, стимулирует развитие сердечной недостаточности.

Среди клеток межклеточной ткани миокарда численностью выделяются элементы фибробластического ряда, представленные наиболее секреторно активными малодифференцированными и юными формами, зрелыми фибробластами и инволютивными, уже утрачивающими пластическую активность клетками, подвергающимися деструкции.

Малодифференцированные и юные фибробласты, преимущественно синтезирующие ГАГ, обычно обнаруживаются в зонах отека, рядом с осаждающимися и конденсирующимися аморфными и тонкофибриллярными массами, способствуя своей секреторной активностью накоплению образующих эти массы атипичных, «неколлагеновых», белково-полисахаридных комплексов и гликопротеидов, структурирующихся в микрофиламенты. Однако из элементов фибробластического ряда наиболее многочисленны зрелые фибробласты, «специализирующиеся» на продуцировании тропоколлагена (Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981).

В процессе созревания фибробластов их контуры усложняются, клетки приобретают отростчатую форму, а тонкие уплощенные отростки проникают в межклеточные щели и перикапиллярные зоны, охватывая микрососуды (рис. 2.29). Такая реакция интерстициальных фибробластов по своей природе сходна с феноменом «прорастания» отростков аналогичных клеток из адвентиции в субэндотелиальную зону межфасцикулярных интрамуральных артерий миокарда при явлениях прогрессирующего ангиосклероза, описанных выше.

При хронической ИБС, в условиях циркуляторной гипоксии, «вазофильная» ориентация фибробластов имеет закономерный харак-



Рис. 2.29. Кровеносный капилляр с выраженной гиперплазией органелл в эндотелиоците, окруженный отростками фибробластов (стрелки); П — просвет капилляра (кардиобиопсия; ув. 6000)

тер, что, по-видимому, обусловлено возрастающей интенсивностью тканевого дыхания активирующихся клеток и, соответственно, повышением потребности в кислородном обеспечении их секреторно-пластической функции при синтезировании больших объемов ГАГ и склеропотеидов. Наличие в цитоплазме этих клеток довольно крупных митохондрий и значительная концентрация гранул гликогена подтверждает значительный уровень их энергозатрат. Другая отличительная особенность зрелых фибробластов — хорошо развитые ГЭР и пластинчатый комплекс. В большинстве этих клеток ГЭР на ультратонких срезах представлен узкими, разнонаправленно ориентированными канальцами, мембрана которых густо усеяна рибосомами. Гипертрофированный пластинчатый комплекс в основном состоит из многочисленных везикул и крупных дилатированных вакуолей с хлопьевидным или филаментозным содержимым. Крупные сложноконтурные ядра, выполненные преимущественно эухроматином, содержат одно или несколько ядрышек, в которых преобладает гранулярный компонент. Иногда встречаются клетки с ГЭР вакуолярного типа, который состоит из крупных цистерн, несущих на своей мембране основную массу цитоплазматических рибосом (рис. 2.30).

Сливающиеся между собой цистерны ГЭР занимают значительный объем цитоплазмы и контактируют с цитолеммой, что свидетельствует о высокой интенсивности пластических процессов и секреции синтезируемых фибробластами продуктов. Появление в интерстиции «фибробластов-коллагенобластов», клеток с преимущественно вакуолярным строением ГЭР, можно рассматривать как один из признаков прогрессирования фиброза (Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981).



Рис. 2.30. Фибробласт-коллагенобласт, активно продуцирующий тропоколлаген, структурирующийся в окружающие его коллагеновые фибриллы (кардиобиопсия; ув. 8500)

Секретируемый тропоколлаген структурируется в фибриллы, ориентированные вдоль поверхности фибробластов, под прямым или близким к нему углом относительно продольной оси уплощенных участков клеток. В результате их тела и постоянно встречающиеся в перикапиллярных зонах отростки окружаются коллагеновыми фибриллами и хлопьевидно-филаментозными массами. Новообразованные фибриллы группируются в волокна и пучки различной толщины, которые разобщают микрососуды и КМЦ, а также дополняют предсуществовавший волокнистый каркас миокарда, изменяя его архитектонику.

Вместе с тем образование коллагеновых фибрилл осуществляется и вне непосредственной территориальной связи с фибробластами, по принципу «дистанционного фибриллогенеза», в основе которого лежит самосборка молекул тропоколлагена, мигрирующих на некоторое расстояние от наиболее пластически активных клеток (Митин К.С., 1974). На образующихся произвольно ориентированных коллагеновых фибриллах осаждаются атипичные белково-полисахаридные комплексы, которые объединяют их в пучки. Такой вариант склерозирования наиболее характерен для перилимфатических зон, что, надо полагать, послужило основанием для прежних представлений о «бесклеточном» механизме развития лимфогенного кардиосклероза. По физико-оптическим свойствам в поляризованном свете новообразованные волокнистые элементы несколько отличаются от подобных структур, обычно формируемых коллагеном IV типа.

В результате фибробласты вместе с отечной жидкостью, волокнистыми структурами и засоряющими интерстиций субстанциями формируют барьер, который нарушает обмен между кровью, тканью и лимфой пропорционально своей выраженности. Они участвуют в этом

патологическом процессе и как структурный компонент, и как один из главных источников веществ, образующих этот барьер. По мере структурирования волокнистых элементов продуцирующие коллаген фибробласты окружаются ими, сдавливаются и разрушаются либо трансформируются в малоактивные фиброциты. Однако реализация данного механизма торможения избыточного синтеза коллагена оказывает лишь локальный эффект (рис. 2.31).

В физиологических условиях все компоненты соединительной ткани непрерывно обновляются без существенного изменения их относительного объема: перманентно текущий десмогенез функционально сопряжен с клеточными и неклеточными механизмами десмолиза, необходимыми для поддержания гомеостаза внеклеточных компонентов ткани. При хронической ИБС развитие диффузного кардиосклероза осуществляется на фоне значительного, но неадекватного ситуации напряжения процессов деградации аномального или избыточного коллагена. В диссоциации неоднородного содержимого интерстиция с элиминированием образующихся продуктов расщепления участвуют как клеточные, аутофагические, так и неклеточные, специализированные и неспецифические катаболические механизмы.

В ликвидацию отклонений качественных и количественных характеристик волокнистых структур интерстиция миокарда вовлекаются фибробласты-коллагенокласты, включаются процессы внеклеточного катаболизма, в которых участвуют и тканевые, и гематические факторы, в частности секретируемые трансформированными фибробластами матриксные металлопротеиназы-желатиназы ММП-2 и ММП-9. Дезинтеграция вне-



Рис. 2.31. Коллагеновые структуры (К) в перикапиллярной зоне, ориентированные параллельно поверхности отростка синтезировавшего их фибробласта (Ф) (кардиобиопсия; ув. 18 000)

клеточных субстанций осуществляется под воздействием специфических ферментов — коллагеназы, эластазы, протеаз, гликозидазы и ряда других катаболических факторов (Воронкина И. В. и др., 2008).

Фиброкласты, как и другие достаточно дифференцированные клетки фибробластического ряда, имеют неправильную отростчатую форму, хорошо выраженный пластинчатый комплекс и ГЭР, округлое, выполненное неравномерно распределенным эухроматином ядро, содержат многочисленные моно- и полирибосомы в цитоплазме. Вместе с тем обращает внимание значительное количество первичных и вторичных лизосом, как признак высокого уровня внутриклеточного катаболизма, причем в гетерофагических вакуолях таких клеток иногда обнаруживаются остатки коллагеноподобных структур (рис. 2.32).

Из других клеток в поддержании тканевого гомеостаза наиболее активны макрофаги и реже них встречающиеся мастоциты. Для макрофагов характерны усложняющаяся при их стимулировании поверхность, полиморфный набор вакуолей, везикул, органелл и цитогранул, заполняющих всю цитоплазму, а также довольно хорошо развитый цитоскелет. Зрелые стимулированные макрофаги приобретают ворсинчатую поверхность. Их отличает сложноконтурное ядро с неравномерно распределенным хроматином, многочисленные митохондрии и обилие лизосом. Крупные вторичные лизосомы с электронноплотным содержимым часто сливаются в полиморфные конгломераты (рис. 2.33). Осмиофильные свойства лизосом обусловлены кумулированием липидов и липидсодержащих комплексов, поглощаемых клеткой

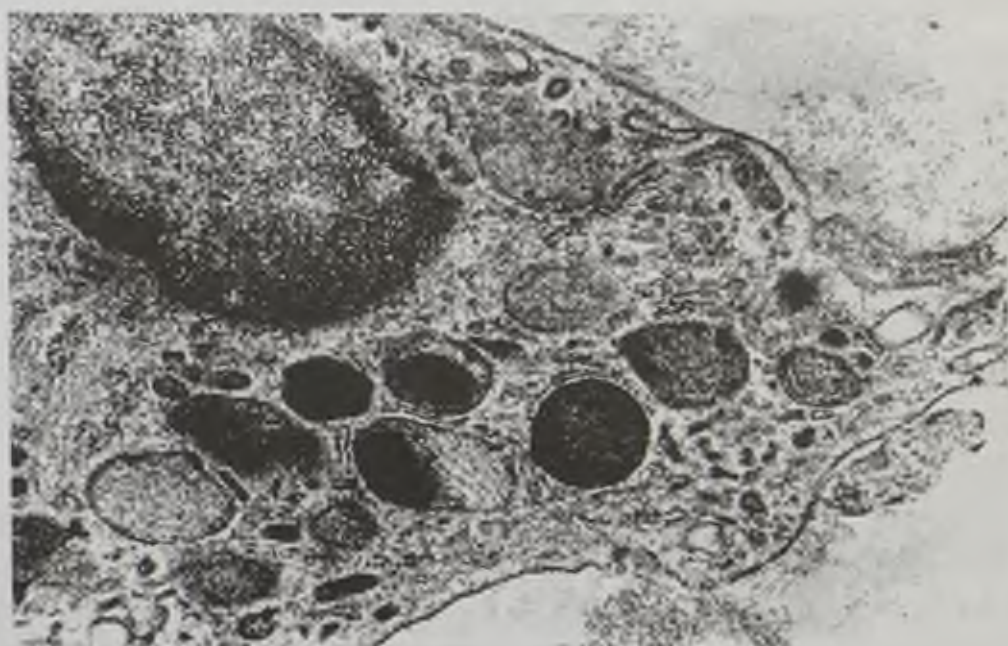


Рис. 2.32. Коллагенокласт с остатками катаболизируемых фибриллярных структур в гетерофагосомах (кардиобиопсия; ув. 21 000)

из интерстиция, в котором они накапливаются при хронической ИБС вместе с другими макромолекулярными субстанциями, поступающими из крови и высвобождающимися при деструкции цитомембран. Фагоцитарная способность макрофагов сочетается с функцией выделения ими в окружающую среду обширного спектра биологически активных веществ с катаболическими свойствами или оказывающих регуляторное действие на другие популяции клеток тканевого микро-района (Ильин Д.А., Архипов С.А., 2005).

В зависимости от структурных и функциональных особенностей зрелые макрофаги подразделяются на две субпопуляции — с преимущественно фагоцитарной и преимущественно секреторной активностью. Зрелые макрофаги секретируют более 100 растворимых биологически активных веществ — монокинов. К секреторным продуктам макрофагов относятся различные ферменты (коллагеназа, эластаза, нейтральная протеиназа, активатор плазминогена, кислая фосфатаза, катепсины, рибонуклеазы, эстеразы и др.); ингибиторы ферментов (ингибитор плазмина, α -1-антитрипсин); лизоцим; пропердин, окислительные метаболиты (супероксид, перекись водорода и др.); оксид азота; эндогенные пирогены; производные арахидоновой кислоты; факторы, обладающие выраженной опсонинной активностью (фибронектин); цАМФ; белок, связывающий витамин B_{12} .

Макрофаги играют главную роль в запуске иммунного ответа, обеспечивая презентацию антигена, продуцируя факторы, стимулирующие пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и секрецию иммуноглобулинов зрелыми В-лимфоцитами. Активированные макрофаги продуцируют повышенное количество ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12, ФНО- α . Гетерогенные по

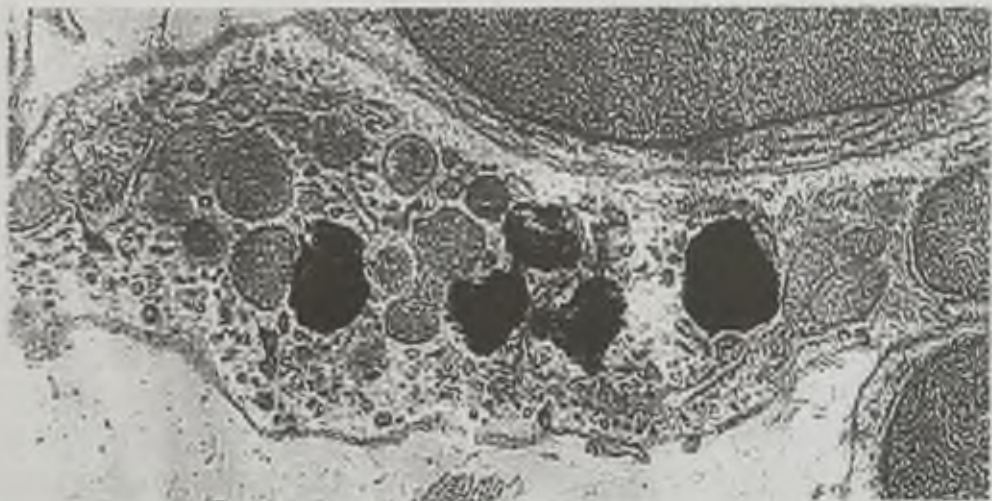


Рис. 2.33. Активированный макрофаг с многочисленными гетерофагосомами (ув. 8000)

своим свойствам макрофагальные энзимы и цитокины разнонаправленно влияют на метаболизм коллагена. Выделяемые ими вещества стимулируют рост популяции и дифференцировку фибробластов и тем самым воспроизводство ГАГ и коллагенов. Энзимы лизосом и нелизосомального происхождения, тропные практически по всем субстратам, содержащимся в интерстиции, поддерживают катаболические процессы. Их выведение из клеток осуществляется в том числе и посредством регургитации лизосом, разрушающихся затем в окружающей среде (Шехтер А.Б., Серов В.В., 1991; Горбунов А.А., 2007).

Стимулируемые резидентные тучные клетки созревают, накапливая в своих полиморфных осмиофильных гранулах биогенные амины, медиаторы воспаления, ряд других гуморальных факторов (Ерохина И.Л. и др., 2008). Ативирующиеся мастоциты находятся на различных этапах дегрануляции, иногда с явлениями деструкции. Среди факторов, освобождаемых ими в интерстиций, присутствуют гистамин, серотонин, гепарин, брадикинин, аденозин, лейкотриены, простагландины, ИЛ, фактор активации тромбоцитов, нейтральные протеазы, которые воздействуют на все другие клеточные элементы и МГЦР миокарда. Выход этих веществ во внутритканевую среду приводит к изменению состояния основного аморфного вещества соединительной ткани, повышению проницаемости ГГБ, нарушает тонус интрамуральных артерий.

Вместе с макрофагами в катаболические реакции вовлекаются практически все клеточные формы кордиона. Стереотипный ответ на нарушение гомеостаза внутритканевой среды включает активацию их лизосомного аппарата и секрецию широкого спектра катаболических факторов, «поставляемых» своему микроокружению, в том числе и при собственной деструкции. Носителям катаболической активности помимо макрофагов и элементов фибробластического ряда, а также мастоцитов оказываются эндотелиоциты микрососудов и КМЦ, однако гетерофаголизосомы с остатками расщепляемых коллагеновых фибрилл встречаются главным образом в фиброкластах.

В сложном комплексе прямых и обратных связей, устанавливающихся при нарушении гомеостаза внутритканевой среды между поддерживающими его механизмами, следует отметить и гематические факторы. При повышении сосудисто-тканевой проницаемости и плазморрагии в ткань поступают сывороточные гидролазы, протеиназы, коллагеназы. Агрегация и разрушение тромбоцитов в микрососудах, а иногда и их выход в интерстиций служат дополнительным источником биологически активных веществ, повышающих проницаемость сосудистой стенки и стимулирующих клеточные элементы интерстиция миокарда.

Несмотря, однако, на напряжение десмолитических процессов в ответ на кардиосклероз, прогрессирующий в условиях нарастающего влияния факторов, индуцирующих и поддерживающих избыточный неоколлагеногенез, в частности циркуляторной гипоксии, механизмы торможения склерозирования интерстиция недостаточны для блокирования этой патологической ситуации. В определенной мере это зависит и от качественных изменений десмогенеза при хронической ИБС, в условиях ХСН, протекающих при наличии коллагена VI типа и иммобилизации внеклеточного матрикса увеличенным содержанием белков ламинина и фибронектина (Соколова Р.И., Жданов В.С., 2005).

Характерные зоны наиболее интенсивного склерозирования миокарда — естественные скопления рыхлой соединительной ткани между мышечными фасцикулами, по периферии очагов заместительного склероза, а также перикапиллярные и околососудистые пространства. Утолщение межфасцикулярных прослоек сопровождается проникновением новообразованной соединительной ткани в толщу фасцикул и их бессистемным дроблением на вторичные мышечные пучки (см. рис. 2.23). Разрастаясь и огрубевая, соединительнотканые септы соединяют зоны периваскулярного и заместительного склероза между собой и с утолщенными межфасцикулярными прослойками, дополнительно обособляя интрафасцикулярные сосуды и небольшие группы питаемых ими мышечных волокон, окружая каждое из них футляром уплотненного эндомизия.

Вместе с тем коллагенолитические процессы, не устраняющие прогрессирование кардиосклероза, разрушая интегрирующие ткань элементы, часто приводят к разобщению цитоскелета КМЦ и волокнистых структур коллагенового каркаса миокарда. В результате параллельно с дезорганизацией межклеточного обмена страдает архитектоника и вязко-эластические свойства коллагеновой сети миокарда, которая связывает между собой сосуды и мышечные волокна, образуя упругий скелет, консолидирующий как ИЕТ, так и весь миокард в целостную структурно-функциональную систему (Изаков В.Я. и др., 2000; Колосов Е.В., 2005).

В целом стереотипная, независимо от общего уровня кровоснабжения, перестройка интерстиция изменяет его объемные соотношения с сократительным миокардом. Ведущие факторы этих качественных и количественных сдвигов — циркуляторная гипоксия, дисфункция ГГБ, гуморальные факторы системного и местнотканевого генеза, среди которых ведущую роль играют АТ, альдостерон, ПНУП (Weber К.Т., 2004; Багрий А.Э. и др., 2007; Атрощенко Е.С., 2009). На региональном уровне их источником становятся клетки интерстиция, кровеносных микрососудов и форменные элементы крови, а также КМЦ, секретив-

рующие широкий спектр биологически активных веществ, освобождая при этом продукты своего нарушенного метаболизма и распада, влияющие на состояние избыточно гидратированной внутритканевой среды.

Следствием стимуляции фибробластов АТII и альдостероном является усиление синтеза и накопление коллагена I и III типов, что создает предпосылки для повышения жесткости миокарда, его диастолической дисфункции и ремоделирования сердца (Palmer B. et al., 2008). В результате объемная плотность межучочной среды миокарда почти двукратно возрастает как в работающем, так и в гипокинетическом миокарде. Достоверные отличия по этому показателю между его зонами не выявлены, однако следует отметить преобладание гидратации интерстиция над процессом его склерозирования в кинетически активных регионах при обратном соотношении этих явлений в зонах гипокинезии.

Смягчение кардиотоксического эффекта циркуляторной гипоксии и явлений тканевого дисметаболизма, разгрузка интерстиция от метаболических шлаков должны позитивно влиять как на гемотканевый обмен, так и на баланс десмопластических и десмолитических процессов: «вазофильная реакция» фибробластов, по-видимому, обусловленная потребностью активированных клеток в кислороде, наиболее выражена именно в гибернированном миокарде.

2.6. ИЗМЕНЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОГО МИОКАРДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ВНЕ ЗОНЫ ИШЕМИИ

Хроническая ИБС представляет собой длительно текущий патологический процесс, при котором клинически выраженной сердечной недостаточности предшествует более или менее продолжительный период относительного внешнего благополучия, без нарушения соответствия возвращения крови к сердцу и ее оттока, обеспечиваемых на новом, патологическом, уровне благодаря компенсаторным процессам в виде гиперфункции миокарда, мобилизации коронарного резерва и экстракардиальных приспособительных реакций (Браунвальд Е. и др., 1995).

Целенаправленное изучение морфологии миокарда при хронической ИБС позволило составить достаточно подробную картину общей динамики структурных изменений, обусловленных волнообразным течением заболевания. Ее характеризуют постоянно текущие процессы гипертрофии и атрофии КМЦ, а также повреждения и замещения их соединительной тканью. В результате практически на всех этапах

развития заболевания в каждом кордионе наряду с патологически или компенсаторно измененными КМЦ обнаруживаются и «почти нормальные» рабочие клетки (Пауков В.С., Гавриш А.С., 1984; 1987). При этом с позиции концепции ИЕТ, КМЦ являются важнейшим, но лишь одним из нескольких взаимозависимых элементов сложной биологической системы с соответствующими ауторегуляторными процессами, изменения любого звена которой влечет перестройку и всех остальных ее компонентов (Гавриш А.С., Пауков В.С., 1988).

Как известно, имеется прямая связь между степенью стеноза коронарных артерий, развитием кардиосклероза и наращиванием массы сократительного миокарда, сохраняющего свои функциональные свойства (Вихерт А.М. и др., 1988). Гипертрофию активно работающих КМЦ рассматривают как компенсаторно-приспособительную реакцию на повышение нагрузки на миокард внеишемической зоны, сохраняющий контрактильную функцию в отличие от регионов ее снижения (вплоть до акинезии или гибернации), обусловленного неадекватностью транспортно-трофического обеспечения. Однако такая гипертрофия, обеспечивающая адаптацию сократительного миокарда к функционированию в режиме перманентной гиперфункции, при хроническом воздействии патологических факторов, характерных для ИБС, вместе с тем формирует и предпосылки будущей декомпенсации сердца.

При изучении изменений миокарда на полутонких срезах отмечается выраженная неравномерность объема мышечных пучков вследствие их дополнительного дробления более или менее значительными прослойками новообразованной соединительной ткани. Прослеживаемая при этом тенденция к гнезднему расположению гипертрофированных или уменьшенных в объеме истонченных мышечных волокон отражает микрорегиональные особенности транспортно-трофического обеспечения их функции.

В настоящее время достоверно установлено, что в процессе развития сердечной недостаточности различного генеза, в том числе и при хронической ИБС, перестройка КМЦ формируется на основе стереотипных и характерных для соответствующего патологического процесса морфофункциональных реакций. В результате нарушается энергетическое и пластическое обеспечение функций КМЦ, изменяется обмен электролитов, активируются процессы ПОЛ и внутриклеточного катаболизма с прогрессирующим снижением функциональных возможностей поврежденного контрактильного аппарата рабочих клеток миокарда (Пауков В.С., Фролов В.А., 1982; Пауков В.С., Кактурский Л.В., Пирожков С.В., 2002; Капелько В.И., 2005).

Анализ нашего материала показал, что при хронической ИБС в активно работающем миокарде преобладают гипертрофированные мышечные клетки, которые, несмотря на присутствие вместе с ними некоторого числа атрофирующихся и в той или иной степени поврежденных КМЦ, обеспечивают то состояние относительной компенсации, в котором были оперированы больные. Однако увеличение объема мышечных волокон может быть обусловлено не только гипертрофией КМЦ. Иногда это связано с «многокомпонентностью» формируемого ими мышечного волокна, которая обнаруживается только при электронной микроскопии. Такое увеличенное в объеме мышечное волокно наряду с гипертрофированными КМЦ включает мышечные клетки обычного объема и даже атрофичные КМЦ. При этом КМЦ в нем объединяются посредством латеральных контактов, то есть продольно переориентированными сегментами вставочных дисков с десмосомами (рис. 2.34). Вместе с тем между другими КМЦ сохраняется узкая полоска интерстиция, содержащего хлопьевидные и аморфные массы. В целом такие объединения отличаются значительной прочностью, и деформация одной из клеток вызывает зеркальные изменения прилегающей поверхности другой без их разобщения.

Многокомпонентность мышечных волокон, обнаруженная нами при хронической ИБС, описана и при других патологических состояниях: ревматизме, кардиомиопатиях, для которых также характерны гипертрофия, атрофия и повреждения КМЦ на фоне прогрессирующего кардиосклероза. Такое усложненное строение мышечного волокна может быть связано с расщеплением апикальных отделов гипертрофированных КМЦ на фрагменты неодинакового объема либо с продольной диссоциацией вставочного диска в сочетании с увеличением его



Рис. 2.34. Составное мышечное волокно, объединяющее несколько клеточных территорий посредством вставочных дисков (стрелки) (кардиобиопсия; ув. 11 000)

ступенчатости, сопровождающимся смещением части горизонтального сегмента на боковую поверхность клетки, так как при гипертрофии мышечной клетки возрастает не только ее объем, но и длина части Мф.

Наряду со значительными колебаниями размеров КМЦ происходит усложнение внешних контуров клеток, обусловленное множественными продольными и поперечными складками и гребневидными выступами сарколеммы, ограниченными щелями различной глубины. Локальные полиморфные выпячивания и взбухания клеточной поверхности возникают вследствие отслойки сарколеммы при внутриклеточном отеке с деструкцией элементов цитоскелета, которые фиксируют ее к Мф на уровне Z-линий саркомеров. Образующиеся при этом аркады выполнены гидратированным саркоплазматическим матриксом со свободно взвешенными в нем цитогранулами и органеллами (рис. 2.35, 2.36).

Нарушение синхронности в работе контрактильного аппарата КМЦ также ведет к деформации клеточной поверхности органеллами, главным образом митохондриями, вытесняемыми на периферию клетки.



Рис. 2.35. Мелкие выступы сарколеммы с локальными нарушениями четкости плазматической и утолщением базальной мембраны; значительная активность микропиноцитоза (кардиобиопсия; ув. 16 000)

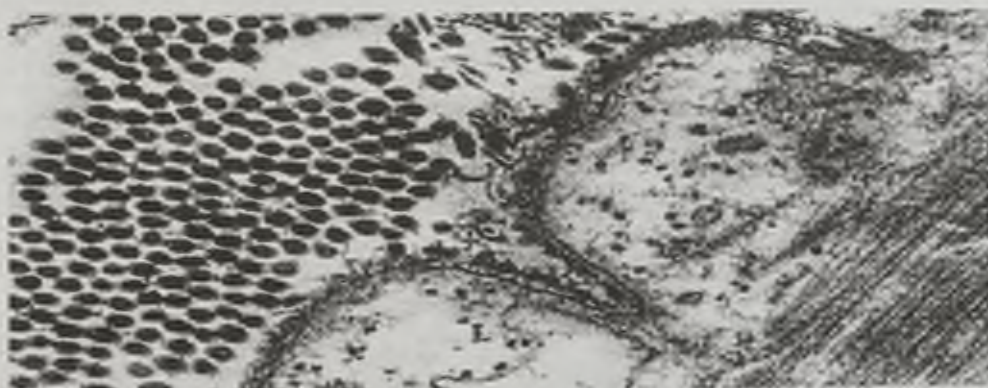


Рис. 2.36. Субсарколеммный отек с повреждением элементов цитоскелета, фиксирующих плазмолемму к Z-линиям; рарификация и очаговая диссоциация базальной мембраны; склерозирование перичеселлярного пространства (ув. 30 000)

Массивные, продольно ориентированные выступы на свободной поверхности КМЦ имеют такую же внутреннюю структуру, что и другие периферические участки клетки. Их образование можно рассматривать как один из возможных путей компенсации относительного уменьшения обменной поверхности КМЦ при ухудшении транспортно-трофического обеспечения их функции в связи с микроциркуляторными нарушениями.

Вместе с образованием гребневидных выступов и втяжений сарколеммы к явлениям адаптационного характера можно отнести эктазию Т-тубул, продольное расщепление полярных отделов КМЦ и активирование в них микропиноцитоза. Неравномерно распределяющиеся МПВ скапливаются под плазмолеммой, выстраиваясь вдоль мембраны. Формирующиеся или опорожняющиеся везикулы обуславливают изрезанность контуров плазмолеммы в виде мелких инвагинаций. МПВ образуются также и из стенок Т-тубул. В большинстве КМЦ дилатации и неравномерной эктазии подвергаются не только периферические участки Т-тубул, сообщающиеся с околоклеточной средой, но и тубулярные элементы, расположенные в аксиальной зоне клетки. В гипертрофированных клетках это часто сочетается с продольным расщеплением их апикальных участков. Щели, на значительную глубину проникающие в тело КМЦ, разделяют его полярные отделы иногда на несколько неравных по объему сегментов (рис. 2.37).



Рис. 2.37. Гипертрофированный двухъядерный КМЦ с глубоким расщеплением его апикальной части; множественные полиморфные повреждения органелл, преимущественно в аксиальной зоне клетки (кардиобиопсия; ув. 4500)

Описанные явления увеличивают площадь поверхности КМЦ, способствуя улучшению их трофики. Следует, однако, отметить, что вследствие проникновения аморфно-фибриллярных субстанций, накапливающихся в интерстиции, в Т-тубулы и щелевидные втяжения сарколеммы, а также разрыхления и утолщения выстилающей их базальной мембраны транспортные возможности этих образований заметно ограничиваются.

Расщеплению полярных отделов КМЦ часто предшествует «поперечная» и «продольная» диссоциация мышечных волокон: разъединение образующих их клеток по их латеральным контактам и по горизонтальным сегментам вставочных дисков. Разобшению КМЦ способствует снижение извитости вставочных дисков, что, уменьшая площадь контактирующих мембран, снижает прочность соединения смежных клеток (рис. 2.38). При этом наряду с накоплением в саркоплазме под контактирующими листками плазмолеммы вставочного диска аморфных осмиофильных субстанций отмечается разъединение десмосом и разобшение нексусов с неравномерным расширением щели между КМЦ, в которую проникает мелкодисперсный маркер таннин, используемый для тестирования нарушения барьерных свойств сарколеммы.



Рис. 2.38. Выпрямление и диссоциация горизонтального участка вставочного диска (кардиобиопсия; ув. 13 500)

Полная поперечная диссоциация мышечного волокна начинается с постепенного расхождения периферических участков вставочного диска, реже — с появления расширяющейся полости между интеркалированными поверхностями в глубине межклеточного контакта. Факторами, способствующими этому процессу, по-видимому, являются неравномерная передача механического напряжения на мембранно-фибриллярные соединения клеток при десинхронизации Мф и снижение в КМЦ экспрессии коннексина-43 вследствие характерного для хронической сердечной

патологии активирования с-jun-N-терминальной киназы, ключевого модулятора щелевых межклеточных контактов (Barker R., Gourdie R., 2002). Параллельно с разъединением клеток их обнажающаяся поверхность покрывается базальной мембраной, затем на ней формируются неровности и втяжения — тем активнее, чем больше выражена гипертрофия КМЦ.

Изменения базальной мембраны свободной поверхности КМЦ и Т-тубул гипертрофированных клеток не имеют каких-либо видимых, характерных только для них особенностей и близки изменениям, выявляемым в кровеносных капиллярах. Она разрыхляется, гомогенизируется и расширяется, на ее наружную поверхность наслаиваются рыхлые аморфно-фибриллярные субстанции, накапливающиеся в интерстиции. Этому сопутствует в различной степени выраженное снижение концентрации некомпенсированных отрицательных зарядов, выявляемых ферризолом (рис. 2.39). Между тем нейтрализация или высвобождение анионных групп сиаловых кислот и ГАГ, вместе с коллагеном IV типа структурированных в базальной мембране КМЦ, сопряжены с изменениями ее проницаемости как макромолекулярного перичеллюлярного фильтра, а также с колебаниями ее Ca^{2+} -связывающей способности, определяемыми посредством электроннохимического теста с НГА (см. рис. 2.37).

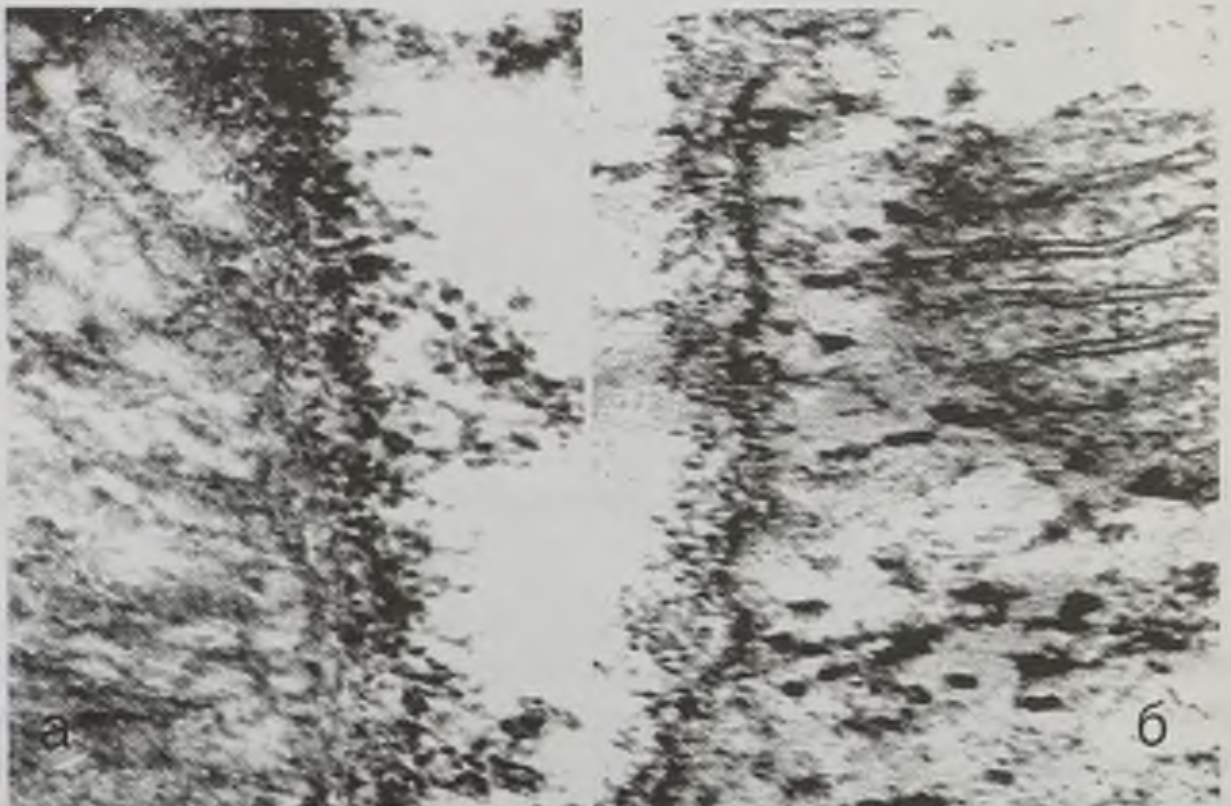


Рис. 2.39. Модификация базальной мембраны вентрикулярных КМЦ при хронической ИБС: а — неравномерное распределение некомпенсированных отрицательных зарядов, реагирующих с ферризолом; б — неравномерное распределение Ca^{2+} (тест с НГА) (ув. 70 000)

В некоторых случаях рарификация и рассеивание вещества внешнего компонента сарколеммы приводит к локальному обнажению плазматической мембраны КМЦ. Между тем по существующим представлениям очаговая деструкция базальной мембраны, продольная и поперечная диссоциация мышечных волокон с разобщением нексусов являются факторами, нарушающими функциональную консолидацию КМЦ и электрическую стабильность сократительного миокарда (Арисдорф М.Ф., 1988).

Плазмолемма, судя по результатам морфологических исследований, более стабильна, чем базальная мембрана КМЦ. Она лишь в отдельных случаях утрачивает обычную четкость контуров и подвергается видимым конфигурационным изменениям, например, в зонах субсегментарных контрактур или при субсарколеммном отеке и отслойке вследствие деструктивных изменений цитоскелета, фиксирующего ее в области Z-линий. Скапливаясь в значительном количестве под сарколеммой, отечная жидкость может растягивать и деформировать плазматическую мембрану, которая иногда образует пузыри. Повреждение и разрыв фибриллярных структур цитоскелета, а затем и патологических выбуханий сарколеммы сопровождается выходом в интерстиций саркоплазмы, цитогранул и органелл поврежденных клеток.

Нарушение жизненно важной для КМЦ барьерной функции сарколеммы иногда наблюдается без видимых при рутинных электронномикроскопических исследованиях микроконфигурационных изменений и может быть обнаружено только с помощью мелкодисперсных маркеров. В таких случаях после обработки образцов ткани миокарда таннином Мф и часть митохондрий поврежденных клеток интенсивно контрастируются солями тяжелых металлов (рис. 2.40). Сарколемма же основной массы КМЦ непроницаема как для этого маркера, так и для коллоидного



Рис. 2.40. Проникновение таннина в гипертрофированный КМЦ при нарушении барьерной функции сарколеммы (ув. 12 000)

лантана, который образует электронноплотные отложения на их базальной мембране, проникает в Т-тубулы и в щели вставочных дисков.

Анализ изменений ультраструктуры и тесты на проницаемость свидетельствуют, что наименее резистентными к воздействию повреждающих факторов, ведущих к критическому повышению проницаемости сарколеммы КМЦ и перегрузке Ca^{2+} , являются клетки с выраженным наращиванием суммарного объема, особенно в тех случаях, когда это сопровождается глубокой перестройкой их внутренней архитектоники.

Дисфункция сарколеммы КМЦ сочетается со значительными изменениями СПР, функционально тесно сопряженного с ней в системе регуляции клеточного обмена Ca^{2+} . Канальцевый отдел СПР неравномерно расширяется, цистерны часто подвергаются вакуолизации, что вместе с дилатацией элементов Т-системы нарушает обычную конфигурацию диадо- и триадоподобных фигур (рис. 2.41). Зоны их контакта с Т-тубулами или с сарколеммой, как правило, гиперосмиофильны. Мембрана органеллы не всегда сохраняет четкость контуров вследствие очаговой фрагментации и лизиса.

В просветах канальцев наряду с электроннопрозрачной жидкостью обнаруживаются осмиофильные субстанции. В расширенных цистернах, нередко не спадающих даже при компрессии в фокусах пересокращения Мф, иногда определяется тонкозернистый электронноплотный осадок, инкрустирующий их мембрану. При тесте с НГА на Ca^{2+} отмечаются значительные колебания интенсивности маркирования различных фрагментов канальцевого сегмента и цистерн СПР, не координированные с фазой сократительного цикла.

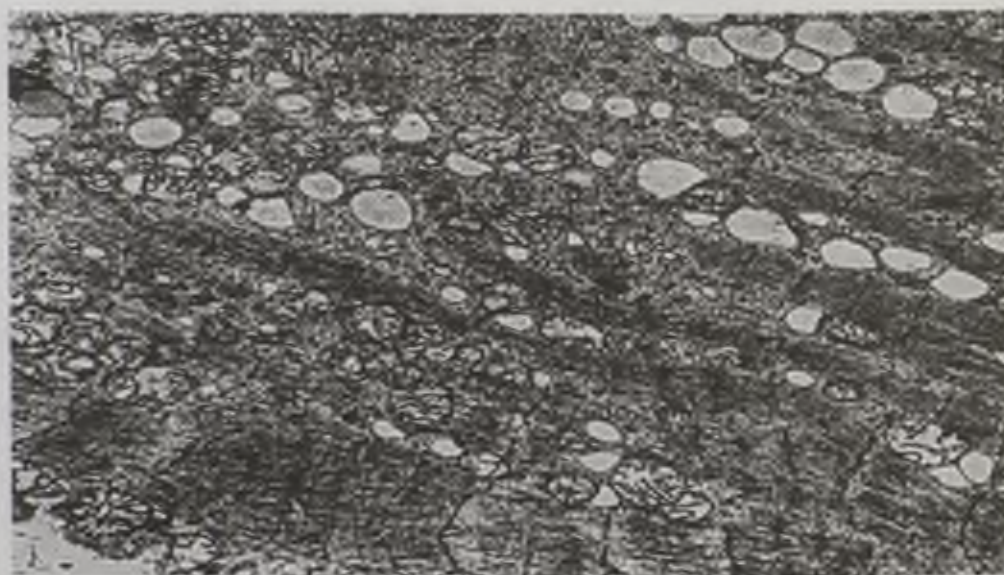


Рис. 2.41. Дилатация цистерн СПР гипертрофированного КМЦ с мультифокальными альтеративными изменениями (ув. 5000)

Режим перманентной компенсаторной гиперфункции лучше кровоснабжаемого миокарда не только способствует ускоренному износу КМЦ, но и стимулирует механизмы внутриклеточной регенерации. В части клеток, по-видимому, в соответствии с микрорегиональными особенностями транспортно-трофического обеспечения их функции, наблюдается наращивание объема либо, напротив, развиваются явления атрофии, во всех случаях с изменениями внутриклеточной архитектоники, не защищающими КМЦ от необратимых повреждений при изменениях общего гуморального фона и функциональной нагрузки.

Под электронным микроскопом выявляются в различной степени выраженные изменения пространственно-объемных соотношений органелл таких КМЦ. Ультраструктура и распределение митохондрий, составляющих морфологическую основу энергетического обеспечения функции КМЦ, в большинстве клеток существенно изменяется. Одним из наиболее характерных при хронической ИБС проявлений перестройки КМЦ, вынужденно адаптирующихся к режиму перманентной гиперфункции в условиях циркуляторной гипоксии, является гиперплазия митохондрий, в процессе которой нарушается обычная равномерность их распределения и пространственные соотношения с другими органеллами. Во многих гипертрофированных клетках они либо отсутствуют на протяжении нескольких саркомеров, либо образуют скопления различной величины и строения, вытесняя другие органеллы (рис. 2.42).

Активно пролиферирующие митохондрии часто образуют конгломераты из плотно лежащих элементов, деформируя друг друга, — «ком-



Рис. 2.42. Пролиферация митохондрий в межмиофибриллярных щелях, атрофия Мф (кардиобиопсия; ув. 14 000)

пактный» тип скопления органелл (рис. 2.43а). Располагающиеся подобным образом митохондрии встречаются и в аксиальных, и в периферических зонах КМЦ, обуславливая выбухания сарколеммы. Количество образующих скопление органелл варьирует от одного или нескольких десятков до образования мощного массива, в котором поверхностные слои фактически изолируют митохондрии, находящиеся в глубине, что, по-видимому, снижает адаптационное значение этого феномена, сообщая ему характер митохондриоза. Анализ активности СДГ свидетельствует о том, что в глубоких слоях компактного скопления митохондрий интенсивность электронногистохимической реакции снижается тем существеннее, чем массивнее это скопление органелл. Часто органеллы группируются в местах лизиса контрактильных структур, в отечной перинуклеарной зоне либо под сарколеммой, куда вытесняются при пересокращениях Мф. Такие «вакатные» скопления митохондрий, как правило, сравнительно невелики по объему. Вместе с митохондриями, свободно взвешенными в просветленном саркоплазматическом матриксе, иногда обнаруживается значительное количество цитогранул, продукты деструкции других органелл (рис. 2.43б).

В КМЦ без значительных деструктивных изменений многие митохондрии соприкасаются своими наружными мембранами, формируя лабильные функциональные контакты и объединяются в конгломераты — «кластеры» (Саркисов Д.С., 1988; Пауков В.С., Проценко Д.Д., 1998). Иногда такие контакты образуются посредством выступов с продольно ориентированными кристами (рис. 2.44). При прогрессировании в КМЦ альтерации межмитохондриальные контакты встречаются реже. Исключение составляют лишь компактные скопления митохондрий и зоны формирования массивных фокусов пересокращения Мф.

Ультраструктура большинства митохондрий в той или иной мере изменена, они значительно отличаются по величине с тенденцией к уменьшению своих размеров. Часто в КМЦ накапливаются мелкие овоидные органеллы с небольшим количеством крист, основная масса которых подвергается умеренному набуханию с просветлением матрикса. Встречаются также целые группы митохондрий с мелкозернистым или резко просветленным матриксом, явлениями гомогенизации и фрагментации крист. Иногда диссоциация внутренней мембраны органелл начинается с расширения интракристных зон. При этом метаболическая гетерогенность митохондрий значительно возрастает,



Рис. 2.43. «Компактное» (а) и «вакатное» (б) скопления митохондрий в ventрикулярных КМЦ (кардиобиопсия; а — ув. 3500; б — ув. 6500)



Рис. 2.44. Межмитохондриальные контакты, «коммуникационный» выступ (стрелка) (ув. 40 000)

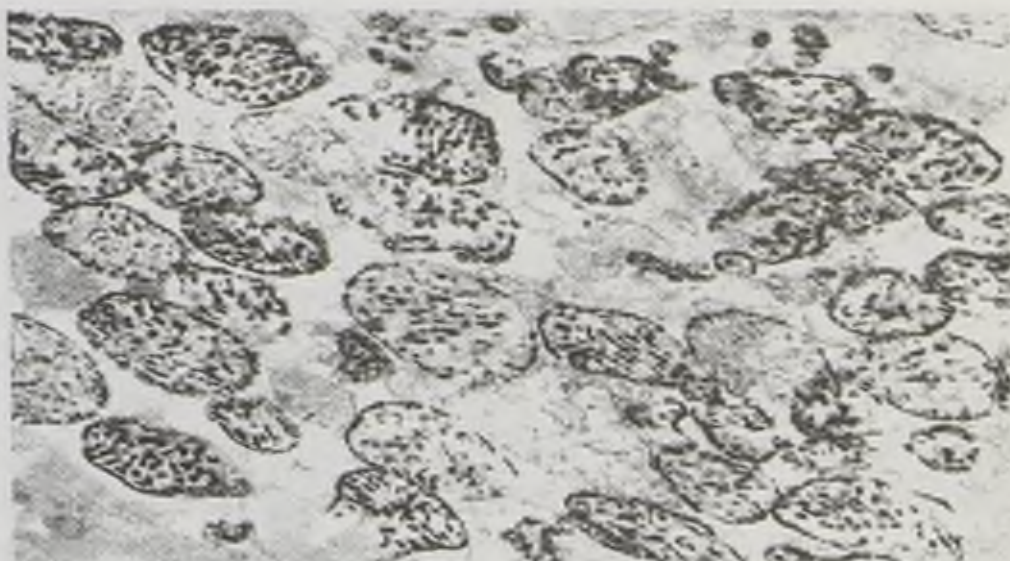


Рис. 2.45. Выраженные колебания активности СДГ в митохондриях КМЦ при хронической ИБС (ув. 16 000)

а суммарный энергетический потенциал органелл, подвергающихся деструктивным изменениям, резко падает (рис. 2.45).

В наружной мембране митохондрий нередко обнаруживаются участки с нечеткими, размытыми контурами и микродефекты. Повреждения отмечаются как при значительном, так и при умеренном набухании или уплотнении матрикса митохондрий. Такое сравнительно небольшое колебание их объема может быть следствием повышенной «ломкости» мембраны при ее дислипидопротеидемической и оксидативной модификации. Однако электронноплотные отложения в митохондриях — редкая находка даже при выраженных повреждениях КМЦ (рис. 2.46а). Значительно чаще наблюдается их осмиофильная дегенерация и свидетельствующая об оксидативном стрессе миелинизация, иногда поражающая целые группы органелл. Нередко такие митохондрии окружены общей мембраной и секвестрируются (рис. 2.46б).

Повреждение органелл сопровождается снижением каталитической способности локализованных в них окислительно-восстановительных ферментов при тенденции к ее повышению после обработки образцов параформом у НАДФН-диафоразы, расцениваемой как признак активации индуцибельной NO-синтазы. Деструктивные изменения и снижение функциональных возможностей одних митохондрий частично компенсируется адаптационной перестройкой и регенераторной гиперплазией других. Кристы последних приобретают дугообразную форму, ветвятся и анастомозируют между собой, что указывает на их гиперфункцию (Пауков В.С., Фролов В.А., 1982). Это подтверждается и относительно равномерным и достаточно интен-

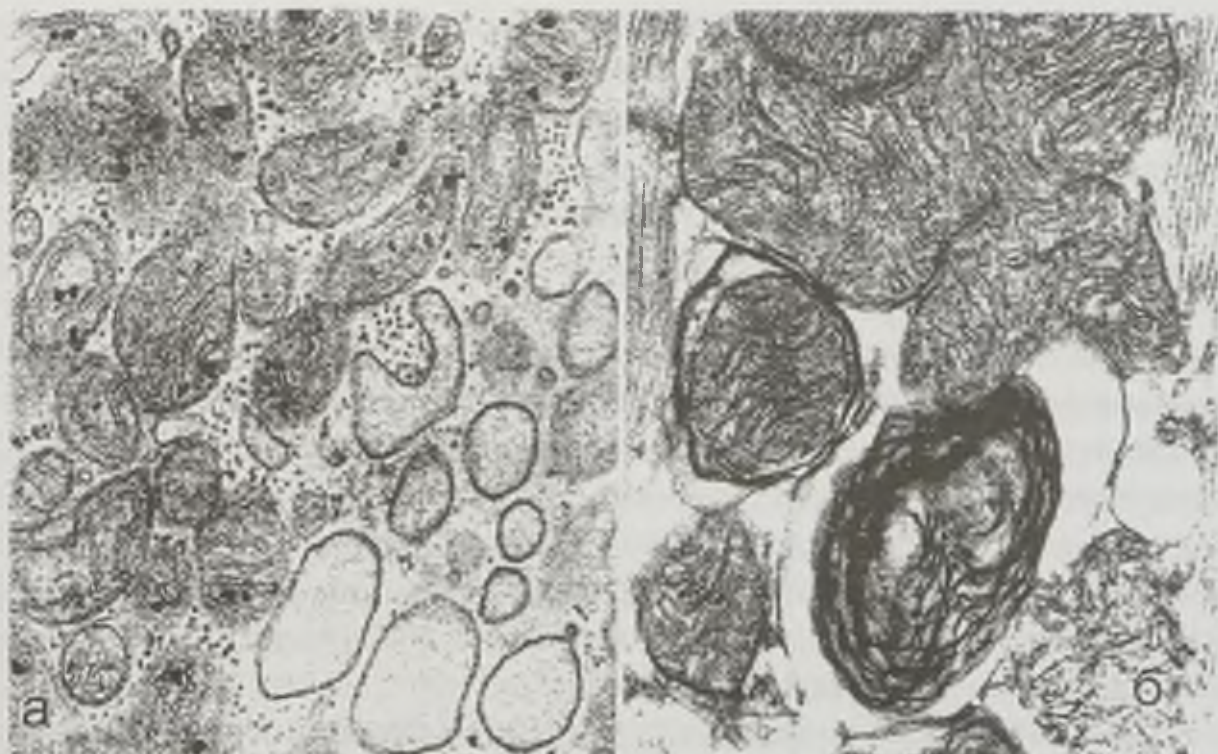


Рис. 2.46. Электронноплотные отложения: а — электронноплотные отложения в матриксе поврежденных митохондрий, вакуолизация элементов пластинчатого комплекса (ув. 8500); б — миелиноподобная трансформация митохондрий (кардиобиопсия; ув. 22 000)

сивным характером их специфического маркирования ферроцианидом меди при электронно-гистохимической реакции на СДГ. В целом интенсивность специфического контрастирования митохондрий без существенных деструктивных изменений, лежащих обособленно или образующих небольшие группки, несколько выше, чем в их массивных скоплениях. Структурно-функциональный полиморфизм митохондрий максимально выражен в КМЦ с наиболее измененной цитоархитектоникой.

Полностью «интактные» митохондрии в КМЦ при хронической ИБС не встречаются. Все органеллы, в зависимости от состояния их структуры, могут быть условно разграничены на 3 группы: «субнормальные», «гипоплазированные» и «разрушающиеся», с множеством переходных форм. Первую группу составляют органеллы с четко контурированной наружной мембраной и лишь единичными поврежденными кристами.

Гипоплазированные митохондрии уменьшены в объеме, со сниженным количеством крист, обычная ориентация которых нарушена. Встречаются органеллы с их преимущественно радиальным или циркулярным расположением. Несмотря на небольшие размеры таких мито-

хондрий, кристы не всегда достигают противоположной поверхности органеллы, часто причудливо изогнуты, образуют петли, кольца, сложноконтурные фигуры. Широкие межкристистые промежутки выполнены матриксом средней электроннооптической плотности. Разрушение каждой кристы такой митохондрии заметно «опустошает» органеллу (рис. 2.47). В большинстве КМЦ гипоплазированные митохондрии наиболее многочисленны, что, вероятно, обусловлено нарушением внутриклеточной регенерации в условиях циркуляторной гипоксии и компенсаторной гиперфункции рабочих клеток миокарда. В связи с уменьшением суммарной площади внутренней мембраны метаболический потенциал гипоплазированных митохондрий относительно невысок, а вклад в воспроизводство макроэргических фосфатов каждой из органелл ограничен даже в тех случаях, когда при электронно-гистохимическом выявлении оксидоредуктаз их немногочисленные кристы контрастируются на всем протяжении.

Гипоплазия и деструкция внутренней мембраны митохондрий наиболее выражена в массивных компактных скоплениях, где, тем не менее, часто видны признаки их деления, причем воспроизводятся морфофункционально неполноценные формы. При этом обусловленные хронической ИБС особенности функционирования КМЦ стимулируют дальнейшую пролиферацию митохондрий как стереотипный, детерминированный повышенной нагрузкой компенсаторно-приспособительный процесс.

Разрушающиеся и утрачивающие свою метаболическую активность митохондрии присутствуют в большинстве КМЦ, что подтверждает



Рис. 2.47. Гипоплазия и альтеративные изменения митохондрий КМЦ при хронической ИБС (кардиобиопсия; ув. 13 000)

хронический дефицит энергетического обеспечения их функции и ускоряет на ускоренный износ гиперфункционирующих органелл. Доля деструктивно измененных митохондрий резко увеличивается при прогрессирующей альтерации КМЦ.

Наряду с обусловленным перестройкой митохондриома снижением эффективности тканевого дыхания в рабочих клетках миокарда страдает и гликолиз. Одно из свидетельств этого — образование электронноплотных белково-полисахаридных комплексов-гликосом и отложения липогликогена. Депонирование метаболически малоэффективных форм гликогена наиболее часто происходит рядом с деструктивно измененными митохондриями, в их вкратных скоплениях, в зонах лизиса Мф или отека саркоплазмы (рис. 2.48).

Нарушения энергетического метаболизма и электролитного гомеостаза КМЦ изменяют условия работы их контрактильного аппарата, обуславливая его деструктивные изменения и компенсаторно-приспособительную перестройку. При этом в еще обратимой фазе патологического процесса уже наблюдаются десинхронизация Мф и деформация их саркомеров, фокальные пересокращения, патологическая релаксация либо микрофокальный лизис миофиламентов. Часто эти явления встречаются в различных сочетаниях, отражая неоднозначность механизмов и различную степень контрактильной дисфункции мышечных клеток. Инициальные сдвиги проявляются несовпадением фаз сокращения и расслабления Мф. Несогласованность функциональных циклов наблюдается как в смежных Мф, так и на протяжении некоторых из них. В соответствии с тяжестью функциональных нарушений отмечается искривление, утолщение и размытость Z-линий, деформация всех дисков, частичное, а местами полное разъединение саркомеров, в том числе концевых.

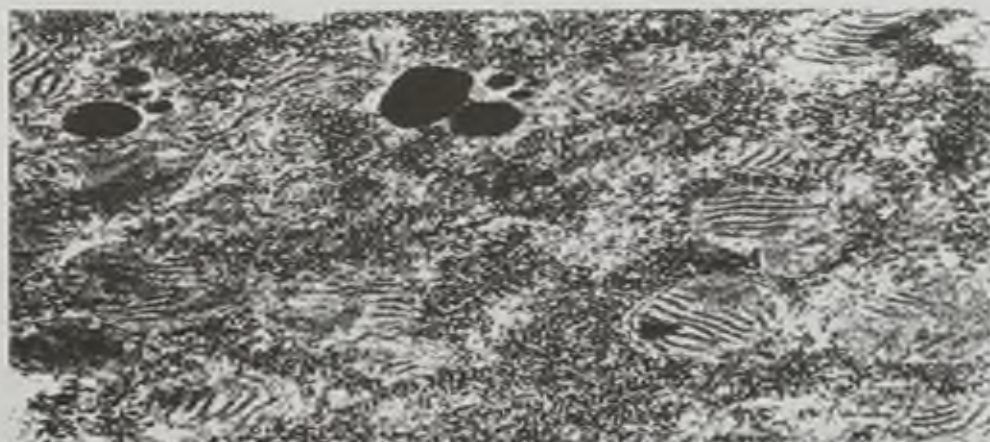


Рис. 2.48. Скопление гранул гликогена и гликосом среди поврежденных митохондрий вентрикулярного КМЦ (кардиобиопсия; ув. 12 000)

В некоторых КМЦ формируются обширные, сегментарные, контрактуры либо мелкие, но множественные зоны пересокращения Мф, перемежающиеся участками их перерастяжения, иногда с зернисто-глыбчатым распадом миофиламентов. Такие необратимые повреждения КМЦ обычно возникают при нарушении барьерных свойств и критическом повышении проницаемости сарколеммы, которые могут быть выявлены, например, с помощью танина или коллоидного лантана. Выключение Мф из сократительного цикла нередко сопровождается появлением дополнительных п-полосок рядом с расширенной, размытой Z-линией (рис. 2.49). Мф, утратившие способность к активному сокращению, приобретают волнистую форму, некоторые из них подвергаются разволокнуению.



Рис. 2.49. Повреждение Мф с дополнительными п-полосками рядом с Z-линиями релаксированных саркомеров (ув. 12 000)

Патологическая релаксация Мф часто сопровождается их лизисом, множественность вариантов которого отражает динамику и особенности морфогенеза этих повреждений. Вначале возникает расплавление отдельных миозиновых протофибрилл, затем это явление приобретает характер мелкогнездного мозаичного расплавления миофиламентов, что, еще не нарушая непрерывность Мф, уже, вероятно, существенно ограничивает их функциональные возможности (рис. 2.50а). Прогрессируя, процесс приводит к расплавлению протофибрилл на значительных участках, часто проявляя повышенный тропизм к срединным, миозиновым, зонам саркомеров. Иногда отмечается преимущественная деструкция I-дисков вместе с Z-линиями, что также выключает Мф из акта сокращения (рис. 2.50б). В крупных участках лизиса обычно встречаются релаксированные фрагменты Мф с «оплавленными» концами, свободно взвешенные в просветлен-

ной саркоплазме. Однако наиболее обширные и тяжелые изменения развиваются при тотальном недифференцированном лизисе миофиламентов, поражающем преимущественно аксиальные отделы КМЦ (рис. 2.50в).

Вместе с сократительными элементами повреждаются и другие органеллы КМЦ. Лизису миофиламентов сопутствуют снижение концентрации рибосом и отек саркоплазмы. При этом между деструкцией органелл и расположением лизосом прослеживается определенная пространственная связь. Первичные и вторичные лизосомы закономерно

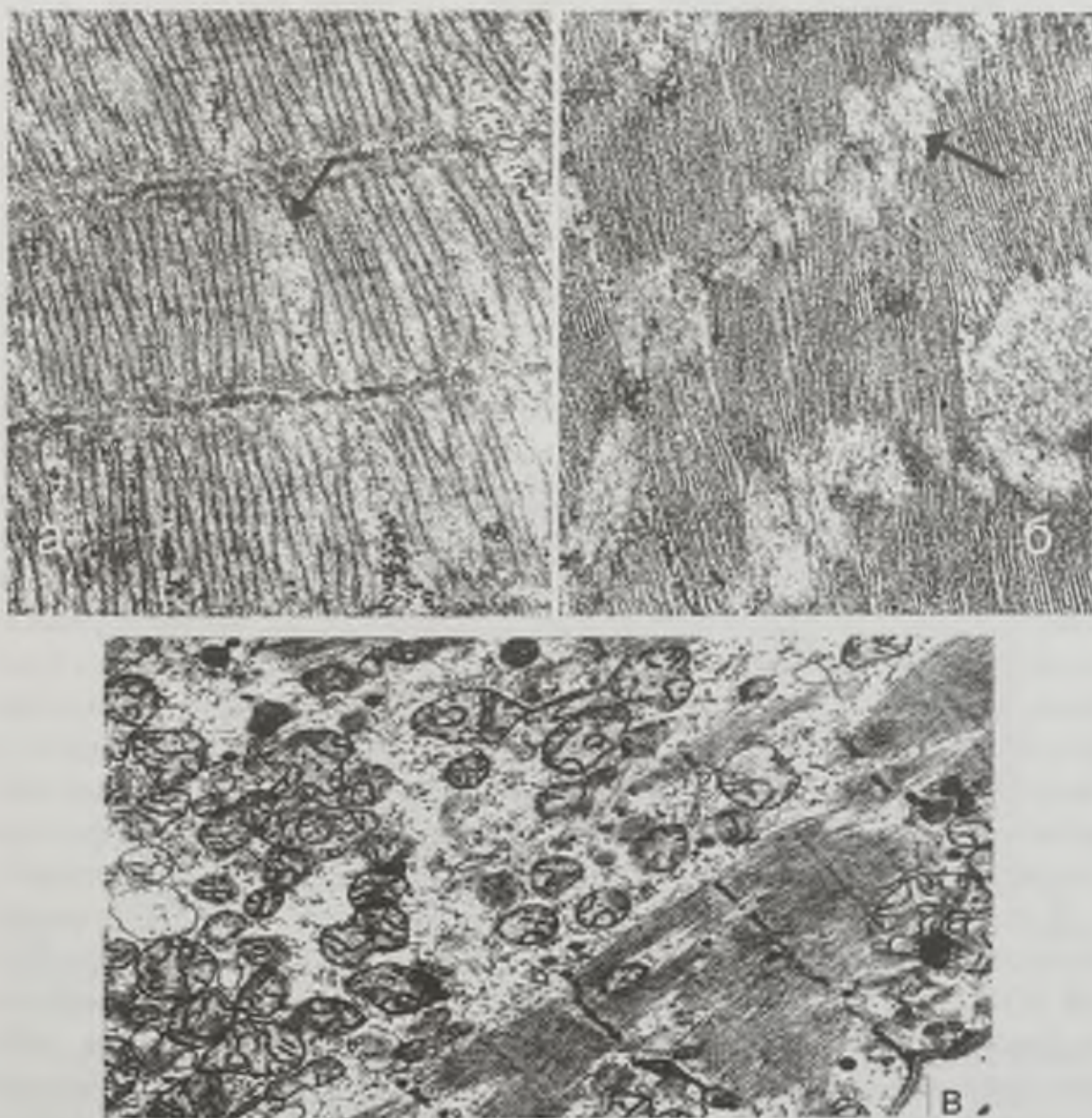


Рис. 2.50. Повреждение сократительного аппарата КМЦ при хронической ИБС: а — мозаичное расплавление миозиновых протофибрилл (стрелки) (ув. 40 000); б — избирательный лизис I-дисков вместе с Z-линиями (ув. 21 000); в — тотальное расплавление миофиламентов, вакутное скопление митохондрий (ув. 8000)

концентрируются в зонах лизиса ультраструктур КМЦ, в том числе и в вакатных скоплениях митохондрий. При этом мембранная оболочка лизосом утрачивает четкость контуров, а плотность их матрикса снижается, что, возможно, соответствует «лабилизации» этих органелл с утечкой заключенных в них ферментов в закисленную внутриклеточную среду (рис. 2.51).

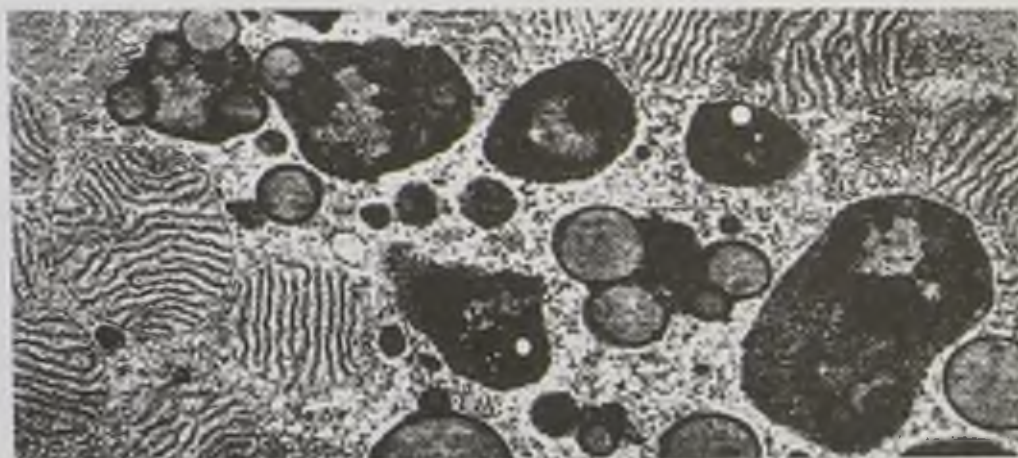


Рис. 2.51. Хроническая ИБС. Скопление в КМЦ среди митохондрий первичных лизосом и аутофаголизосом с полиморфным содержимым (ув. 18 000)

Лизис миофиламентов, наблюдающийся при резком уменьшении концентрации рибосом в саркоплазме, не всегда сочетается с морфологическими признаками снижения функциональных возможностей ядра КМЦ. Лизосомы, осуществляя необходимую в условиях гиперфункции клетки катаболическую функцию по освобождению ее от изношенных и балластных структур, в необычных условиях чрезмерно растормаживаются, превращаясь в источник разнообразных катаболических факторов. В результате помимо прямого неспецифического повреждения органелл КМЦ активированными гидролазами, диффундирующими в саркоплазму из лизосом, ими освобождаются и нуклеазы, которые оказывают значительно более существенный неблагоприятный эффект на ультраструктуру КМЦ, локально разрушая их регенераторный аппарат.

В результате характерный для хронической ИБС патогенетический комплекс вместе с циркуляторной гипоксией и постоянной перегрузкой КМЦ приводит и к неадекватности пластического обеспечения их функции. Наряду с адаптационным наращиванием объема либо инволютивными изменениями клетки это индуцирует множественные полиморфные повреждения ее органелл, рассеянные по всей площади ультратонкого среза, восстановление которых требует дополнительного напряжения репаративных процессов, что еще более осложняет сложившуюся ситуацию (см. рис. 2.37, 2.41).

Поверхность умеренно набухшего, с просветленной нуклеоплазмой ядра активно работающих клеток часто образует крупные выступы, втяжения и ниши, которые заполняются митохондриями. Усложнение рельефа нуклеолеммы сочетается с дилатацией ее пор и неравномерным расширением перинуклеарной цистерны. Иногда ядро КМЦ смещается с аксиальной зоны на периферию клетки, под сарколемму. Электроннопрозрачная нуклеоплазма чаще всего выполнена диффузно распределенным эухроматином и небольшим количеством беспорядочно взвешенных в ней глыбок гетерохроматина. Некоторые КМЦ имеют 2 ядра, расположенные в различных участках клетки, на значительном удалении друг от друга, но, тем не менее, во вполне сходном морфофункциональном состоянии. Ядра гипертрофированных КМЦ содержат 3–4 ядрышка, размеры которых могут существенно отличаться друг от друга (рис. 2.52). Обычно в них преобладает гранулярный компонент, полностью маскирующий фибриллярные структуры нуклеолеммы. В гипертрофированных КМЦ многочисленные рибосомы часто ассоциируются между собой, образуя полисомы, и с регенерирующими миофиламентами, плотно усеивают мембрану канальцев ШЭР, скапливаются в фокусах пролиферации митохондрий.

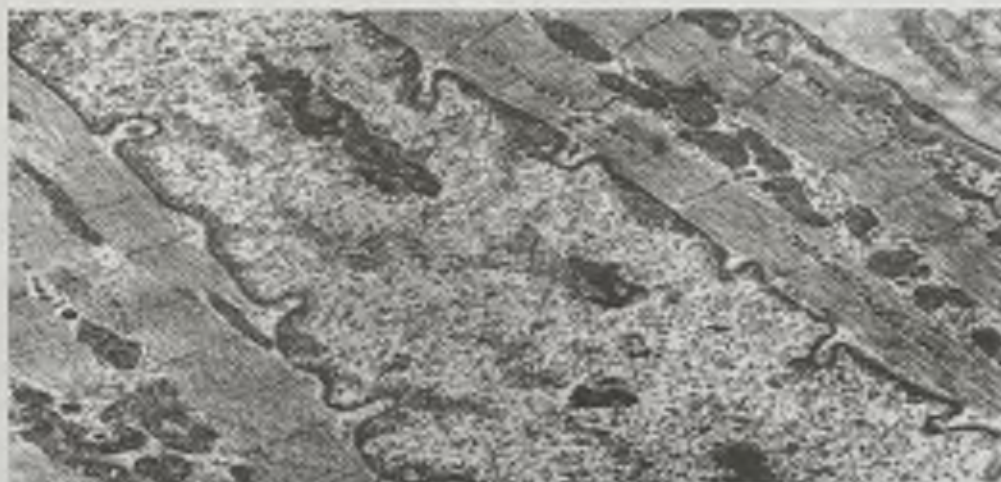


Рис. 2.52. Гипертрофия и гиперплазия ядрышек в заполненном мелкопетлистым эухроматином ядре вентрикулярного КМЦ (кардиобиопсия; ув. 5500)

Характерная особенность ультраструктуры вентрикулярных КМЦ — гипертрофия и гиперплазия пластинчатого комплекса и ЭПР (рис. 2.53). При этом локализация его элементов, ЭПР и новообразующихся первичных лизосом, как правило, совпадает, что, вероятно, связано с их функциональным кооперированием при обеспечении возросших секреторной активности, пластических потребностей гиперфункциони-

рующей клетки и неизбежно сопряженным с этим усилением процессов внутриклеточного катаболизма.

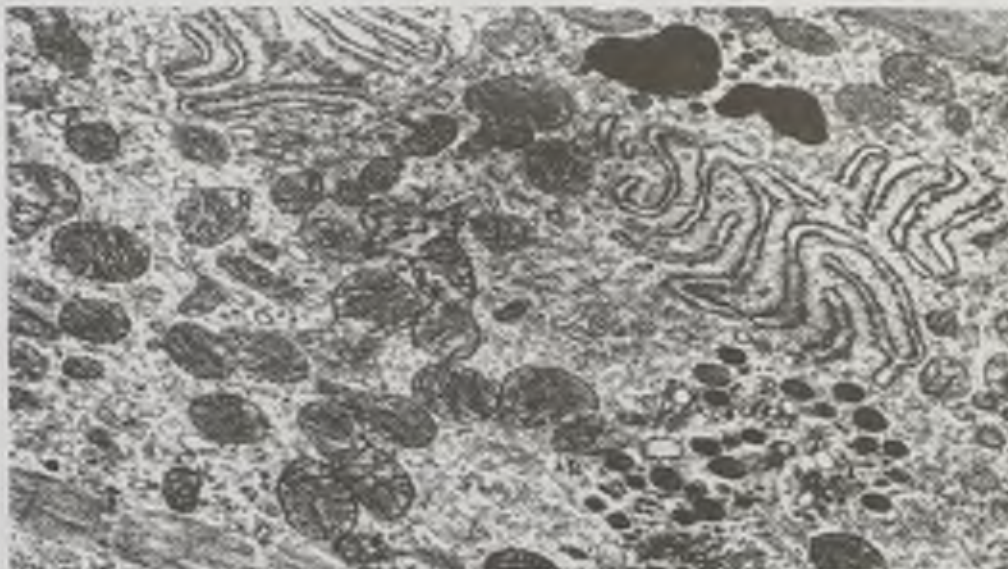


Рис. 2.53. Элементы ШЭР и комплекса Гольджи КМЦ, окруженные многочисленными везикулами, вакуолями и созревающими первичными лизосомами (кардиобиопсия; ув. 7500)

Наряду с обычной локализацией в перинуклеарной зоне, эти органеллы встречаются в межмиофибриллярных пространствах, полярных участках клетки, под сарколеммой, на большом расстоянии от ядра. Изменение формы и вакуолизация дигтиосом пластинчатого комплекса, образующих кольцевидные фигуры, полиморфизм элементов, увеличение размеров и количества периферических цистерн органеллы трансформируют ее из пластинчатого в тубулярно-вакуолярный комплекс (рис. 2.54). Его произвольно ориентированные элементы окружают многочисленные пузырьки различных размеров, стенка которых, подобно МПВ, образована одноконтурной мембраной, а содержимое — аморфные слабоосмиофильные субстанции. Часть везикул, увеличиваясь, превращается в тельца округлой или овоидной формы с уплотняющимся мелкозернистым матриксом, которые созревают в первичные лизосомы.

Фрагменты ЭПР, которые обычно имеют вид спиралевидных тубулярных фигур или канальцевых комплексов с густо усеянной рибосомами мембраной, нередко трансформируются в кавернозноподобные фигуры или крупные вакуоли. Мембранные структуры, выполненные прозрачным содержимым, которые только благодаря наличию гранул РНП идентифицируются как элементы ШЭР, встречаются практически в любой зоне КМЦ (см. рис. 2.54), что, надо полагать, отражает повышенную функциональную активность этой органеллы.

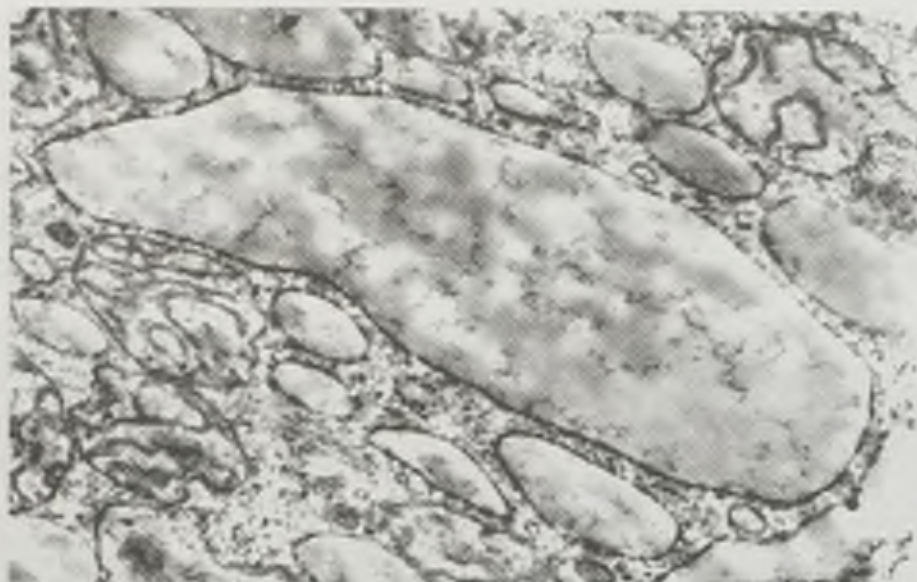


Рис. 2.54. Кавернозноподобная трансформация элементов ШЭР КМЦ при хронической ИБС (ув. 23 000)

Морфофункциональное состояние ядерно-рибосомного аппарата КМЦ свидетельствует не только о напряжении пластических процессов, но и в ряде случаев об их истощении. Несостоятельность компенсаторно-приспособительных механизмов, связанная с исчерпанием потенциальных (не исключено, что генетических) возможностей сердечной мышцы, также имеет достаточно определенную морфологию. Относительно гармоничное увеличение размеров КМЦ, по-видимому, возможно лишь на определенном этапе развития патологического процесса, продолжительность которого определяют многие факторы, нарушающие тканевый и внутриклеточный гомеостаз (рис. 2.55). Затем начинаются прогрессирующие изменения ультраструктуры органелл, клеток и миокарда в целом.

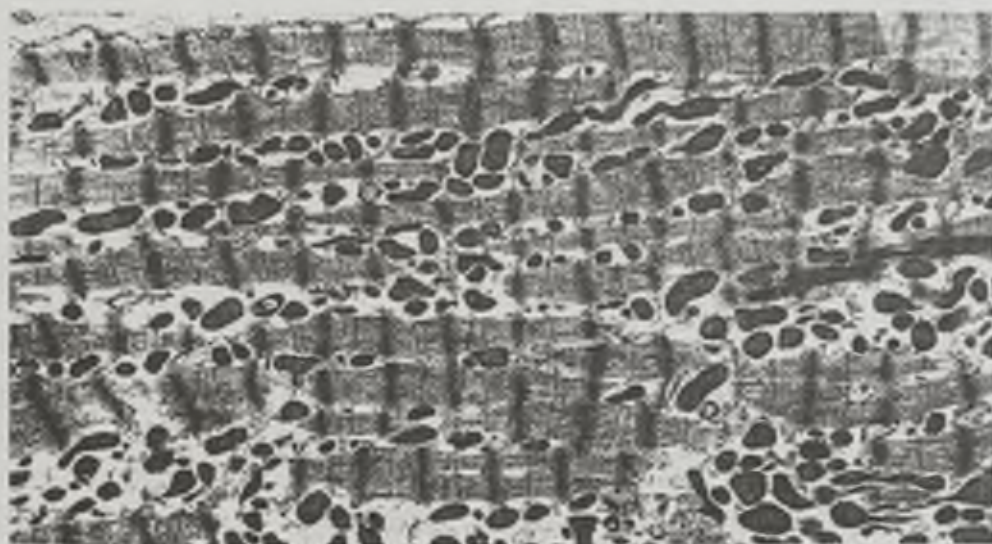


Рис. 2.55. Фрагмент КМЦ с явлениями адаптивной гипертрофии при хронической ИБС (ув. 4000)

Несмотря на очевидное усиление пролиферативной активности митохондрий, направленной на компенсацию их ускоренного износа, основная доля прироста объема КМЦ при хронической ИБС связана с гипертрофией и гиперплазией Мф. Нарастивание массы сократительных структур осуществляется неравномерно, сопровождаясь в местах своей наибольшей выраженности вытеснением других органелл (рис. 2.56).



Рис. 2.56. «Маломитохондриальная» зона КМЦ при некоординированной гипертрофии Мф (кардиобиопсия; ув. 6000)

Чрезмерное утолщение Мф затрудняет транспортное обеспечение их функции. В результате в мышечных клетках сердца наряду со скоплениями митохондрий формируются маломитохондриальные зоны, почти исключительно состоящие из резко и неравномерно утолщенных Мф, которые иногда подвергаются продольному расщеплению на более тонкие фрагменты.

Таким образом, при высоком уровне пластической активности, обеспечивающей прирост суммарной массы Мф и митохондрий и тем самым гипертрофию КМЦ, происходит дискоординация регенераторных механизмов, ведущая к прогрессирующим диспропорциям во взаиморасположении органелл. В совокупности с нарушением пространственных взаимоотношений Мф с митохондриями и СПР это усугубляет неадекватность их энергетического обеспечения и метаболизма Ca^{2+} , десинхронизируя процессы сокращения и расслабления. Соответственно, часто наблюдающееся продольное расщепление резко гипертрофированных Мф должно рассматривать как своеобразный этап их адаптационной перестройки. В образующиеся щели встраиваются митохондрии, каналцы СПР, цитогранулы. Однако и в этом компенсаторно-приспособительном процессе нередко отмечаются отклонения, снижающие его эффективность.

Отщепляющиеся «миофибриллярные полосы» варьируют по толщине. Во многих случаях процесс продольного расщепления Мф остается незавершенным. Пролиферация митохондрий в новообразованных и существовавших межмиофибриллярных пространствах сопровождается формированием своеобразных решетчатых миофибриллярно-митохондриальных конструкций, которые не характерны для здорового миокарда. Помимо того, в некоторых КМЦ встречаются отложения гомогенного осмиофильного материала в виде наплывов под сарколеммой, на вставочных дисках и Z-линиях или мостиков между смежными саркомерами. В скоплениях таких субстанций на Z-линиях иногда различима продольная исчерченность (рис. 2.57).

Проявление отклонений в координации пластических процессов — феномен локального нарушения параллельности миофиламентов. В результате еще недостаточно исследованных механизмов отдельные группы протофибрилл и целые Мф располагаются под углом к продольной

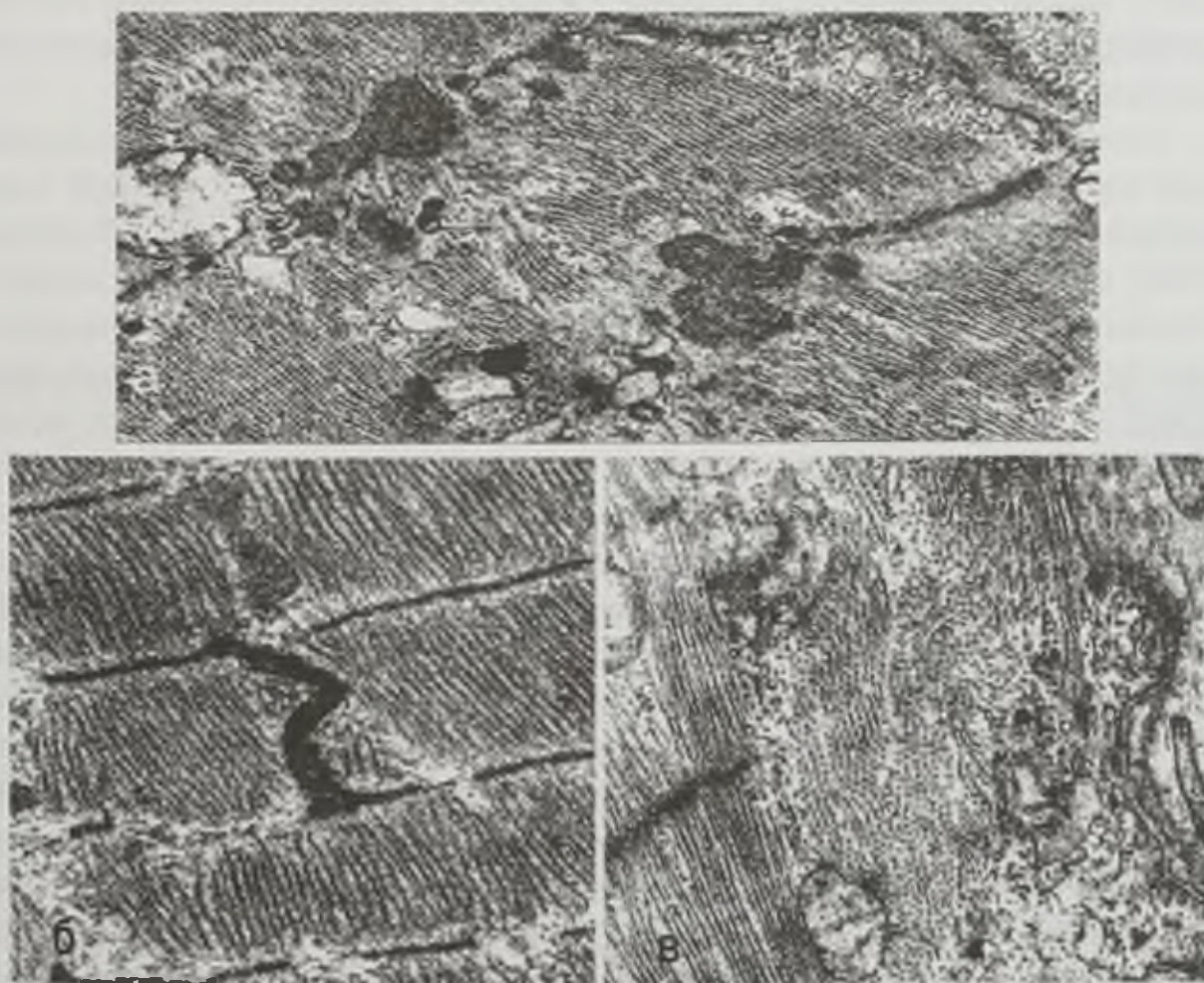


Рис. 2.57. Дисрегенераторные изменения КМЦ при хронической ИБС: а — массивные «наплывы»; б — мостик между Z-линиями смежных саркомеров из осмиофильного Z-материала; в — взаимоперпендикулярная ориентация смежных Мф (кардиобиопсия; ув. 18 000)

оси клетки и по отношению друг к другу, иногда вплоть до их взаимоперпендикулярной ориентации. Одно из возможных объяснений этого явления состоит во взаимосвязи деструктивных и репаративных процессов, непрерывно осуществляющихся в КМЦ, так как повреждение Мф сохраняющей жизнеспособность клетки в то же время является стимулом для регенерации их оставшихся фрагментов. Помимо того, обусловленные энергодефицитом нарушения кальциевого гомеостаза КМЦ в условиях хронической функциональной перегрузки не исключают реализацию Ca^{2+} -кальмодулин-кальцинеуринового механизма их гипертрофии (Molkentin J., Dorn G., 2001; Овчинникова О.А., Конради А.О., 2002). Эти механизмы, по-видимому, срабатывают независимо от расположения фрагментов поврежденной Мф, постепенно формируя функционально малоэффективные клетки с атипичной конструкцией сократительного аппарата и дальнейшим перераспределением нагрузки между КМЦ (см. рис. 2.57). Все описанные изменения более выражены в клетках с «объемными» отклонениями — в гипертрофированных либо подвергающихся атрофии, где также происходит прогрессирующая перестройка цитоархитектоники.

Тестирование барьерных свойств сарколеммы с помощью таннина или коллоидного лантана показывает, что подобные нарушения нормальных пространственных взаимоотношений органелл и метаболизма КМЦ снижают их резистентность к таким неблагоприятным воздействиям, как циркуляторная гипоксия, гиперфункция и нейрогуморальные факторы, пропорционально степени этой перестройки. Атрофия КМЦ, которая происходит посредством гипоплазии различных популяций органелл, может приводить к 2–3-кратному и более уменьшению диаметра клеток. Это, однако, не всегда сопровождается выраженным истончением мышечных волокон, часть из которых, как отмечалось выше, представляет собой многокомпонентные комплексы. В таких мышечных волокнах отчетливо наблюдается поперечная и продольная диссоциация КМЦ с разрастанием соединительной ткани между ними.

В атрофирующихся клетках часто развивается внутриклеточный отек, отмечаются все описанные выше варианты повреждения ультраструктуры, приобретая более манифестированный характер. Гидратация саркоплазматического матрикса, изменяя внутриклеточную среду и разобшая органеллы, усугубляет метаболические нарушения и способствует прогрессированию альтераций. Агрегирование гликосом, представляющих сравнительно устойчивый и слабо метаболизируемый белково-полисахаридный комплекс, подтверждает качественные изменения внутриклеточной среды.

Иногда нарушения водно-электролитного баланса КМЦ сопровождаются вакуолизацией саркоплазмы. Появление вакуолей наблюдалось вне четкой зависимости от внутриклеточного отека и деструктивных сдвигов, чаще в атрофичных КМЦ со значительной перестройкой общей архитектоники. Крупные вакуоли с прозрачным либо слабоосмиофильным содержимым, ограниченные одноконтурной мембраной, нередко наблюдались и в других клетках (рис. 2.58). Помимо того в некоторых КМЦ встречаются вакуоли с двухконтурной оболочкой, выполненные саркоплазмой со взвешенными гликосомами, что позволяет предположить неоднородность механизмов этого явления и по крайней мере в части случаев отнести его к эндофагоцитозному варианту прогрессирующей альтерации КМЦ (Тумановська Л.В. и др., 2004).



Рис. 2.58. Крупная двухкамерная вакуоль в КМЦ, окруженная одноконтурной мембраной, с электроннооптически прозрачным содержимым (кардиобиопсия; ув. 6500)

Для атрофирующихся КМЦ в еще большей степени, чем для других клеток сократительного миокарда, характерен полиморфизм митохондрий с преобладанием их метаболически малоэффективных гипопластических форм. Вместе с тем даже в таких клетках встречаются не только ватчатые, но и компактные скопления митохондрий. Осмиофильная дегенерация и миелиноподобная трансформация иногда поражают сразу целые группы этих органелл, что свидетельствует о прогрессирующей перекисно-окислительной модификации липопротеидных комплексов их мембран.

Контрактильный аппарат атрофичных КМЦ слагается из Мф неравномерной толщины, ориентация которых часто нарушена. В саркоплазме таких КМЦ, несмотря на преобладание в ядрышках фибриллярного компонента над гранулярным, заметно меньше рибосом, чем в

гипертрофированных или малоизмененных клетках. Вместе с признаками энергетического дефицита, резким уменьшением саркоплазматического пула РНП это свидетельствует о недостаточной пластической активности ядерно-рибосомного аппарата клетки, что способствует аномальной регенерации Мф и других органелл с исходом в атрофию КМЦ. При дистрофических явлениях, прогрессирующих независимо от характера претерпеваемых клеткой объемных преобразований, изменения ядра колеблются в широких границах. Прогрессирующий отек приводит к набуханию и еще большему просветлению нуклеоплазмы. Объем ядра увеличивается, складки его оболочки расправляются. В далеко зашедших случаях происходит его пузырьковидная трансформация, лизис и вымывание хроматина. Ядрышки таких патологически измененных ядер утрачивают гранулярный компонент, а обнажающаяся нуклеолонема фрагментируется или подвергается коллапсу. Содержание РНП в их саркоплазме также существенно снижается. В совокупности с нарастающей деструкцией ультраструктуры КМЦ это напоминает изменения, описанные в экспериментах по целенаправленному индуцированию пластической недостаточности (Семенова Л.А. и др., 1985).

Деструктивным изменениям КМЦ сопутствует увеличение числа аутофаголизосом, часто образующих конгломераты с неоднородным осмиофильным содержимым. Полиморфизм аутофагосом, наряду с фазой их развития, определяется характером наполнения сегресом, трансформирующихся во вторичные лизосомы после слияния с запасательными гранулами. Крупные полиморфные аутофаголизосомы наряду с фрагментами поврежденных протофибрилл, митохондрий и другими мембранными комплексами включают липиды и цитогранулы (см. рис. 2.51). Не исключена также возможность слияния небольших вторичных лизосом либо их повторное включение в аутофагосомы вместе с другими продуктами внутриклеточного катаболизма, что определяет формирование упомянутых выше конгломератов. Отмечается также миелиноподобная трансформация мембран КМЦ, равно как и характерное для данных наблюдений накопление в перинуклеарной зоне липофусцина, по-видимому, связанное как с оксидативным стрессом, так и с деятельностью лизосомно-вакуолярного аппарата клетки. Помимо описанных выше изменений в отдельных КМЦ можно наблюдать формирование поверхностью ядра множественных выступов и втяжений различного объема и формы (рис. 2.59). В сочетании с резкой гипертрофией ядрышка это можно рассматривать как инициальную фазу апоптоза (Погодина Л.С. и др., 2006).



Рис. 2.59. Резкое усложнение рельефа поверхности ядра КМЦ с конденсацией хроматина в нуклеоплазме и под нуклеолеммой (кардиобиопсия; ув. 4500)

Более очевидное свидетельство программированной гибели КМЦ — конденсация хроматина в грубые, полиморфные, гиперосмиофильные глыбки, свободно взвешенные в просветленной нуклеоплазме и скапливающиеся под сложноконтурной ядерной оболочкой (рис. 2.60). Подобные явления развиваются в КМЦ как с относительно мало измененным митохондриомом, так и в клетках с набухшими гипоплазированными митохондриями и повышено осмиофильными, со смазанной естественной исчерченностью, Мф.

Все это ограничивает сократительную способность миокарда, стимулируя избыточное наращивание массы, повреждения или атрофию миофиламентов и митохондрий в разных клетках и даже в различных зонах одних и тех же КМЦ с нарушением их архитектоники. В результате наряду с повреждением и гибелью одних мышечных клеток миокарда поддерживается компенсаторная гиперфункция и гипер-

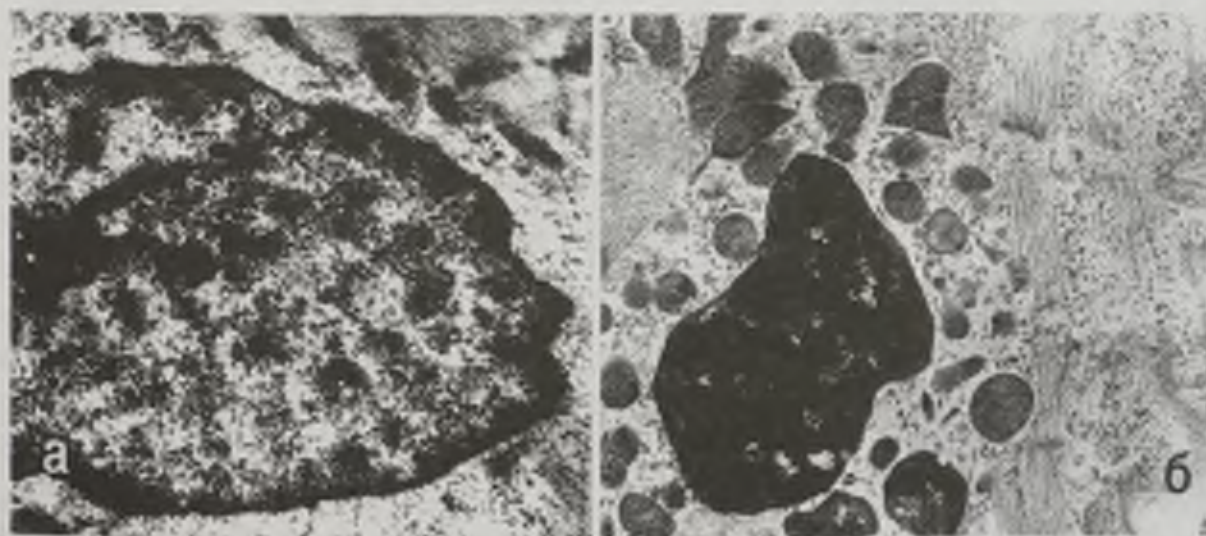


Рис. 2.60. Грубоглыбчатая конденсация и маргинация хроматина (а), пикноморфная трансформация ядра КМЦ по апоптозному типу (б) (кардиобиопсия; ув.: а — 14 000; б — 7000)

трофия других. Нарушение пластических и регенераторных процессов обуславливает прогрессирующие качественные изменения структуры, метаболизма и функции вентрикулярных КМЦ, создавая предпосылки для их атрофии, а в отдельных случаях и для апоптоза.

Изменения интрамуральной нервной системы отличаются мозаичностью, обусловленной высокой чувствительностью ее элементов к кислородной недостаточности. В связи с этим микрорегиональные нарушения нутритивного кровотока, вызывающие обратимые изменения КМЦ, могут быть критическими для нервных терминалей.

В кажущихся интактными или относительно мало измененными варикозных расширениях симпатических нейрональных окончаний отмечается полиморфизм везикулярных включений, существенно отличающихся не только размерами, но и электроннооптической плотностью своего содержимого. Помимо того, в миокарде часто встречаются в той или иной степени поврежденные нервные элементы, перегруженные большими и малыми везикулами, содержащими синтезируемые катехоламины, либо почти свободные от везикулярных включений (рис. 2.61). Базальная мембрана таких нервных терминалей часто рарифицируется вплоть до фокального рассеивания, плазмолемма утрачивает четкость контуров и подвергается микроконфигурационным изменениям.

Наряду с избыточным освобождением везикул в окружающую среду это свидетельствует о нарушении функции систем воспроиз-

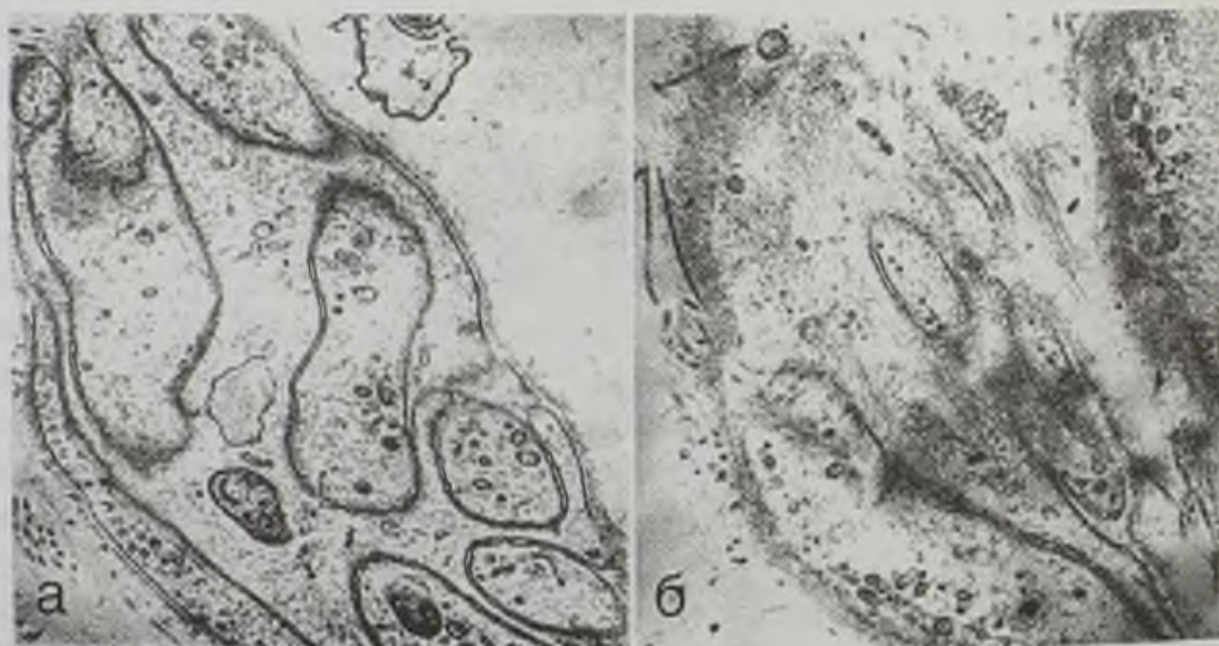


Рис. 2.61. Дистрофические и деструктивные изменения интрамиокардиальных элементов симпатической нервной системы: а — «гиповезикуляция» и полиморфизм везикулярных включений; б — повреждение цитолеммы и освобождение содержимого в интерстиций (кардиобиопсия; ув. 16 000)

водства, транспортирования и катаболизма нейромедиаторов, а также об ограничении их обратного захвата симпатическими окончаниями. Дистрофические и деструктивные изменения обуславливают локальные колебания концентрации норадреналина в интерстиции миокарда в широких пределах, иногда многократно превышающих норму (Nakata T. et al., 1996; Vuelov H. et al., 2003; Козловская И.Ю. и др., 2004). Кроме того, интермедиарный отек и качественные изменения внутритканевой среды, в том числе обособление нервных терминалей, КМЦ и микрососудов, нарушают пути миграции и «нейтрализуют» катехоламины как в случае деструкции элементов нервной системы, так и при их изоляции вследствие прогрессирующего кардиосклероза, обуславливая стойкую «десимпатизацию» соответствующих участков ИЕТ миокарда.

Реакция симпатической иннервации миокарда, наряду с циркуляторной гипоксией, дискоординацией процессов микроциркуляции и компенсаторной гиперфункцией КМЦ, способствует прогрессирующей морфофункциональной гетерогенности миокарда при хроническом течении ИБС. Такая морфологическая картина соответствует нарастающему истощению миокарда при его компенсаторной гиперфункции в условиях хронической ишемии, связанной с выраженным атеросклеротическим поражением коронарных, интрамуральных артерий и МГЦР.

2.7. ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОГО МИОКАРДА ИШЕМИЗИРОВАННОЙ ЗОНЫ

Атеросклеротический стеноз просвета какой-либо магистральной артерии сердца представляет собой хронический патологический процесс, вызывающий прогрессирующую перестройку миокарда, которая приобретает тотальный характер. Вместе с тем уровень коронарной гемоперфузии, достоверно отличающийся в бассейнах резко стенозированных сосудов и при их изменениях, не превышающих гемодинамически значимый порог, обуславливает качественные отличия миокарда соответствующих зон. Наряду с неодинаковой сократительной способностью, это определяется особенностями тканевого метаболизма, структурной перестройки вентрикулярных КМЦ, а также механизмов адаптации и дизадаптации в новых условиях их функционирования.

Морфофункциональная гетерогенность рабочих клеток миокарда ишемизированной и внеишемической зон свидетельствует о неоднородности процессов модификации воспроизводства энергии и связанных с ее дефицитом явлений клеточного катаболизма. При этом изменения в каждой из них также не представляют собой стереотипной картины вследствие патологически фиксированной мозаичности нутритивного кровотока. В бассейне стенозированной коронарной артерии распределение ограниченного объема притекающей крови между в различной степени редуцированными фрагментами МГЦР становится еще более важным фактором гетерогенности ишемизированного, гипокинетического миокарда, чем в зоне его более адекватного кровоснабжения.

Угнетение сократительной способности сердечной мышцы, проявляющееся с момента стабильного ограничения гемоперфузии более чем на 35–40% от нормального уровня, возрастает параллельно степени ишемизации, снижающей воспроизводство энергии в КМЦ (Grund F. et al., 2006). Циркуляторная гипоксия, воздействие гуморальных и дисметаболических факторов, потенцирующих нарушения гомостаза внутритканевой среды, приводят к повреждениям вентрикулярных КМЦ с перераспределением функциональной нагрузки между органеллами и клетками и, как следствие, к их гипертрофии, явлениям атрофии и альтерации (Пауков В.С., Фролов В.А., 1982).

При хронической ИБС снижение коронарного кровотока, уже не компенсируемое резервными возможностями сосудистой системы и питаемой ткани, с явлениями гипокинезии соответствующего региона, отмечают почти у 50% пациентов (Di Carli M. et al., 1994; al-Mohammad J. et al., 1998). Последующая перестройка утрачивающего контракильную способность миокарда наслаивается на предшествовавшие компенсаторно-приспособительные изменения различных структурно-функциональных компонентов КМЦ, обусловленные работой в новых, патологических, условиях.

Формирование подобной зоны миокарда определяет не только постепенное ограничение коронарной гемоперфузии, но и снижение потребления им кислорода в ответ на часто рецидивирующие эпизоды ишемизации в бассейне стенозированного магистрального сосуда, в том числе и вследствие неспособности сосудистой системы адекватно реагировать на повышение функциональной нагрузки на сердечную мышцу, то есть критическое снижение коронарного резерва (Reneman R., 1998).

Негативные эффекты коронарной гипоперфузии сочетаются с редукцией трофического отдела МГЦР, что ограничивает воспроизвод-

ство энергетических ресурсов рабочих клеток миокарда с переориентацией нарабатываемого минимума макроэргических фосфатов на поддержание пластических потребностей клетки за счет сократительной и других ее функций (Яковлева Л.Н., Шусваль Н.Ф., 2010).

Снижение сократимости, пропорциональное дефициту кислорода и, соответственно, количеству воспроизводимых макроэргов, рассматривается как адаптационная реакция, пролонгирующая период переживания сократительного миокарда как при возникающей ОКН, так и при ее растянутом во времени формировании, что увеличивает возможности для пластической функции КМЦ (Redwood S. et al., 1998; Гавриш А.С., 1982; 2002). Минимализация обменных и энергетических процессов с ограничением механической работы пропорционально снижению кровотока и парциального давления доставляемого им кислорода, представляет собой специфический механизм эндогенной защиты вентрикулярных КМЦ, реализующийся в сочетании с развитием коллатералей (Аляви А.Л. и др., 2002; Atar D., 1997).

Выключение из сократительного цикла более или менее обширного региона миокарда пропорционально увеличивает нагрузку по обеспечению номинальной насосной функции сердца на его отделы, сохраняющие контрактильную способность. Со временем неодинаковое кровоснабжение обуславливают возрастающие структурно-метаболические различия вентрикулярных КМЦ, наслаивание которых на уже произошедшие изменения стимулирует те или иные из ранее наметившихся тенденций их морфофункциональной перестройки. Резкое сокращение энергозатрат при гипокинезии ишемизированного миокарда координирует дальнейшие изменения структуры его рабочих клеток, которые, в отличие от компенсаторно гиперфункционалирующих регионов, чаще подвергаются атрофии и альтерации, тогда как присутствие здесь КМЦ увеличенного объема, вероятно, является следствием предшествовавшего периода более адекватного кровоснабжения ткани (рис. 2.62).

Как известно, независимо от функциональной нагрузки миокард экстрагирует из перфузируемой крови до 70–75% кислорода, увеличение потребности в котором восполняется за счет повышения интенсивности кровотока (Цветков В.Д., 2004). При хронической ИБС этот важнейший адаптационный механизм ограничивается как на органном, так и на микрорегиональном уровнях. Между тем снижение парциального давления кислорода в артериальной крови с оптимального для окислительного фосфорилирования уровня в 20 до 5 мм рт.ст. блокирует функцию митохондрий по аэробному воспроизводству АТФ, инициируя необходимую для выживания КМЦ в таких условиях ми-

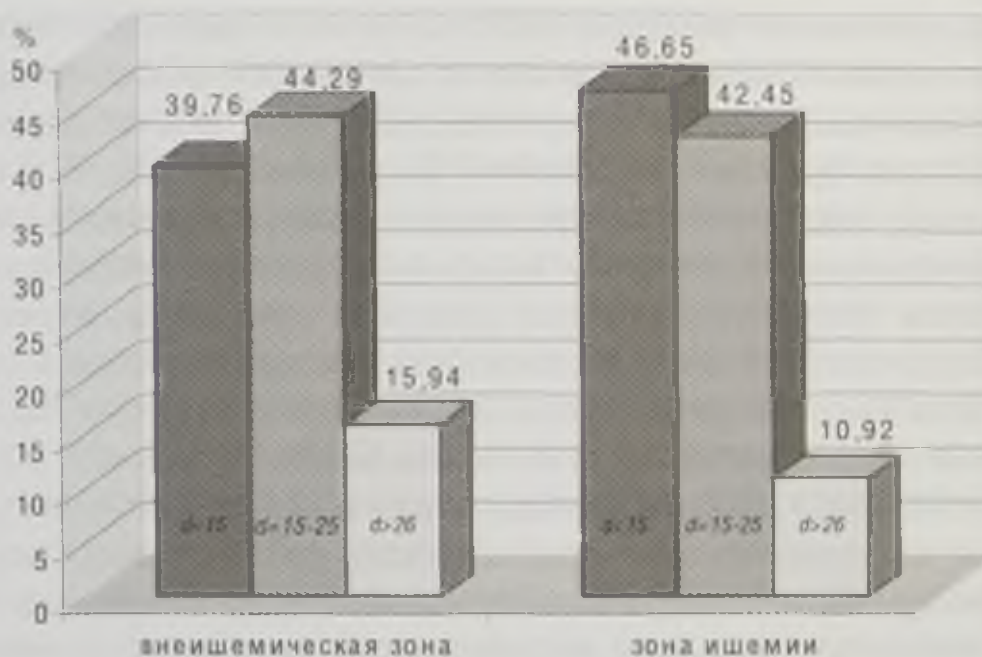


Рис. 2.62. Хроническая ИБС. Распределение КМЦ внеишемической и хронически ишемизированной зон миокарда по диаметру клеток (по данным кардиобипсий); d — диаметр КМЦ, мкм

нимизацию энергозатрат посредством ограничения их сократительной функции (Opie L., 1999; Shulz R., Ytisch G., 2000).

При моделировании эффект «гибернированного миокарда» возникал при снижении насыщения крови коронарного синуса кислородом с 30 до 17% (Grund F. et al., 2006). Однако вполне очевидно, что на микрорегиональном уровне этот интегральный показатель может варьировать в достаточно широких пределах. Умеренное ограничение оксигенации КМЦ еще не блокирует наиболее энергетически эффективную, но в то же время кислородоемкую утилизацию СЖК. Однако по мере развития патологического процесса в митохондриях и саркоплазме возрастает концентрация недоокисленных метаболитов, способных ингибировать β -окисление и другие этапы утилизации СЖК, включая ферменты дыхательной цепи и пируватдегидрогеназу, а также электронтранспортную систему митохондрий, обеспечивающую при посредстве АТФ-транслоказы-КФК доставку синтезированного Кф из органелл в цитозоль КМЦ (Nascimben L. et al., 1996).

Продукты расщепления СЖК, обладающие детергентоподобными свойствами, дестабилизируют цитомембраны, повышая доступность жирнокислотных остатков углеводородных цепей для кальцийзависимых фосфолипаз (Jain M. et al., 1986; Morin D. et al., Opie L. et al., 2004). Разрыхление фосфолипидного бислоя изменяет его электрофизиологические свойства, что негативно влияет на работу митохондрий, СПР и барьерно-транспортную функцию сарколеммы, а также

«подключает» катаболические факторы активирующихся лизосом. При более выраженных дисциркуляторных явлениях доминирующей формой энергообеспечения функции КМЦ становится гликолиз в аэробном или анаэробном вариантах в зависимости от доставки кислорода. Переключение КМЦ с окисления СЖК на аэробный гликолиз, более рентабельный при воспроизводстве АТФ в отношении расхода ограниченного кислородного ресурса, в сочетании с ограничением активности контрактильного аппарата КМЦ оптимизирует их энергетический баланс. Это пролонгирует период выживания клеток до перехода на анаэробный гликолиз, определяющий следующую, критическую, фазу адаптационной перестройки энергетического метаболизма гипоперфузируемого миокарда (Renstrom B. et al., 1989; Dispersyn G. et al., 1999).

Взаимоотношения между основными кислородзависимыми путями митохондриального синтеза АТФ — утилизацией СЖК и аэробным гликолизом — имеют характер реципрокного взаимодействия. Вследствие этого наработка общего для них продукта, ацетил-КоА, который по унифицированному пути используется для воспроизводства макроэргических фосфатов, при номинальном уровне оксигенации ткани обеспечивается их взаимопереклещением в зависимости от наличия субстратов и конечного акцептора электронов (Randle R., 1986). В данных условиях аэробная утилизация снижает внутриклеточные резервы гликогена, используемого для наработки пирувата, который при участии пируватдегидрогеназного комплекса превращается в ацетил-КоА, поступающий в общий метаболический котел (Opie L., 1999).

При дефиците кислорода схема метаболизма углеводов или СЖК нарушается как вследствие дискоординации ферментных систем цикла Кребса и связанных с ними клеточных механизмов трансмембранного переноса окисленных субстратов, так и в связи с дезинтеграцией мембранных комплексов митохондрий, обеспечивающих электрофизиологические процессы, компартментализацию внутри- и немитохондриального пространства и оптимальную локализацию энзимов, участвующих в электронтранспортных процессах, окислительном фосфорилировании и передаче накопленной энергии к местам ее утилизации (Скулачев В.П., 1989; Sack M. et al., 1996). Дисфункция митохондриального аппарата, главного потребителя кислорода в КМЦ, становится ведущим молекулярным механизмом нарушения энергетического обеспечения их функции в условиях ограниченной оксигенации. При этом первичной внутриклеточной мишенью дефицита кислорода оказываются оксидазы и оксидоредуктазы, представляющие собой единую структурно-метаболическую систему со свойствами

триггера, который инициирует каскад функционально-метаболических процессов адаптационного и патологического характера и подавление аэробного синтеза энергии в том числе (Лукьянова Д.Л. и др., 2007).

Дальнейшая минимализация кислородтранспортного обеспечения функции КМЦ приводит к редукции всех кислородзависимых механизмов регенерации АТФ и переключению с аэробного гликолиза на наименее энергетически эффективный анаэробный путь утилизации глюкозы. Несмотря на низкую конечную энергетическую отдачу анаэробного гликолиза, отключение сократительной функции КМЦ, потребляющей более 60% внутриклеточной энергии, сохраняет клетке АТФ в объеме, позволяющем поддерживать электролитный гомеостаз и пластические процессы на уровне, предотвращающем некроз (Goldhaber G., 1997; Хомазюк А.И., Гончар И.В., 2000).

Снижение эффективности окислительного фосфорилирования обуславливает накопление в митохондриях «невостребованных» НАДН и ацетил-КоА, которые стимулируют протеинкиназу, ингибирующую пируватдегидрогеназу. В КМЦ изменяется концентрация и соотношение всех компонентов адениннуклеотидного пула, оказывая дискоординирующее влияние на клеточный метаболизм (Дудченко А.И., Лукьянова Л.Д., 2003; Lopaschuk G., 1999; Stanley et al., 2005).

Процесс вынужденного перехода КМЦ на анаэробный гликолиз, помимо ограничения воспроизводства АТФ, сопровождается ростом внутриклеточной концентрации пирувата и неорганического фосфора, образованием лактата и внутриклеточным ацидозом (Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф., 1986; Орлов Л.Л. и др., 1987). Закисление внутриклеточной среды и избыток неорганического фосфора при низком уровне АТФ ингибирует Mg^{2+} -стимулируемую АТФ-азу миозина, Ca^{2+} -зависимую АТФ-азу СПР и Na^+/K^+ -АТФ-азу сарколеммы, обуславливая функциональную неэффективность энергозатратных ионных насосов, обеспечивающих депонирование некомпартментализованного Ca^{2+} и электрофизиологические процессы (Braunwald E., 1984; Kuwahara T. et al., 1997; Писаренко О.И., 2009). Происходящая метаболическая перестройка, ограничивая контрактильную активность миокарда, в итоге оказывается важным компонентом цитопротекторного механизма, отодвигающего некроз КМЦ (Budinger G. et al., 1998; Капелько В.И., 2005; Сагач В.Ф., 2007).

Стабилизировавшееся «гипометаболическое» состояние характеризуется комплексом структурно-метаболических изменений КМЦ. Митохондриальная дыхательная цепь функционально сопряжена с транскрипционной экспрессией генов отсроченного действия, при-

частных в условиях хронической гипоксии к адапционным процессам, в частности поступлению глюкозы в КМЦ, активированию гликолитического воспроизводства макроэргических фосфатов, оптимизации электролитного гомеостаза и стимулированию пластической функции клеток (Jaakkola P. et al., 2001; Semenza G., 2002).

Транслокация в ядро редкосчувствительной субъединицы индуцибельного белка HIF-1 активирует гены, ответственные за синтез адаптивных белков, повышающих резистентность ишемизированных клеток (Semenza G., 2000; 2001; Jaakkola P. et al., 2001). Долговременное переключение на гликолиз сопровождается экспрессией GLUT-1 и GLUT-4 — белков-транспортеров глюкозы через клеточную мембрану, снижает потребность КМЦ в инсулине, стимулирует синтез кардиопротекторных белков, в том числе шоковых протеинов HS 70; HIF-10, а также антиапоптотических белков типа Bel-2 (Roberts D. et al., 2003; Рыбакова М.Г., Кузнецова И.А., 2005). Генетическую основу имеет также активация белков IAP, вовлеченных в антиапоптоз (Bolling S. et al., 1998; Bartling B. et al., 1999). Активируются генные программы, причастные к клеточному росту (VEGF; H11-киназа). В то же время отмечаются провоспалительные и оксидативные эффекты, связанные с ФНО- α , индуцибельной и митохондриальной NO-синтазами (Bonow R., 1996; Ramachandran A. et al., 2002). В КМЦ снижается содержание титина, десмина, коннексина 43, винкулина, кардиотина и других протеинов, определяющих формообразующую функцию цитоскелета (Kim S.-J. et al., 2003; Vax J. et al., 2004).

Наряду с дефицитом Кф, нарушающим функционирование ион-транспортных механизмов КМЦ, одним из факторов дискоординации внутриклеточных потоков Ca^{2+} становятся изменения в обмене кальцийсвязывающих протеинов, в частности гиперпродукция фосфоламбана (Derge C. et al., 2004; Thijssen V. et al., 2004). Дисфункция ионтранспортных механизмов КМЦ сочетается с перестройкой их сигнал-трансдукторной системы, ее рецепторного аппарата, о чем свидетельствует сдвиг соотношения между β - и α -адренорецепторами в пользу последних (Shan K. et al., 2000).

Несмотря на активацию гликолиза, резидуальный кровоток иногда все же способен предупреждать чрезмерное накопление лактата и пировиноградной кислоты в части КМЦ, о чем свидетельствует отрицательная артерио-венозная разница в пробах крови из аорты и коронарного синуса (Fallovola J. et al., 2003; Лутай М.И., 2009). Имеются также сообщения о том, что адаптационная перестройка может стабилизировать в КМЦ уровень АТФ, поддерживая функцию их редуцированного

митохондриального аппарата при нормальном или повышенном поглощении глюкозы и стимулировании неогликогенеза.

Морфологически констатируемое в условиях хронической ишемизации ремоделирование КМЦ с гипоплазией контрактильного аппарата и митохондриома, резким усложнением рельефа нуклеолеммы умеренно набухших, гомогенно заполненных хроматином ядер, гиперплазия ШЭР расцениваются как частичная реализация генной программы фетального дедифференцирования клеток (Соколова Р.И., Жданов В.С., 2005).

Таким образом, сохранение миокарда при хронической ишемии обеспечивается рядом защитных механизмов, комплекс которых направлен на снижение расхода АТФ сократительным аппаратом КМЦ. Это достигается, прежде всего, путем ограничения входа ионов кальция в клетку, снижения чувствительности к нему актомиозинового комплекса Мф и ограничения синтеза сократительных белков, а также минимализации процессов, сопряженных с воспроизводством АФК. При этом, однако, несмотря на повышенное потребление глюкозы и сохранение целостности цитомембран, структурно-метаболический статус КМЦ неуклонно ухудшается (Labinaz M. et al., 2002; Капелько В.И., 2005).

Альтеративные процессы, развивающиеся в миокарде в условиях редуцированного кровотока, не менее многообразны, чем адаптивные механизмы, в основе которых лежит самоограничение использования энергии КМЦ. Изменения миокарда пропорциональны длительности его ишемизации, причем накопление деструктивных явлений может усиливаться положительной инотропной стимуляцией (нейрогуморальной или резко возрастающей физической нагрузкой) при исчерпанном коронарном резерве. Такая прогрессирующая перестройка структуры и функции сократительного миокарда квалифицируется как «ишемическая кардиомиопатия» (Капелько В.И., 2005).

В адаптационные и дезинтегративные процессы вовлекаются все структурные компоненты КМЦ, причем в различной степени выраженные изменения резко усугубляют морфофункциональную гетерогенность хронически ишемизированного миокарда. При электронномикроскопическом исследовании интраоперационных кардиобиоптатов в неодинаково кровоснабжаемых зонах миокарда наблюдаются во многом сходные варианты перестройки КМЦ, но в различном количестве и с неодинаковой глубиной изменений.

В исследованиях, посвященных морфологии гибернированного миокарда, как правило, описывают КМЦ, перегруженные гликогеном, с редуцированным контрактильным аппаратом и митохондриомам,

фрагментированным СПР, просветленным ядром, равномерно заполненным хроматином и сложноконтурной нуклеолеммой (Ausma J. et al., 1998; Shulz R., Ytush G., 2000; Цыпленкова В.Г., 2005; Соколова Р.И., Жданов В.С., 2005; Кияк Ю.Г., Чигрян Г.В., 2007). Наши данные указывают на то, что такие изменения, так же как и КМЦ с отежной саркоплазмой, но без гранулярных включений, встречаются и в активно сокращающемся миокарде внешнешемической зоны. Одной из возможных причин таких отличий в ультраструктуре КМЦ при хронической ишемии миокарда являются, вероятно, микрорегиональные особенности нутритивного кровотока.

В обоих случаях переход клеток на гликолитический путь энергообеспечения с включением адаптационных механизмов осуществляется на фоне пластической недостаточности и активации внутриклеточного катаболизма. Однако в одном варианте еще поддерживаются минимальные условия и для достаточно полной утилизации метаболитических субстратов, и для элиминирования продуктов, образующихся в условиях нарушенного гипоксией обмена, тогда как в другом — дефицит кислорода и закисление внутриклеточной среды, обусловленные циркуляторной гипоксией, блокируют аэробный и анаэробный гликолиз. Образующийся вследствие этого избыток активно доставляемой в саркоплазму глюкозы структурируется в метаболически инертные полисахаридно-белковые комплексы — гликосомы, скапливающиеся в зонах, свободных от лизированных Мф, элементов цитоскелета и других органелл, а также рядом с гипоплазированными и поврежденными митохондриями как еще одно косвенное свидетельство их дисфункции. Это ограничивает дальнейшее снижение рН внутриклеточной среды и осмореактивные эффекты, провоцируемые избыточным накоплением глюкозы в КМЦ.

Вместе с тем в ишемизированной и внешнешемической зонах миокарда закономерно встречаются КМЦ с существенными отклонениями в цитоархитектонике, обусловленными фокальной гиперплазией Мф или митохондрий. Тем не менее структурные изменения КМЦ, подвергающихся хронической ишемизации, имеют определенные особенности. Энергетический дефицит ограничивает не только их контрактильную функцию, но и другие энергозависимые процессы, обуславливая более выраженные атрофические явления на клеточном и альтеративные — на субклеточном уровнях.

Структурно-метаболическая гетерогенность митохондрий КМЦ ишемизированной зоны проявляется в большей степени, чем вне ее. Здесь чаще встречаются гипоплазированные органеллы, составляющие

во многих клетках основную массу митохондриома. Долговременное функционирование в условиях ограниченной доставки кислорода сопровождается не только модификациями процессов воспроизводства энергии в КМЦ с поэтапным угнетением аэробных процессов, увеличением роли анаэробного гликолиза и транспорта глюкозы через ГГБ, но и расширением популяции мелких гипоплазированных митохондрий, ферментная система которых, однако, еще способна работать в данных условиях (Лукьянова Л.Д. и др., 2007).

Прогрессирующая перестройка митохондриома переживающих КМЦ хронически ишемизированной гипокинетической зоны миокарда происходит в различных вариантах. Набухшие органеллы с небольшим количеством сложноконтурных крист и конденсированные, с многочисленными параллельно упакованными складками внутренней мембраны, часто превращаются в почти лишенные крист вакуоли, окруженные внешней митохондриальной мембраной с гомогенизированным, просветленным или повышено осмиофильным содержимым (рис. 2.63).

Иногда деструкция органеллы имеет ограниченный характер, распространяясь лишь на некоторую ее часть с разграничением поврежденной и функционирующей зон сплошной оболочкой и их последующим отделением друг от друга. Эти морфофункциональные изменения подтверждаются реакцией на СДГ, что согласуется с данными о пар-

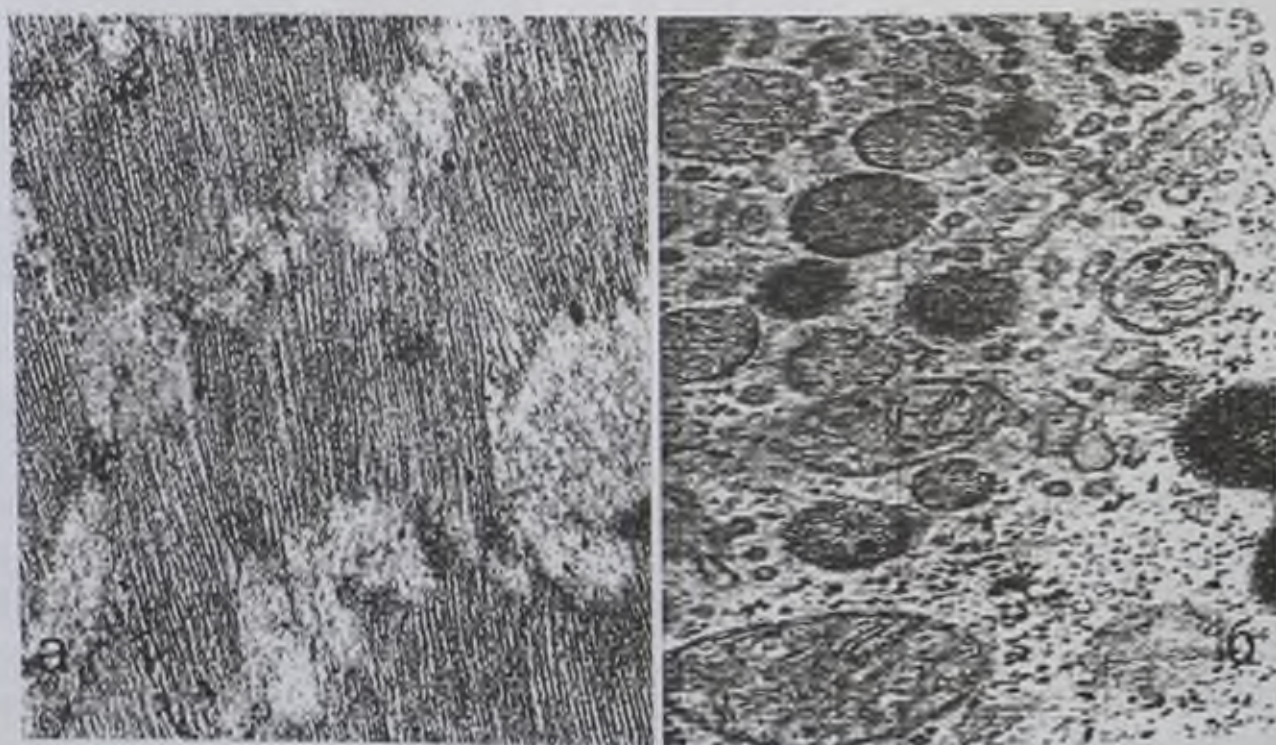


Рис. 2.63. Деструктивные изменения гипоплазированных митохондрий КМЦ в зоне хронической ишемизации миокарда: а — с просветлением матрикса, б — с различной степенью повышения его электроннооптической плотности (ув. 14 000)

циальном сохранении активности цитохромоксидазы в митохондриях КМЦ, подвергающихся длительному гипоксическому воздействию (Сапрунова В.Б. и др., 2008).

Компактные скопления пролиферирующих митохондрий встречаются реже, и они менее объемны, чем в клетках активно сокращающегося миокарда, заметно расширяется субпопуляция гипоплазированных органелл, подвергающихся деструктивным изменениям. Помимо изменений ультраструктурной организации митохондрий, в их матриксе часто встречаются гранулярные электронноплотные включения фосфата кальция, наблюдаются локусы диссоциации внутренней мембраны с гомогенизацией более или менее значительного количества крист. Помимо плотных гранулярных включений фосфата кальция при электронногистохимическом тесте с НГА выявляется различная степень насыщения органелл катионом Ca^{2+} , причем интенсивность специфического контрастирования свидетельствует о повышенном уровне его кумулирования в большинстве митохондрий вне четкой зависимости от состояния их структуры (рис. 2.64).

При электронногистохимическом определении активности СДГ маркирование даже внешне малоизмененных митохондрий отличается выраженной неравномерностью, со снижением суммарной интенсивности специфического контрастирования, свидетельствуя о значительнее выраженных метаболических сдвигах, чем об этом можно судить на основании рутинной трансмиссивной электронной микроскопии.

Морфометрический анализ также дает основания для заключения о более глубоких изменениях энергообразующей системы ишемизированных КМЦ, чем в клетках внеишемической зоны. Наряду с тенденцией к снижению объемной плотности митохондрий в КМЦ из бассейна стенозированной артерии относительно зоны активно сокращающегося



Рис. 2.64. Неравномерное специфическое контрастирование митохондрий КМЦ из зоны хронической ишемии при тесте на Ca^{2+} с НГА (ув. 12 000)

миокарда заметно уменьшается и среднее количество структурно «полноценных» крист на каждую органеллу. Это существенно ограничивает суммарный энергетический потенциал митохондрия, рассчитываемый как произведение объемной плотности митохондрий на удельное содержание неповрежденных крист, который в сокращающемся и ишемизированном миокарде составляет 49,1 и 35,8 у.е.

Гипоксическое снижение электронтранспортной эффективности цикла трикарбоновых кислот и терминальной окислительно-восстановительной цепи, нарушающее окислительное фосфорилирование, тесно сопряжено с повышенным воспроизводством АФК (Виноградов А.Д., Гривенникова В.Г., 2005; Петрищев Н.Н. и др., 2006). Редуцирование основной энергообразующей функции митохондрий трансформирует органеллы в мощный источник АФК и проапоптогенных факторов. Свободные радикалы кислорода и оксид азота, избыточно продуцируемый митохондриальной NO-синтазой, локализованной на внутренней мембране органеллы, а также образующийся при восстановлении нитрита в условиях ишемии при высокой концентрации кумулируемого митохондриями Ca^{2+} , атакуют цитомембраны и другие внутриклеточные структуры, причем их мишенью в первую очередь оказываются сами митохондрии (Зоров В.Б. и др., 2007; Марков М.Х., 2009).

Вследствие пластической недостаточности, генетически детерминирующей модификацию структурных компонентов КМЦ, и воздействия катаболических факторов, активируемых измененной внутриклеточной средой, поврежденные органеллы могут получать убиквитин-протеиновую метку, вовлекаясь в шоперон-опосредованный процесс собственного элиминирования (Loscalzo J., Welch G., 1995; Hershko A. et al., 2000; Turner G., 2000; Glickman M., Ciechanovez A., 2002).

В результате митохондрии, помимо или вместо АТФ поставляющие катаболические факторы и представляющие опасность для клетки, становятся объектом лизосомной атаки, которая реализуется в нескольких вариантах. Наиболее часто органеллы с электронноплотными гранулярными включениями, свидетельствующими о далеко зашедшем патологическом процессе, поглощаются крупными полиморфными аутофаголизосомами, причем в некоторых фагоцитированных митохондриях иногда еще различаются остатки гомогенизирующихся крист. В других случаях происходит тесное сближение митохондрии и активированной лизосомы, которая сливается с объектом своей атаки либо «инъецирует» в него полифункциональный набор своих катаболических энзимов, превращающих митохондрию в вакуоль с осмиофильным содержимым, окруженную собственной мембраной (рис. 2.65).

Поврежденные органеллы подвергаются миелиноподобной трансформации либо изолируются от внутриклеточной среды сплошной

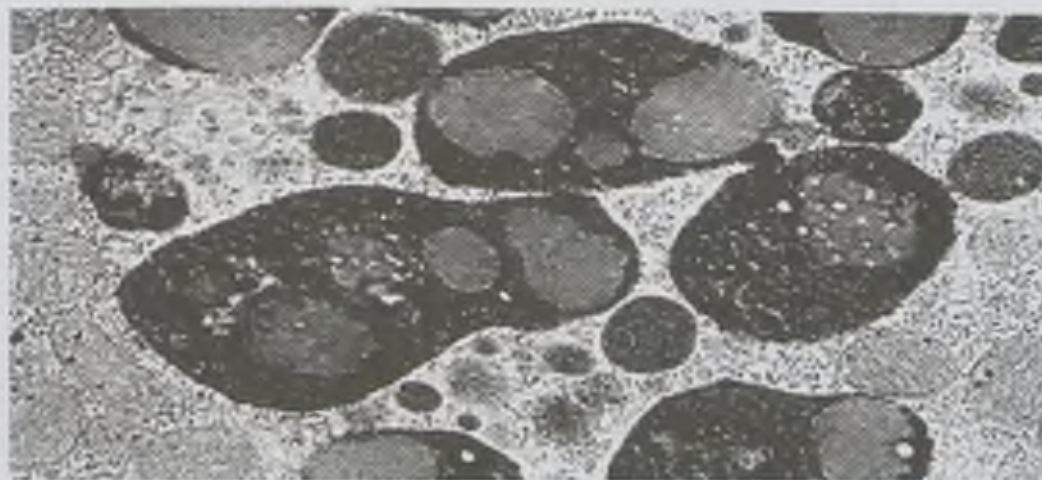


Рис. 2.65. Вне- и внутрилизосомная деградация гипоплазированных митохондрий вентрикулярного КМЦ с гранулярными электронноплотными включениями (ув. 8000)

мембраной, защищающей клетку от продуктов митохондриального дисметаболизма. Вместе с митохондриями объектом внутриклеточного секвестрирования в перегруженных депонированным гликогеном КМЦ оказываются гликосомы, белковый компонент которых также способен подвергаться окисно-перекисной модификации. Взвешенные в просветленном саркоплазматическом матриксе цитогранулы выполняют крупные, обособленные одноконтурной мембраной вакуоли либо оказываются содержимым небольших лизосомоподобных включений с осмиофильной оболочкой и содержимым (рис. 2.66).

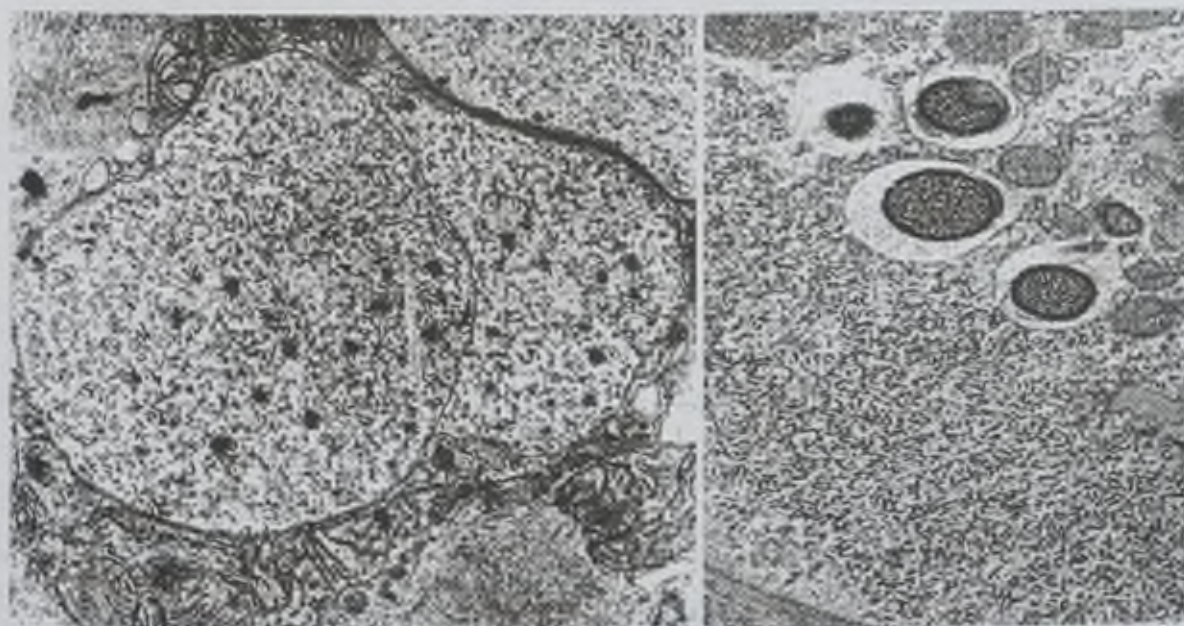


Рис. 2.66. Аутофагические вакуоли, содержащие гликосомы, в КМЦ ишемизированного миокарда (ув. 8000)

Наряду с митохондриями объектами адаптационных и варьирующих по степени выраженности катаболических процессов, которые инициируются в рабочих клетках миокарда при хронической ИБС, становится контрактильный аппарат и другие органеллы. Лучшая оксигенация и, соответственно, энергетическое обеспечение КМЦ внешнемиоческой зоны миокарда, сохраняющих контрактильную функцию, позволяет клетке эффективнее наращивать массу обеспечивающих ее органелл. Иногда, однако, это приводит не только к гипертрофии, но и к прогрессирующей перестройке ультраструктуры КМЦ с наслаиванием альтеративных явлений, в значительной степени связанных с ускоренным износом субклеточных элементов, вплоть до утраты таким КМЦ способности эффективно выполнять свою основную контрактильную функцию (рис. 2.67).



Рис. 2.67. Глубокая перестройка внутренней структуры вентрикулярного КМЦ с нарушением его контрактильной функции при хронической ИБС (ув. 5000)

Напротив, в ишемизированном миокарде, несмотря на режим экономии энергетических ресурсов, создаются предпосылки для деградации внутриклеточных структур и атрофии КМЦ. Ограниченный синтез высокоэнергетических фосфатов сочетается с оксидативным повреждением белков, контролирующих Na^+/H^+ и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмен (Kim S. et al., 2003). При электронногистохимическом тесте на Ca^{2+} с НГА отмечается неравномерное специфическое контрастирование не только митохондрий, но и деформированных, с микрофокальной диссоциацией мембраны, канальцев СПР (рис. 2.68) и его дилатированных цистерн, как правило, перегруженных катионом, который, по-видимому, фикс-

сируется в них вследствие гиперпродукции фосфоламбана (Heusch G., 1997; Сперелакис Н., 2008).



Рис. 2.68. Зона ишемии миокарда; специфическое контрастирование митохондрий и элементов СПР КМЦ; тест на Ca^{2+} с НГА (ув. 21 000)

В результате нарушения транссарколеммного транспорта электролитов, Ca^{2+} в том числе, дополняются неспособностью СПР полноценно регулировать освобождение и обратный захват катиона. Возникающие при этом кальциевый дисбаланс, снижение рН саркоплазмы и увеличение содержания неорганического фосфата снижают кальциевую чувствительность Мф, провоцируют их пересокращение либо релаксацию, в обоих случаях ограничивая сократимость ишемизированных КМЦ, способствуя возникновению контрактур и стабилизации множественных ригорных комплексов в поврежденных клетках (Bolli R., Marban E., 1999; Kloner R., Jenniugs R., 2001).

Внутриклеточный ацидоз и электролитный дисбаланс активируют Ca^{2+} -стимулируемые и не зависящие от Ca^{2+} протеазы, неспецифические и кардиотропные кальпаины, гидролазы, диффундирующие из лизосом при перекисно-окислительной модификации их фосфолипидной оболочки, лизосомные и ассоциированные с рибосомами рибонуклеазы (Perrin G. et al., 2004).

Явления диссоциации и денатурации макромолекулярных протеиновых комплексов КМЦ под воздействием разнообразных катаболических факторов, предсуществовавших в клетке и активирующихся в патологических условиях, а также индуцируемых хронической ишемией, способны инициировать убиквитин-протеасомный механизм, вместе с контролируемыми в нормальных условиях процессами перекисного окисления saniрующей мембранные, белковые структуры клетки и внутриклеточную среду (Миттенберг А.Г. и др., 2007; Евдонин А.Л., Медведева Н.Д., 2009; Маргулис Б.А., Гудкова Н.В., 2009).

Генетические сдвиги, которые в гибернированном миокарде ограничивают синтез «нормальных» сократительных белков, стимулируя экспрессию специфических протеинов фетального типа, повышают вероятность превращения элементов контрактильного аппарата в один из объектов подобных воздействий (Asuma J. et al., 1988; Reneman R., 1998). Это часто приводит к избирательному и неселективному лизису протофибрилл вплоть до диссоциации дисков релаксированных саркомеров гипокинетических КМЦ (рис. 2.69). При этом в каждом кардиобиоптате можно проследить этапность «диссоциативно-дедифференцировочной» перестройки вентрикулярных КМЦ, которой подвергаются и предварительно гипертрофированные, и атрофичные клетки.

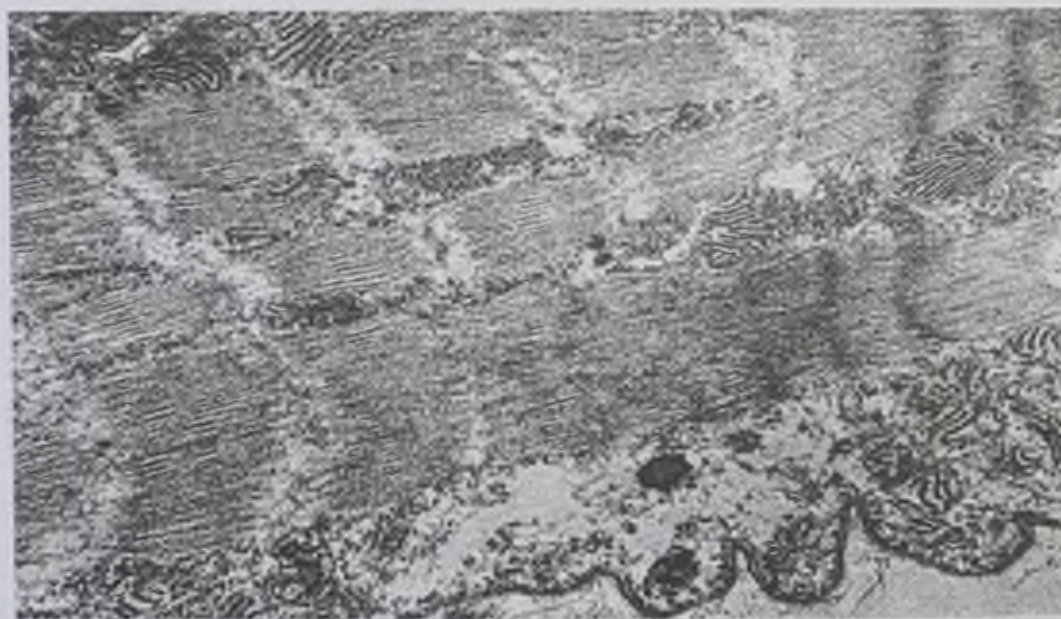


Рис. 2.69. Диссоциация I-дисков саркомеров поврежденного КМЦ из бассейна стенозированной коронарной артерии (ув. 7000)

Расплавление контрактильных элементов, начинаясь «таянием» отдельных протофибрилл, может завершаться так называемым футлярным миоцитоллизисом с коллабированием сарколеммы и эндомизiums без продуктивной клеточной реакции окружающей клетку рыхлой соединительной ткани (рис. 2.70, см. цветную вклейку). Иногда процесс начинается как перинуклеарный отек с заполнением освобождающейся от Мф территории электроннооптически прозрачной жидкостью, в которой накапливаются гликосомы, либо без таковых. В некоторых КМЦ в таких зонах удается видеть фрагментированную тонкофибрилярную сеть цитоскелета.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о неоднозначных механизмах формирования КМЦ с типичной для хронически ишемизированного миокарда ультраструктурой, в основе которых

лежат не только генетически детерминированные явления, обусловленные стойкими метаболическими сдвигами в условиях неадекватного кислородно-трофического обеспечения его функции, но и прогрессирующая инволюция, лишь частично компенсируемая адаптационными процессами в переживающих клетках.

Мозаичность перестройки вентрикулярных КМЦ дает возможность объективизировать представления о последовательности происходящих в них изменений. На одной электронограмме можно видеть относительно мало измененные клетки, КМЦ с далеко зашедшими явлениями атрофии и деструкции контрактильных элементов, полиморфизмом митохондрий и скоплением гранул гликогена в расширенных межмиофибриллярных пространствах, клетки с выраженными дискинетическими нарушениями в маломитохондриальных участках и часто описываемые в «спящем» миокарде КМЦ с единичными периферически расположенными релаксированными Мф, большая часть внутриклеточного пространства которых заполнена электроннооптически прозрачной жидкостью со взвешенными цитогранулами и мелкими темными митохондриями (рис. 2.71–2.73).

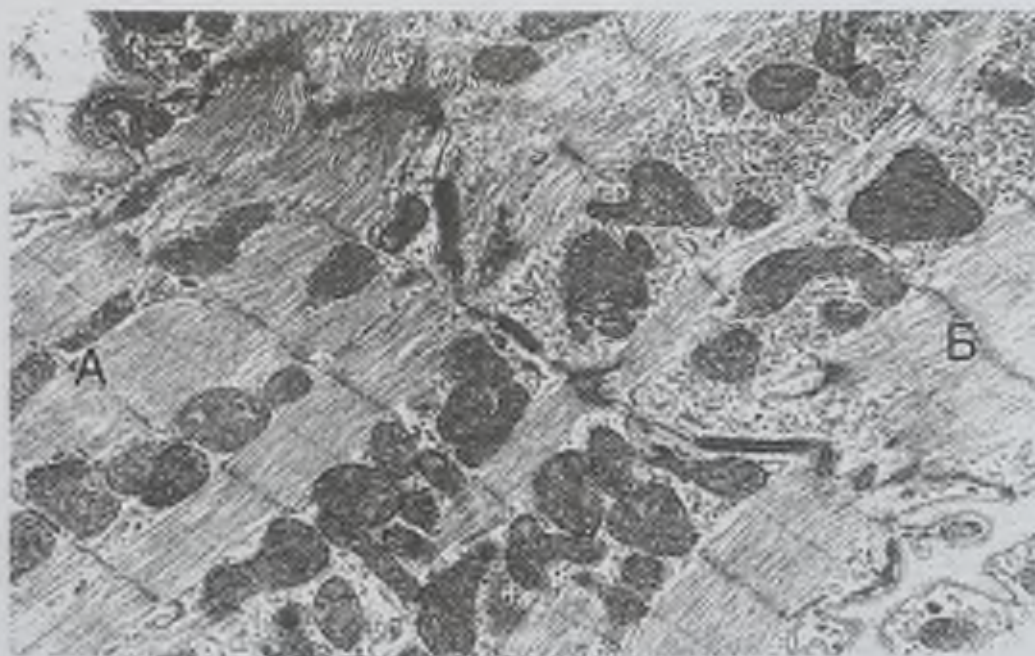


Рис. 2.71. Уменьшенные в объеме КМЦ: А — с относительно мало измененной ультраструктурой; Б — с явлениями ишемической перестройки, разграниченные модифицированным вставочным диском (ув. 6000)

Редуцирование контрактильного аппарата, ограничивающее его функцию, уменьшает потребность КМЦ в энергетических фосфатах пропорционально степени и экспозиции ишемии миокарда, что, в свою очередь, способствует снижению мощности и потребности в

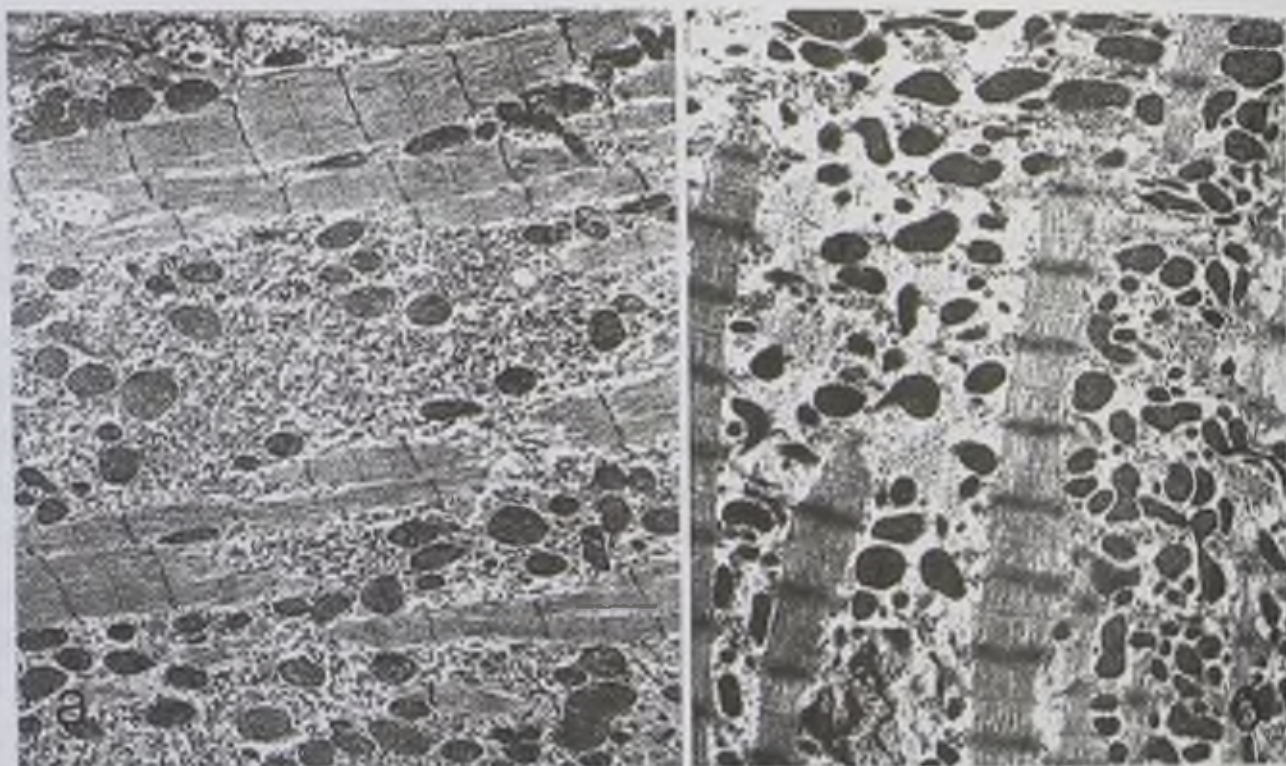


Рис. 2.72. Вентрикулярные КМЦ из бассейна стенозированной коронарной артерии: а — выраженные деструктивные изменения контрактильного аппарата, мелкие гиперосмиофильные митохондрии и скопление гликогена в саркоплазме; б — с теми же изменениями, но без скоплений гликогена в саркоплазме (ув. 5000)



Рис. 2.73. Смежные КМЦ: А — клетка, подвергшаяся глубокой ишемической перестройке; Б — КМЦ с выраженными дискинетическими изменениями контрактильных структур своей «маломитохондриальной» зоны (ув. 6000)

кислороде основного энергообразующего аппарата КМЦ, митохондриома, состоящего в таких клетках из мелких полиморфных органелл, часто с явлениями диссоциации внутренней мембраны, погруженной в матрикс повышенной электроннооптической плотности.

Несмотря на прогрессирующее снижение сократительной способности, ишемизированный миокард сохраняет способность к стимулируемому сокращению. Очевидно, что его инотропный резерв, выявляемый, например, добутаминовой пробой (Shulz R. et al., 1993; Буткувиенс И.

и др., 2009), реализуется за счет клеток, находящихся на более ранних этапах инволютивной перестройки, постепенно сводящей к минимуму контрактильный потенциал подвергающихся ей КМЦ.

В гиперфункционирующем и еще более отчетливо в хронически ишемизированном, гипокинетическом миокарде отмечается активация секреторной функции КМЦ. Морфофункциональные доказательства этого феномена — резкое усложнение рельефа набухшего, выполненного мелкопетлистым эухроматином ядра, без его глыбчатой, характерной для начальной фазы апоптоза, конденсации в гетерохроматин, гипертрофирующиеся ядрышки, расширение пор нуклеолеммы, гипертрофия и гиперпазия пластинчатого комплекса и ШЭР. Как и во внешнеишемической зоне, в гибернированном миокарде закономерно присутствуют КМЦ с более или менее глубокой перестройкой внутренней структуры и признаками активации микропиноцитоза, в различных участках которых встречаются фрагменты комплекса Гольджи, окруженные многочисленными полиморфными везикулами и вакуолями, так же как и тубулярные и дилатированные электронно-прозрачными массами элементы ШЭР (рис. 2.74).

В формировании необратимых изменений КМЦ ишемизированного миокарда принимают участие разнообразные факторы и механизмы, такие, как обусловленные циркуляторной гипоксией и энергодефицитом оксидативный стресс, ишемическое «засорение» внутри- и межклеточной среды метаболическими шлаками и продуктами клеточной дезинтеграции, пластическая недостаточность и активация катаболических систем клетки, дискоординация СТС КМЦ, стимулируемой ауто- и паракринными факторами. При этом наряду с деструктивными



Рис. 2.74. Элемент ШЭР рабочей клетки ишемизированного миокарда (ув. 12 000)

изменениями митохондрий прослеживаются также изменения ядер и лизосомного аппарата, СПР, ШЭР, пластического комплекса КМЦ, явления аутофагии (Манских В.И., 2007).

Существенный вклад в мозаичную перестройку и альтерацию КМЦ вносят изменения интрамуральной нервной системы миокарда, принципиально сходные с описанными во внешнемиочерной зоне миокарда. Закономерным итогом развития этой ситуации становится структурно-функциональная инволюция КМЦ, завершающаяся футлярным миоцитоллизисом и апоптозом, индуцируемым поврежденным митохондриомом переживающих КМЦ с превращением этих клеток в гиперосмиофильные фрагменты, затем поглощаемые макрофагами (рис. 2.75).

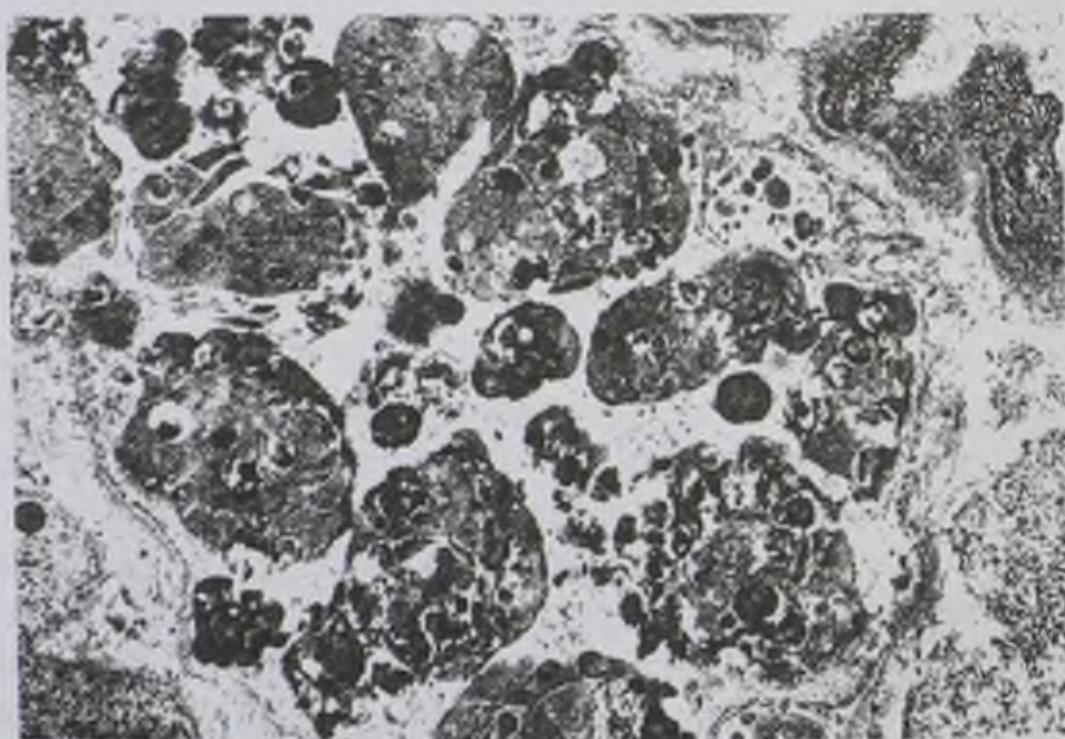


Рис. 2.75. Финальная фаза апоптоза КМЦ в зоне хронической ишемии миокарда (ув. 5000)

Несмотря на то что миокард людей, страдающих хронической ИБС, изучали при достаточно далеко зашедшем патологическом процессе, широкий спектр микрорегиональных изменений ткани — от минимальных морфофункциональных сдвигов до образования зон выраженного диффузного и очагового кардиосклероза — позволяет с известной степенью достоверности судить об их морфогенезе.

В зависимости от степени и темпов прогрессирования атеросклеротического повреждения магистральных артерий сердца, миокард в соответствии с доставкой кислорода и метаболитических субстратов на макроуровне разграничивается на зоны с качественно различным

транспортно-трофическим обеспечением его функции. Анализ результатов собственных исследований и данных литературы свидетельствует о том, что гетерогенность миокарда при хронической ИБС обусловлена не только влиянием общих нейрогуморальных и метаболических нарушений, но и рядом патологически взаимосвязанных факторов, которые по мере реализации изменяют структуру всех составных элементов ИЕТ-кордионов миокарда, нарушая их функцию и взаимодействие. Наши данные указывают на комплексный характер морфофункциональной перестройки различных отделов сосудистой системы сердца. Важнейшими компонентами этой перестройки, помимо стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, являются формирование периферического барьера для миокардиального кровотока, функциональная дискоординация различных отделов МГЦР и структурно-функциональная перестройка ГГБ.

Нарастающие изменения интрамуральных сосудов связаны с повышением проницаемости их стенок, накоплением в них продуктов нарушенного метаболизма и явлениями ангиосклероза. Патологические и компенсаторно-приспособительные сдвиги в ультраструктуре эндотелиоцитов и ГКК, прогрессирующий ангиосклероз снижают антигемостатические свойства стенки и проходимость просветов сосудов. Разобщение межэндотелиальных контактов, облегчая интрамуральную фильтрацию, приводит к расширению субэндотелиальной и перицеллюлярной зон и способствует качественным изменениям внутритканевой среды сосудистой стенки.

Это нарушает естественные структурные соотношения и функциональное взаимодействие различных ее элементов, изменяя реактивность и создавая предпосылки для спазмирования или «динамического» стеноза не только магистральных артерий сердца, но и их интрамиокардиальных ветвей. Со временем к прогрессирующему атеросклерозу, нарушению реологических свойств крови, реактивности коронарных и интрамуральных артерий сердца присоединяется хроническая дисфункция СМЦ. Кроме того, эпизоды транзиторной ишемии миокарда сочетаются с постоянной циркуляторной гипоксией и нарушением гомеостаза внутритканевой среды миокарда, варьирующими по степени выраженности не только в его неодинаково кровоснабжаемых макрозонах, но и в различных ИЕТ.

Ведущие причины ограничения проходимости элементов трофического отдела МГЦР — разнообразная деформация эндотелиоцитов, обтурация микрососудов агрегатами форменных элементов крови, их компрессия при повреждениях КМЦ, перикапиллярном отеке и склерозе.

Это обусловлено не только явлениями патологии, но и изменениями, в основе которых лежат компенсаторно-приспособительные механизмы, например гиперплазия органелл эндотелиоцитов или истончение и фенестрирование этих клеток. Однако изменения, возникающие как приспособительные и компенсаторные, при хронической ИБС нередко приобретают патологический характер и усугубляют деструктивные процессы в миокарде. Так, образующиеся гиперпластические выступы эндотелия часто оказываются причиной стойкого блокирования капилляров, а адаптационное истончение их стенок приводит к появлению локусов утечки и глубокому нарушению функции ГГБ. Следует также отметить патологическую модификацию структур, осуществляющих тонкую координацию нутритивного кровотока: гипертрофию ГМК прекапиллярных сфинктеров, формирование клапаноподобных образований и реакцию специализированных эндотелиоцитов в устьях капилляров. Дезорганизация тканевого кровотока сопровождается «артериализацией» проксимальных и «венализацией» дистальных отделов капилляров с трансформацией их из микрососудов соматического типа в фенестрированные, не встречающиеся в здоровом сердце.

Факторы, определяющие морфогенез периферического барьера для миокардиального кровотока, могут быть разграничены на перманентно возникающие и сравнительно быстро ликвидирующиеся, доступные для коррекции (агрегация форменных элементов крови, отек эндотелиоцитов, образование микровиллей и дислокационных выступов, периваскулярный отек), и на факторы, стойко нарушающие проходимость микрососудов. Примером последних служат гиперпластические выступы эндотелиоцитов и периваскулярный склероз, что резко снижает возможности их лабильной функциональной дифференцировки, корригирующей уровень микрорегиональной гемоперфузии и соотношение фильтрации и реабсорбции в соответствии с потребностями КМЦ. В результате лабильная физиологическая дифференцировка кровеносных капилляров на открытые, плазматические и закрытые нарушается. При этом страдает одно из основных условий адекватного транспортно-трофического обеспечения функции КМЦ — их одновременное обслуживание артериальными и венозными сегментами капилляров, эволюционно заложенное в архитектонике МГЦР миокарда.

Среди причин блокирования кровеносных капилляров в зоне глубокой хронической ишемизации миокарда отчетливо преобладают такие, как гиперпластические выступы эндотелиальных клеток или компрессия сосудов новообразованной соединительной тканью, что стабильно

выключает эти микрососуды из кровотока. Интересно отметить, что разница в количестве перфузируемых кровью кровеносных капилляров гиперфункционирующего и гипокинетического миокарда соответствует количеству микрососудов, обтурированных гиперпластическими выступами, отсроченная ликвидация которых вполне способна пролонгировать восстановительные процессы при реваскуляризации сердечной мышцы.

В емкостном отделе МГЦР застой крови обусловлен главным образом сладж-синдромом и тромбированием патологически дилатированных посткапилляров и веноулярных синусов, а также периваскулярным склерозом, который деформирует стенки и стенозирует просветы отводящих кровь микрососудов. Все это обуславливает микрорегиональную неравномерность тканевой гемоперфузии, которая стабилизируется в условиях хронической ИБС, существенно усугубляя мозаичность изменений миокарда.

Таким образом, в системе кровоснабжения миокарда при хронической ИБС могут быть выделены три основных патологических фактора, которые обуславливают нарушения нутритивного кровотока. Таковыми являются ограничения проходимости коронарных артерий сердца, формирование в мелких интрамуральных артериях дополнительного барьера для тока крови и редукция трофического сегмента МГЦР, которая в сочетании с деформацией и ригидностью стенок его емкостного звена и возникшими здесь интраваскулярными препятствиями ограничивает тканевую гемоперфузию.

Обратимые и необратимые изменения транспортно-трофического обеспечения функции КМЦ, формирующиеся непосредственно на уровне СМЦ и ГГБ, можно считать одним из ключевых механизмов патогенеза хронической ИБС, который наряду со стенозирующим коронаросклерозом определяет ее прогрессирующее течение, обуславливая вместе с нейрогуморальными эффектами мозаичный характер перестройки ткани.

Изменения микрогемодинамики тесно связаны с перестройкой ГГБ и циркуляторной гипоксией и развиваются по принципу порочного круга. Глубокая перестройка структуры ГГБ усугубляет локальные несоответствия фильтрации и реабсорбции и, тем самым, циркуляторную гипоксию. Патогенетически важные изменения питающего кровотока, нарушения проницаемости ГГБ и дренажа ткани углубляют изменения КМЦ и в то же время сами во многом обусловлены ими. Каждый из этих факторов, в свою очередь, представляет собой сложный комплекс сдвигов, тесно связанных между собой. Повышение проницаемости

сосудистой стенки, более выраженное в дистальном сегменте МГЦР, облегчает реабсорбцию тканевой жидкости, насыщенной продуктами катаболизма и деструкции «паренхиматозного» и «стромального» компонентов кордиона, усугубляя изменения реологических свойств крови и способствуя явлениям гемостаза. Нарушения микрогемодинамики и проницаемости ГГБ сопровождаются транссудацией плазмы крови в интерстиций, неадекватностью ауторегуляторных механизмов внутритканевого гомеостаза с ретенцией в нем грубодисперсных субстанций и продуктов тканевого дисметаболизма.

Изменения эндотелия как главного компонента ГГБ отличаются гетерогенностью. Они представлены патологическими и адаптационными сдвигами, выраженными в различной степени и неоднозначно влияющими на проницаемость микрососудов. Так, уплотнение части межэндотелиальных стыков, угнетение микропиноцитоза, энергетического и пластического обеспечения функции эндотелиоцитов вместе с расширением и гомогенизацией базальной мембраны прямо либо опосредованно ограничивают проницаемость капиллярной стенки, тогда как в различной степени выраженная дилатация щели других межэндотелиальных стыков, сегментарные или локальные истончения эндотелиальных клеток, их фенестрирование, образование диафрагмированных и свободных трансэндотелиальных каналцев из МПВ, появление локусов утечки или повреждение и десквамация эндотелиоцитов нарушают селективность ГГБ. Между тем, ведущим критерием соответствия процессов микроциркуляции потребностям функции миокарда является гомеостаз внутритканевой среды. Накопление в ней субстанций необычного для нормального миокарда состава качественно изменяет биохимические, биофизические свойства основного аморфного вещества и волокнистых элементов соединительной ткани, патологически модифицируя трофическую функцию интерстиция миокарда.

В сложной совокупности явлений, обуславливающих прогрессирующее течение диффузного кардиосклероза при хронической ИБС, одно из ведущих мест принадлежит нарушениям интермедиарного обмена. Это связано с дисфункцией ЛРС, периферические отделы которого являются неотъемлемым звеном СМЦ в ее современном понимании. Неадекватный лимфоотток затрудняет освобождение внутритканевой среды от отработанных метаболитов и грубодисперсных субстанций, дезогранизует процессы внутритканевой ультрациркуляции и дренажную функцию МГЦР, потенцируя циркуляторную гипоксию. Нарушения лимфооттока, закономерно развивающиеся при ИБС,

являются одним из стимулов формирования диффузного кардиосклероза и альтерации сократительного миокарда.

Изменения СМЦ в виде редукации трофического отдела МГЦР, нарушения проницаемости ГГБ, процессов ультрациркуляции и гомеостаза внутритканевой среды в гиперфункционирующем миокарде внеишемической зоны и в гипокинетическом миокарде качественно сходны. Вместе с тем сравнительный анализ выявляет существенные количественные особенности в конечных результатах этой перестройки. Наиболее существенны из них не только более значительное снижение капилляризации ишемизированного миокарда, но и дисбаланс в соотношении структурно-функциональных вариантов выключения микрососудов из кровотока.

Между нарушениями транспортно-трофического обеспечения функции миокарда и изменениями, происходящими в его интерстиции, наблюдается тесная патогенетическая связь. Мозаичные нарушения функции структурно-функциональных элементов системы, питающей ткань и обеспечивающей дренажно-элиминативные процессы, закономерно сопровождаются неравномерным склерозированием миокарда, что, в свою очередь, усугубляет дисциркуляторные явления. Перестройка интерстиция миокарда при хронической ИБС приводит к неадекватности интермедиарного обмена, комплексу явлений, которые дискоординируют экстравазальную ультрациркуляцию и потенцируют циркуляторную гипоксию. Изменения, возникающие из-за утраты гемолимфатического равновесия, усугубляют циркуляторную гипоксию, постепенно приобретая доминирующее значение и как фактор перестройки интрамурального сосудистого русла миокарда, и как непосредственная причина нарушения гомеостаза внутритканевой среды и трофики КМЦ. Таким образом, изменение гемолимфатического равновесия на тканевом уровне потенцирует негативные последствия прогрессирующего атеросклероза коронарных артерий.

Важнейший фактор дезорганизации процессов ультрациркуляции в интерстиции — перестройка тканевого компонента ГГБ с изменением физико-химических свойств основного аморфного вещества, деструкцией его микрофибриллярной структуры и активной «вазофильной» реакцией фибробластов, синтезирующих коллаген в условиях тканевой гипоксии. Нарращивание массы межучочной ткани миокарда осуществляется в результате самосборки коллагеновых фибрилл, как на поверхности синтезирующих его клеток, так и посредством дистанционного фибриллогенеза. Усиление продукции ГАГ в связи с активированием коллагеногенеза при избытке неколлагеновых протеинов приводит к

образованию белково-полисахаридных комплексов нестандартного состава, которые осаждаются на волокнистых структурах с их нетипичной консолидацией, создавая предпосылки для аутоиммунных реакций и, возможно, иммунного воспаления.

Аномальное ассоциирование ГАГ с белками плазмы и пептидными дисметаболитами, которые образуются и накапливаются в ткани при циркуляторной гипоксии, изменяет состав внеклеточного матрикса, необходимого для полноценной экстрацеллюлярной самосборки тропоколлагена в коллагеновые фибриллы и волокна. В результате возрастает резистентность таких волокнистых элементов к любым формам их дезинтеграции, страдает функционально детерминированный десмогенез и десмолиз, а в конечном итоге нарушаются «стромально-паренхиматозные» взаимоотношения и диффузный кардиосклероз приобретает прогрессирующее течение. Все это модифицирует механические свойства соединительнотканного каркаса сердечной мышцы, повышая энергозатратность сократительного цикла.

В пластические и катаболические реакции вовлекаются практически все клеточные формы миокарда, прямо или опосредованно участвующие в этих процессах. Их стереотипный ответ на нарушения гомеостаза внутритканевой среды — «поставка» своему микроокружению богатого набора ферментов и биологически активных веществ, в том числе системных медиаторов воспаления, как в результате нарушения собственного метаболизма, так и деструкции. Такую активность в измененном интерстиции миокарда вместе с макрофагами и элементами фибробластического ряда проявляют эндотелиоциты, КМЦ и мастоциты, однако гетерофаголизосомы с остатками расщепляющихся коллагеновых фибрилл встречаются только в специализированных фибробластах-фиброкластах. Дополнительным источником биологически активных веществ, повышающих проницаемость эндотелиального монослоя и стимулирующих клетки соединительной ткани, являются также форменные элементы крови, в частности тромбоциты, которые агрегируются и дегранулируют в микросудах, а иногда и непосредственно в интерстиции.

Следствием кооперативной клеточной реакции становится повышение «митогенной» и склерогенной активности интерстициальной жидкости миокарда (Müller-Werdan U., Wedan K., 2000; Weihrauch D. et al., 1998). В его межклеточной среде при хронической ИБС возрастает содержание ауто- и паракринных регуляторов и стимуляторов секреторно-пластической активности, таких, как основной фактор роста фибробластов, ИЛ-1 и ИЛ-6, трансформирующие факторы роста β , 1

и 3, ФНО, металлопротеазы и другие коллагеназы, инсулиноподобный фактор активации тромбоцитов и др. (Creemers E. et al., 1997; Ishibashi Y. et al., 1997; Coker M. et al., 1998; Weihrauch D. et al., 1998; Yue P. et al., 1998; Müller-Werdan U., Wedan K., 2000).

Несмотря на напряжение десмолитических процессов, в условиях длительного влияния факторов, инициирующих и поддерживающих кардиосклероз, локальное торможение фиброзирования интерстиция сочетается с его прогрессированием в других участках миокарда. Характерными зонами наиболее интенсивного развития микрофиброза при хронической ИБС становятся естественные скопления соединительной ткани в перимизиуме и околосудистых пространствах, а также периферия очагов заместительного кардиосклероза. Таким образом, прогрессирующее склерозирование миокарда при хронической ИБС осуществляется посредством сложных механизмов, стимулируемых как циркуляторной гипоксией, так и гуморальными факторами общего и местного происхождения. Его развитие определяется постепенным снижением адаптационных изменений и увеличением сугубо патологических явлений, которые нарушают не только архитектуру и механические свойства соединительнотканного каркаса миокарда, но и интегрирующую трофико-регуляторную функцию его интерстиция.

Недостаточность механизмов регуляции гомеостаза внутритканевой среды миокарда изменяет естественные свойства и соотношения интерстициальной жидкости и плотных веществ, способствуя его склерозированию. Важнейший результат этого — формирование патологического барьера между кровью, КМЦ и лимфой, который постепенно становится патогенетически важным фактором прогрессирующей неспособности транспортно-трофического обеспечения ткани.

В зависимости от этапа развития патологического процесса можно условно выделить несколько структурных вариантов измененного барьера для интерстициальной ультрациркуляции: отек, увеличивающий радиус диффузии и разрушающий ферризолепозитивные микрофибриллярные структуры основного аморфного вещества перикапиллярной зоны; накопление аморфных белково-полисахаридных субстанций, изменяющих свойства макромолекулярного фильтра — основного аморфного вещества, определяющего барьерно-транспортную функцию тканевого компонента ГГБ; нарушения проницаемости гликокаликса капилляров и КМЦ; явления диффузного кардиосклероза, в первую очередь поражающего периваскулярные зоны из-за окружения капилляров цитоплазматическими «муфтами», формируемыми

отростками активированных фибробластов.

Характерно изменение значимости этих факторов по мере развития патологических явлений. Так, доминирующий вначале отек дополняется засорением интерстиция аморфными белково-полисахаридными субстанциями и метаболическими шлаками, со временем уступающими главенствующую роль кардиосклерозу. Нарастание массы межуточной ткани, не коррелирующее с контрактильной функцией сердечной мышцы, ограничивает и дискоординирует ее во все возрастающей степени. В результате параллельно с дезорганизацией процессов внутритканевой ультрациркуляции страдает как архитектоника, так и вязко-эластические свойства коллагеновой сети, структурно и функционально объединяющей весь миокард.

Неравномерная гипертрофия интерстициального компонента ИЕТ нарушает общую гистологическую структуру миокарда, разобшает микрососуды и КМЦ, окружая их прослойками и футлярами соединительной ткани, дробя фасцикулы на разрозненные группы мышечных волокон и замещая погибшие клетки. При этом объемная плотность интерстиция резко, почти двукратно, возрастает как в неишемизированном, контрактильно активном, так и в гипокинетическом миокарде, однако следует отметить преобладание гидратации над процессом склерозирования в сократительно активных регионах при обратном соотношении этих явлений в зоне гипокинезии.

В неодинаковой степени выраженное ухудшение функциональных возможностей формирующих миокард ИЕТ-кордионов, суммируясь, ограничивает работоспособность всего сердца, что проявляется снижением толерантности больных к физической нагрузке, а со временем — и недостаточностью кровообращения. При этом создаются предпосылки для ремоделирования гибернированного миокарда, все более ограничивающего эффективность его реваскуляризации (Duncker D. et al., 1998).

Продолжающийся активно сокращаться миокард и его участки, постепенно утрачивающие контрактильную способность, представляют собой качественно различные морфофункциональные состояния ткани со своими характерными метаболическими и структурными особенностями. Исследование кардиобиоптатов, полученных во время операций аорто-коронарного шунтирования, позволяет наблюдать динамику структурной перестройки сократительного миокарда в зависимости от адекватности его кровоснабжения. Эти изменения характеризуются определенными особенностями, обусловленными, вероятно, своеобразием течения коронарного атеросклероза у человека, уровнем

кислородно-трофического обеспечения функции миокарда в бассейне стенозированного магистрального сосуда и вне его, а также еще сохраняющимся адаптационным потенциалом сердечной мышцы.

Неадекватность кислородного и субстратного обеспечения функции КМЦ, с самого возникновения коронарной недостаточности сочетающаяся с мощным воздействием нейрогуморальных факторов, закладывает основу для дистрофических и альтеративных изменений в сердечной мышце. Это проявляется ограничением воспроизводства макроэргических фосфатов, дезорганизацией обмена электролитов, дислиппротеидемической и перекисно-окислительной модификацией цитомембран. Более высокая чувствительность интрамурального нервного аппарата миокарда к ишемии, сочетаясь с характерными для хронической ИБС микрорегиональными нарушениями транспортно-трофического обеспечения функции КМЦ, обуславливает мозаичный характер их перестройки.

Уже на начальных этапах заболевания эти изменения служат стимулом для включения компенсаторно-приспособительных реакций сократительного миокарда. В вентрикулярных КМЦ активируются регенераторные механизмы, направленные на ликвидацию в них деструктивных явлений и на поддержание функционального потенциала сердца посредством гипертрофии мышечных клеток, а в конечном счете — на ликвидацию морфологической основы «миокардиальной недостаточности».

Неодинаковые даже во внеишемической зоне миокарда условия функционирования определяют различную степень деструктивных и адаптационных изменений КМЦ, обуславливая постепенное перераспределение нагрузки между ними, явления гипертрофии, атрофии, а также и необратимой альтерации. Гипертрофированные клетки являются преобладающей субпопуляцией этого региона: гиперплазия и гипертрофия органелл активно работающих КМЦ представляет собой эволюционно детерминированный механизм повышения их функциональных возможностей (Пауков В.С., 1978, Саркисов Д.С., 1987).

Развитие компенсаторных процессов имеет отчетливое морфологическое выражение. Кроме наращивания массы контрактильного аппарата и гипертрофии КМЦ, это наличие в них скоплений моно- и полирибосом не только на мембранах расширенных элементов ЭПС, но и на протофибриллах, наращивание суммарной массы ядрышек за счет их гранулярного компонента, увеличение массы ядра, что проявляется усложнением его контуров и переходом хроматина в эухроматин. Возросшей пластической активности соответствуют гипертрофия и гиперплазия ШЭР и пластинчатого комплекса, пролиферация и

гипертрофия митохондрий, их более частое контактирование между собой (образование кластеров), умеренная дилатация элементов СПР и Т-системы, увеличение площади свободной поверхности клеток и активирование микропиноцитоза. Однако в этой компенсаторно-приспособительной реакции уже в значительной степени заложена основа будущей декомпенсации сердца (Пауков В.С., 1978).

Относительно гармоничное увеличение размеров КМЦ составляет первый этап их адаптационной перестройки. Длительно поддерживаемая в условиях гипоксии и гиперфункции активность механизмов внутриклеточной регенерации обуславливает плохо контролируемое воспроизводство все более структурно и функционально неполноценных органелл. В результате наращивание их массы становится неравномерным, вплоть до вытеснения митохондриями или сократительными элементами всех других ультраструктур в соответствующих участках клетки. Не исключено, что отмечаемая несогласованность пластических процессов в определенной мере сопряжена с влиянием общих и тканевых гуморальных факторов, в частности местной РААС, секреторной активностью всех клеточных элементов тканевого микрорайона, а также с реализацией Ca^{2+} -кальмодулин-зависимого механизма гипертрофии КМЦ, включающегося при их гиперфункции.

Часто констатируемое некоординированное увеличение объема Мф неизбежно сочетается с прогрессирующим ухудшением воспроизводства макроэргических фосфатов и связанным с энергодефицитом нарушением транспорта Ca^{2+} , что нарушает цикл «сокращение-расслабление» КМЦ. Зависимость функции гипертрофированных Мф от содружественно работающих с ними органелл, прежде всего от обменных процессов с митохондриями и СПР, обуславливает их неравномерное продольное расщепление и встраивание в образовавшиеся щели митохондрий, элементов СПР, цитогранул для оптимизации энергетического, электролитного и пластического обеспечения контрактильной функции. Однако это происходит только на отдельных участках и не компенсирует прогрессирующее нарушение цитоархитектоники КМЦ.

Наращивание массы сократительного аппарата КМЦ осуществляется также путем увеличения длины Мф посредством новообразования саркомеров, на что указывает увеличение «ступенчатости» вставочных дисков вплоть до формирования «составных» мышечных волокон. В результате со временем «экзогенный» фактор патологической перестройки КМЦ — их неадекватное транспортно-трофическое обеспечение и воздействие нейрогуморальных факторов — дополняется «эндо-

генным» — структурно-функциональной недостаточностью органелл, прежде всего митохондрий, с развитием энергетического дефицита.

Вследствие прогрессирующего воздействия причин, инициировавших перестройку миокарда, деструктивные изменения возникают во все возрастающем количестве продолжающих активно сокращаться КМЦ. Это обуславливает появление в одной и той же клетке множественных, мелких, обратимых, качественно различных фокусов повреждения контрактильных элементов и других органелл или их восстановления. Распространенность в сократительном миокарде и различная при хронической ИБС давность таких нарушений отражают перманентный характер возникновения и ликвидации небольших фокусов альтерации в КМЦ. Между тем дополнительные затраты энергии на их восстановление усугубляют пластическую недостаточность, отвлекая ресурсы клетки, ограниченные энергетическим дефицитом и истощаемые компенсаторной гиперфункцией.

Нарастающая гипоксия приводит к закислению внутриклеточной среды, нарушает баланс про- и антиоксидативных процессов, усугубляет электролитный дисбаланс КМЦ, что способствует повреждению их мембранных комплексов и активированию Са-зависимых протеаз-кальпаинов. Это приводит к избирательному лизису миозина или актиновых протофибрилл и Z-линий. Мультифокальная деструкция саркомеров и цитоскелета КМЦ, по-видимому, также представляет собой результат обусловленной ацидозом и оксидативным стрессом лабильности мембран лизосом и растормаживания других компонентов сложной системы внутриклеточного катаболизма.

Нередко наблюдающийся отек саркоплазмы указывает на изменения осмотического давления в КМЦ, дисбаланс электролитов и снижение барьерных свойств сарколеммы. Гидратация саркоплазмы, дополнительно изменяя внутриклеточную среду и пространственно обособляя органеллы, усугубляет структурно-метаболические нарушения. При этом значительно снижается концентрация рибосом, особенно в фокусах расплавления миофиламентов, где наиболее часто наблюдается скопление вторичных лизосом. Вероятно, наряду с гидролазами лизосом в саркоплазму поступают и нуклеазы, также входящие в ферментативный набор этих органелл. Не исключено, что это способствует расплавлению рибосом, что потенцирует пластическую недостаточность КМЦ.

Гипертрофия, атрофия и в различной степени выраженные альтеративные изменения КМЦ как закономерно нарастающие при хроническом течении ИБС проявления структурно-функциональной ге-

терогенности сократительного миокарда снижают его резистентность к продолжающемуся воздействию факторов, инициировавших и поддерживающих сложившуюся патологическую ситуацию. При этом перестройка ультраструктуры КМЦ коррелирует со степенью их гипертрофии или атрофии, а явления альтерации в клетках, подвергшихся выраженным изменениям подобного характера, часто становятся необратимыми. Это позволяет рассматривать прогрессирующую перестройку архитектоники КМЦ как самостоятельный «фактор риска» их повреждения и гибели. Так, наращивание массы митохондриального аппарата КМЦ в условиях покоя, при относительно невысокой функциональной нагрузке на миокард, оптимизирует реализацию «перемежающейся функциональной активности одноименных структур», тогда как в момент их мобилизации при экстремальных структурациях это резко повышает требования к кислородному обеспечению клетки, несмотря на уже исчерпанный патологическим процессом коронарный резерв (Крыжановский Г.Н., 1973; Саркисов Д.С., 1987).

Помимо того, вследствие укорочения рефрактерного периода при перманентной компенсаторной гиперфункции миокарда (Пауков В.С., Фролов В.А., 1982) формируется порочный круг: прогрессирующая деструкция митохондрий все больше преобладает над их воспроизводством, что, сохраняя энергодефицит, ограничивает репарацию этих органелл, тем самым постоянно повышая их гиперфункцию.

Таким образом, при хронической ИБС адаптационные и патологические явления, развивающиеся в рабочих клетках ишемизированного миокарда, в конечном итоге представляют собой растянутый во времени процесс накопления качественных и количественных патологических изменений ультраструктуры и метаболизма КМЦ. Это повышает требования к механизмам внутриклеточной регенерации и в то же время приводит к их дискоординации, обуславливая неспособность полноценно компенсировать многофакторные катаболические эффекты и ускоренный износ структурных компонентов гиперфункционирующих клеток.

Прогрессирующая инволюция и гибель КМЦ внеишемической зоны миокарда определяется рядом патогенетически взаимосвязанных факторов, таких, как энергетический дефицит и нарушение электролитного гомеостаза клетки, активация системы внутриклеточного катаболизма и пластическая недостаточность, оксидативный стресс, потенцирующий все эти явления и способный в совокупности с ними провоцировать апоптоз КМЦ, признаки которого иногда встречаются в миокарде, также как и явления аутофагии.

Апоптозу наиболее часто подвергаются КМЦ с далеко зашедшими явлениями ультраструктурной перестройки, в значительной степени утратившие свои цитоспецифические особенности. В связи с этим реализация их программируемой смерти, с известной долей условности, может рассматриваться как своеобразная адаптационная реакция клеточно-тканевого уровня, направленная на элиминирование «балластных» КМЦ с резко ограниченной контрактильной функцией, но сохраняющейся секреторной активностью, влияющей на их микроокружение. И, наконец, в любой фазе изменений каждый КМЦ может подвергнуться ишемической альтерации по гипоксическому или кальциевому типу (Шаров В.Г., 1981). При этом следует отметить, что резистентность клеток обратно пропорциональна глубине их ультраструктурной перестройки.

Подобно тому, как постоянная компенсаторная гиперфункция определяет перестройку неишемизированных участков сердечной мышцы, снижение сократимости, пропорциональное остаточному уровню региональной гемоперфузии, является базовой закономерностью и признаком гибернации миокарда ишемической зоны (Дедов И.Н., Александров А.А., 2006). Вынужденный переход КМЦ на анаэробный гликолиз сопровождается сдвигом баланса между адениннуклеотидными комплексами в сторону менее фосфорилированных форм, накоплением неорганического фосфата и закислением внутриклеточной среды, что, нарушая работу ионообменных механизмов, ингибирует контрактильную функцию КМЦ.

При дефиците АТФ, Кф и избытке некомпартментализованного Ca^{2+} это приводит к дискинетическим явлениям, патологической релаксации Мф или появлению контрактур, а также стимулирует катаболические механизмы. В этой ситуации гипо- и акинезия сердечной мышцы представляет собой постепенно развивающуюся адаптационную реакцию, направленную на максимальное пролонгирование периода переживания КМЦ при резко сниженном воспроизводстве макроэргических фосфатов с неизбежным угнетением и дискоординацией всех энергозависимых внутриклеточных процессов.

Адаптация КМЦ в условиях долговременной неадекватности кислородно-трофического обеспечения их функции в бассейне стенозированной магистральной артерии сердца реализуется в двух основных направлениях: посредством «отключения» их наиболее энергоемкой контрактильной функции и путем минимализации расхода кислорода при воспроизводстве АТФ, необходимого для пластических процессов в переживающей клетке. Высвобождающиеся энергетические ресурсы

переориентируются на поддержание целостности структур, обеспечивающих компартментализацию внутриклеточного пространства и гомеостаз внутриклеточной среды, нарушение которых приводит к некробиозу и некрозу.

Длительный процесс адаптации миокарда к ишемии осуществляется с подключением клеточного генома, во многом определяющего особенности ультраструктуры КМЦ (Bonow R., 1996). Формирование характерных для гибернированного миокарда «редуцированных» КМЦ «фетального» типа (Frangogiannis N. et al., 2002) с атрофичным контракильным аппаратом и модифицированным митохондриомом, представляет собой комплексный «деструктивно-адаптивный» процесс, интегрирующий патологические и приспособительные аспекты перестройки рабочих клеток миокарда в условиях дефицита кислородного обеспечения его функции и внутритканевой ретенции продуктов нарушенного метаболизма (Соколова Р.И., Жданов В.С., 2005).

Развитие гипокинезии морфологически проявляется своеобразным субклеточным вариантом «атрофии от бездействия» ультраструктур КМЦ, прежде всего контракильного аппарата. В то же время повышается способность клеток к извлечению из окружающей среды гликогена, основного энергетического субстрата, необходимого для их выживания в ишемизированной зоне, и возрастает эффективность использования кислорода генетически модифицированным митохондриомом (Лукьянова Л.Д., 2011). Эти изменения возникают на фоне деструктивных изменений митохондрий, их гипоплазии и перераспределения в саркоплазме. Вследствие пластической недостаточности в таких КМЦ преобладают мелкие, полиморфные разрозненные митохондрии с осмиофильным матриксом, благодаря генной модификации сохраняющие способность к функционированию в данных условиях.

Глубокие изменения энергетического метаболизма КМЦ включают переход с максимально энергетически эффективного, но наиболее кислородоемкого окисления СЖК к утилизации глюкозы по аэробному, а затем и анаэробному пути. Процесс осуществляется посредством комплекса сложных, реципрокно взаимосвязанных механизмов с вовлечением СТС клетки и ее генетического аппарата. Важнейшим координирующим звеном этого процесса оказываются мультиферментные комплексы цикла Кребса и окислительно-восстановительной цепи митохондрий, первичная и наиболее чувствительная мишень кислородной недостаточности, электролитного дисбаланса и индуцируемых ими катаболических факторов (Orie L., 1993; Лукьянова Л.Д., 2011).

Нарушение нормального воспроизводства АТФ сопряжено не только с тотальным энергодефицитом и ограничением всех энергозависимых процессов КМЦ, начиная с их контрактильной функции, но и с рядом взаимообусловленных патологических эффектов, способных приводить к необратимым изменениям. Избыток неэлиминированных H^+ в митохондриальном матриксе влечет неконтролируемое накопление в органеллах Ca^{2+} . Дискоординация окислительно-восстановительных процессов и окислительного фосфорилирования активирует воспроизводство АФК, снижает мембранный потенциал, обуславливая открытие митохондриальной поры, вследствие чего такие митохондрии становятся поставщиком продуктов ПОЛ, NO и апоптогенных факторов (Бра М. и др., 2005; Сарис Н.-Б., Карафоли Э., 2005; Тяжелова В.Г., 2007). Утрачивающие функциональную эффективность митохондрии подвергаются миелоноподобной трансформации, поглощаются аутофаголизосомами либо трансформируются в них после взаимодействия с первичными лизосомами, сохраняя собственную внешнюю мембрану и тем самым изолируясь от внутриклеточной среды.

Важнейшим интегрирующим звеном патологических процессов в КМЦ становится оксидативный стресс, вызванный нерегулируемым активированием энзиматических и неферментных факторов катаболизма. При этом происходит модификация ферментных и неферментных белковых комплексов и мембран клетки, нарушающая компартментализацию внутриклеточного пространства, необходимую для нормального функционирования всех клеточных систем и процессов. Кроме того, качественные изменения различных внутриклеточных структур могут провоцироваться воздействием лизосомных энзимов или убиквитин-протеосомных механизмов (Проскуряков С.Я. и др., 2005; Малайцев В.В. и др., 2008; Цымоха С.А., 2010).

Активируется также секреторная активность КМЦ и других клеток тканевого микрорайона. Присутствие синтезируемых клетками миокарда и доставляемых кровью таких регуляторных факторов, как АТ, эндотелин, альдостерон, активирует НАДН/НАДФН оксидазную генерацию супероксиданиона, что усугубляет оксидативный стресс, стимулируя в то же время пластическую функцию фибробластов. Это способствует прогрессирующей перестройке ультраструктуры КМЦ, сообщая явлениям кардиосклероза аутокаталитический характер.

Адаптационные и деструктивные процессы в ишемизированной и внешнеишемической зонах миокарда включают стереотипные изменения КМЦ, повсеместно наблюдающиеся при хроническом течении ИБС, и наслаивающиеся на них явления, характерные для каждой из этих

зон. И в гиперфункционирующих, и в гипокинетических КМЦ в той или иной степени присутствуют энергетическая и пластическая недостаточность, происходит дискоординация ионообменных процессов. В них отмечаются явления гипоплазии и деструкции митохондриома, снижающие его энергетическую производительность и стимулирующие повышение внутриклеточного уровня АФК, активируются различные звенья системы внутриклеточного катаболизма, которые, контролируя качественный гомеостаз КМЦ в норме, в данных условиях часто приобретают избыточный характер.

Тем не менее патогенетически значимые отличия в кислородном обеспечении приводят к качественным различиям метаболической и морфофункциональной перестройки миокарда в бассейне стенозированного сосуда и вне его. Уровень энергетического обеспечения функции активно сокращающихся КМЦ, поддерживаемый за счет утилизации СЖК и аэробного гликолиза, обеспечивает наращивание массы Мф и других органелл, в первую очередь митохондрий. В результате поддерживается долговременная работа миокарда в режиме компенсаторной гиперфункции даже несмотря на то, что далеко зашедшая «дисрегенераторная» перестройка КМЦ приводит к элиминированию клеток, утративших свои цитоспецифические характеристики.

В гибернированном же миокарде адаптация ориентирована на максимально экономное расходование резко ограниченного ишемией энергоресурса посредством снижения наиболее энергоемкой контрактальной функции с последующим редуцированием сократительного аппарата в качестве «платы за выживание» КМЦ. В сочетании с модификацией метаболизма гипоплазированных митохондрий это резко ограничивает расход кислорода и образование опасных для клетки продуктов нарушенного метаболизма, максимально пролонгируя период ее переживания в условиях ишемии.

В КМЦ, подвергающихся хронической ишемизации, наиболее часто наблюдается «таяние» Мф — футлярный миоцитоллизис, развивающийся в процессе внутриклеточного катаболизма, который не уравнивается механизмами внутриклеточной регенерации, тогда как энергозависимый процесс апоптоза вследствие функциональной недостаточности митохондрий инициируется реже. Экспериментально установлено, что снижение уровня АТФ до 25% переводит программируемую смерть поврежденных клеток в некроз (Lelli J. et al., 1998).

Так же как и в активно сокращающемся миокарде, перестройка КМЦ в гипокинетической зоне во многом определяется микрорегиональными особенностями нутритивного кровотока. В соответствии с

этим в одном и том же образце ткани прослеживаются изменения КМЦ различной глубины и характера. В части клеток наблюдается неравномерное наращивание объемной плотности органелл, тогда как в других происходит редуцирование контрактильного аппарата, элементы которого сохраняются главным образом в периферической зоне КМЦ, отмечается модификация митохондрия и СПР, накапливаются иные описанные выше ультраструктурные особенности. В одних случаях свободная от органелл саркоплазма клеток вследствие нарушения утилизации гликогена в финальной стадии патологического процесса густо заполняется белково-полисахаридными комплексами — гликосомами, тогда как в других резидуальный кровоток достаточен для вымывания метаболитических шлаков из внутриклеточной среды и интерстиция, пролонгируя период переживания гибернированных КМЦ. При этом сократительный резерв ишемизированного миокарда, выявляемый соответствующими фармакологическими тестами, вероятно, обусловлен присутствием менее измененных КМЦ на относительно ранних этапах данной перестройки.

Строение и метаболизм миокарда как обеспечивают его высокий адаптационный потенциал, так и детерминируют его пределы. При хронической ИБС морфофункциональная перестройка сократительного миокарда и других его структурных звеньев определяется сложным сочетанием деструктивных процессов и изменений компенсаторно-приспособительного характера, которые в ходе своего длительного развития могут в той или иной мере утрачивать адаптационное значение. При этом не только изменяется структура различных звеньев кордиона, но и расстраивается их взаимодействие. В результате такая «адаптация» несет в себе признаки неполноценности, которые, вероятно, связаны либо с истощением компенсаторно-приспособительных возможностей сердца, либо с какими-то глубокими нарушениями, ограничивающими в целом возможности больного организма.

Изменения, происходящие в миокарде, пропорциональны продолжительности заболевания. При этом снижаются функциональные возможности гиперфункционирующего миокарда и постепенно исчерпывается адаптационный ресурс его гипокинетической зоны. Вполне очевидно, что при реваскуляризации восстановление сократительной способности гибернированного миокарда определяется глубиной произошедших изменений, процесс нивелирования которых по продолжительности пропорционален периоду их формирования. Это в равной мере относится как к системе транспортно-трофического обеспечения функции миокарда, так и к вентрикулярным КМЦ с их редуцирован-

ным контракильным аппаратом, митохондриомом, дискоординированной системой электролитного обмена и сигнал-трансдукторной системой.

После реваскуляризации для устранения изменений, ограничивающих сократительную способность КМЦ, подвергавшихся хронической ишемизации, требуется более или менее длительный восстановительный период. Это необходимо для регенерации контракильного аппарата, митохондриома, СПР и других компонентов системы обеспечения электролитного гомеостаза клетки, причем эффективность репаративных процессов после реваскуляризации миокарда обратно пропорциональна длительности периода его гипоперфузии и ишемической гипокинезии.

В связи с методическими ограничениями, неизбежными при исследовании кардиобиопсий, многофакторностью хронической ИБС как патологического процесса и уже значительной к моменту исследования перестройкой миокарда больных результаты клинико-морфологических исследований требуют дополнения экспериментальными данными. Такие исследования необходимы для более детального анализа характера и динамики изменений, обнаруженных в миокарде человека, более глубокого выяснения взаимосвязей между ними. Нам представляется важным дифференцированное изучение влияния на уровне ИЕТ миокарда рецидивирующей коронарной недостаточности и дислиппротеидемии с целью выяснения способности этих наиболее характерных для нее факторов нарушать микроциркуляцию и инициировать перестройку структуры кордиона и ее возможные механизмы.

Глава 3

Изменения миокарда при гиперхолестеринемии и алиментарном атеросклерозе

В патогенезе ИБС особое место принадлежит атеросклерозу, становление и развитие которого непосредственно связано с нарушением липопротеидного гомеостаза организма, в первую очередь обмена холестерина (Климов Н.А., Никуличева Н.Г., 1999). Многочисленные эпидемиологические исследования указывают на прямую корреляцию между повышенным уровнем общего холестерина крови и смертностью от болезней системы кровообращения; доказана и эффективность антидислиппротеидемической терапии (Константинов О.В., 2003; Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., 2005).

Гиперхолестерин- и триглицеридемия изменяют реологические свойства крови, способствуя агрегации эритроцитов, их адгезии к эндотелию и поддерживая вялотекущий экзоцитоз тромбоцитов (Шляхто Е.В. и др., 2004). В то же время проатерогенные свойства дислиппротеидемии определяются не только количественными изменениями в плазме крови, но и модификацией липидтранспортных частиц, прежде всего липопротеидов низкой и очень низкой плотности, насыщаемых свободным и этерифицированным холестерином, который недостаточ-

но эффективно выводится из организма липопротеидами высокой и очень высокой плотности (Клейменов Д.Я., 2001). Модифицируясь, липидтранспортные частицы оказывают прямое стерол-зависимое воздействие на состав и физико-химические свойства фосфолипидного бислоя биомембран. При этом нарушается функция СТС эндотелиоцитов и других клеток, эти частицы влияют на клеточный геном и метаболические процессы и дезорганизуют липидтранспортные механизмы (Малая Л.Т. и др., 2000).

Холестерин, объединяющий свойства жироподобных веществ и спиртов, — обязательный структурный компонент всех цитомембран, обеспечивающий их конформационную стабильность. Взаимодействуя с фосфолипидами и белками, он определяет их избирательную проницаемость для веществ, поступающих в клетки или выходящих из них. Молекула холестерина имеет дипольный момент, поэтому при встраивании в фосфолипидный бислой мембран она изменяет дипольный потенциал на границе раздела вода/мембрана, существенно влияя на ее электрический заряд и ионную проницаемость (Kim Y.-H. et al., 2004; Дюбко Т.С., 2006).

Практически несжимаемые молекулы холестерина оказывают боковое давление на углеводородные цепи, которые из-за наличия ненасыщенных жирных кислот относительно рыхло расположены в мембране. В результате фосфолипидные молекулы занимают более вертикальное положение относительно поверхности мембраны, увеличивая толщину ее гидрофобной зоны. При этом в ней снижается концентрация полярных веществ и изменяются такие физико-химические свойства, как микровязкость, электрический потенциал, диэлектрические характеристики, проницаемость для воды и неэлектролитов (Apel-Paz M. et al., 2005; Kakorin S. et al., 2005).

Повышение уровня холестерина в крови и внутритканевой среде нарушает поступление в клетки полиеновых кислот, также во многом определяющих тонкую структуру и физико-химические свойства мембран. Дефицит полиеновых кислот, которые, соединяясь с аннулярными фосфолипидами, влияют на водное окружение интегральных белков, изменяет плотность упаковки фосфолипидного бислоя мембраны, конформационное состояние интегрированных в него молекул, тем самым воздействуя на функцию рецепторного аппарата и СТС клетки (Геннис Р., 1997; Орехов А.Н., Андреева А.Ф., 2001).

Кроме того, гиперхолестеринемия сопровождается активацией НАДФН-зависимого ПОЛ мембран, что вместе с изменениями их структур нарушает каталитическую способность мембраносвязанных

энзимов, мультиферментных комплексов, состояние ионных каналов. Модификация липидного микроокружения, микровязкости и заряда мембраны влияет на функцию кальциевого и натриевого насосов, на способность клеток адекватно реагировать на нейромедиаторы и другие агонисты к их рецепторному аппарату (Вавилова Л.Г. и др., 2000; Ланкин В.З. и др., 2004).

В настоящее время экспериментально установлено, что еще задолго до появления морфологических признаков атеросклероза в миокарде отмечаются нарушения липидного обмена, которые способны изменять как биоэнергетику и ультраструктуру КМЦ, так и транспортно-трофическое обеспечение их функции. Появляются изменения эндотелиального слоя микрососудов и реакция клеток интерстиция, секретирующих ГАГ и склеропротеиды (Рудницкая О.Г., 1999; Данилишина М.В., 2007). Стимулирующее воздействие гиперхолестеринемии на клетки фибробластического ряда, эндотелиоциты, ГМК подтверждают исследования на тканевых культурах (Ananyeva N. et al., 1997; Максимов В.Ф. и др., 2002; Судаков Н.П., 2010). Таким образом, коронарная недостаточность, обусловленная атеросклеротическим коронаросклерозом, не исчерпывает весь круг процессов, инициируемых в миокарде дислипидопротеидемией.

Холестериновая модель атеросклероза признана вполне адекватной для исследования ключевых аспектов этой патологии «в чистом виде» и может быть использована для объективной оценки патогенетической значимости этого облигатного фактора при его прямом воздействии на сосудистые и клеточные компоненты ткани миокарда (Yang P.-Y. et al., 2003; Liu X.-M., Wu F.-H., 2004). Она позволяет исследовать морфологию сердца при гиперхолестеринемии до появления изменений, ограничивающих гемоперфузию коронарных артерий и их крупных субэпикардальных ветвей. При этом открывается возможность изучения региональных факторов развития ИБС, формирующихся под влиянием атерогенной дислипидопротеидемии непосредственно на уровне структурно-функциональных звеньев кордиона, вне связи с коронарогенным компонентом ее патогенеза.

В наших исследованиях атеросклероз воспроизводили на кроликах, получавших с пищей холестерин в суточной дозе 0,25 г/кг. Исследования проведены в динамике, через 2, 8 и 16 нед от начала эксперимента, в период фиксированных нарушений липидного обмена, контролировавшихся биохимически по содержанию холестерина и триглицеридов в плазме крови и морфологически по степени атеросклеротического поражения интимы аорты.

Гистотопограммы ткани миокарда, фиксированной в 10% нейтральном формалине и заключенной в парафин, окрашивали гематоксилином и эозином по методике Ли (ГОПФ), железным гематоксилином по Рего, азаном по Гейденгайну и пикрофуксином по Ван Гизону, исследовали в поляризованном свете на микроскопе МР1-5. Ядрышковые организаторы выявляли, используя AgNO_3 (Мамаев П.М. и др., 1993), РНП — пиронином по методике Браше с контрольной обработкой срезов рибонуклеазой (Лилли Р., 1969).

На срезах из свежемороженой ткани определяли активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), малатдегидрогеназы (МДГ), изоцитратдегидрогеназы (иЦДГ), СДГ, Г-6-ФДГ, НАД- и НАДФ-диафораз, цитохромоксидазы (ЦХО). Гликоген выявляли PAS-реакцией по МакМанусу (контроль — обработка срезов амилазой) (Кононский А.И., 1976; Луппа Х., 1980). Для электронной микроскопии образцы ткани из различных отделов сердечной мышцы фиксировали и дофиксировали в изотонических забуференных растворах 4% параформа и 1% OsO_4 , обезвоживали и заключали в эпоксидные смолы по стандартной прописи (Карупу В.Я., 1984). Ультратонкие срезы получали на приборе ЛКВ-8800, контрастировали солями тяжелых металлов и исследовали в микроскопе ПЭМ-125. Электронноцитохимически выявляли гликогеновый резерв КМЦ (Artvinli S., 1975), внутримембранные депозиты холестерина (тест с дигитонином), локализацию и активность ЛДГ, МДГ, СДГ, цитохром-С-редуктазы (тест с феррицианидом меди), АТФазы, распределение некомпенсированных отрицательных зарядов ГАГ и сиаловых кислот (реакция с ферризолом по Б. Ветцель) (Гайер Г., 1974), распределение Ca^{2+} с помощью N,N'-нафтолоилгидроксиламина натрия (Zechmeister A.A., 1979).

Нарушение проницаемости сарколеммы КМЦ устанавливали с помощью мелкодисперсных электронноплотных маркеров танина (Nunes-Duran H., 1980) и коллоидного La (Шаров В.Г., 1981). Морфометрический анализ — определение объемной плотности органелл КМЦ — выполняли по электронограммам с увеличением 8000 (Автандилов Г.Г., 1990), а также рассчитывали коэффициент энергетической эффективности митохондрий (КЭЭМ) (Пауков В.С., Фролов В.А., 1982) с использованием статистической программы Microsoft Excel XP. Лимфатическое русло сердца исследовали на макро-микроскопических препаратах после инъекции массой Герота (берлинская лазурь на хлороформе 1:100) и на ультратонких срезах.

3.1. НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ, СТРУКТУРЫ И МЕТАБОЛИЗМА МИОКАРДА НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Содержание холестерина в плазме крови интактных кроликов составляло $1,16 \pm 0,12$ ммоль/л, триглицеридов — $0,5 \pm 0,08$ ммоль/л. Через 2 нед от начала эксперимента эти показатели повышались соответственно до $2,02 \pm 0,18$ и $0,8 \pm 0,12$ ммоль/л. Макроскопические проявления атеросклероза в интимае аорты еще отсутствовали.

Двухнедельная дислиппротеидемия оказывает заметное влияние на барьерные свойства эндотелиального слоя и морфофункциональное состояние гладкомышечного компонента меди, **интрамуральных артерий и артериол**: в миокарде повсеместно обнаруживаются дилатированные либо спастически сокращенные резистивные сосуды, что обуславливает неравномерное кровенаполнение МГЦР. При этом наибольшим изменениям подвергаются эндотелиоциты. Клетки неравномерно утолщаются, образуя многочисленные сложноконтурные выступы, усложняющие рельеф плазматической мембраны (рис. 3.1). Электроннооптическая плотность цитоплазматического матрикса некоторых клеток либо отчетливо снижена, либо повышена. Субэндотелиальное пространство в большинстве сосудов расширено за счет отека, причем в микрососудах, уже не имеющих эластической мембраны, появляются мелкоочаговые включения ее аморфного компонента.

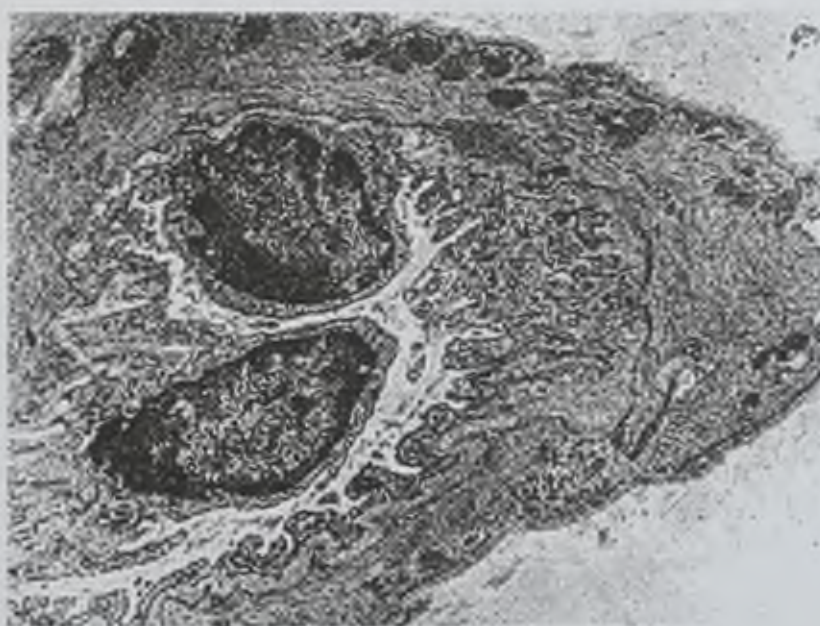


Рис. 3.1. Усложнение рельефа эндотелиального слоя и просвета приносящего кровь микрососуда левого желудочка сердца с ограничением его проходимости при двухнедельной ГХЕ (ув. 4000)

При сокращении ГМК сосудистой стенки утолщенные эндотелиоциты выстраиваются частоколом, придавая просвету сосудов звездчатую форму. В части ГМК определяются признаки активирования пластических процессов, поверхность их ядер усложняется, ядрышки гипертрофируются, отмечается гиперплазия митохондрий, которые группируются в околядерной зоне, образуя конусовидные скопления у полюсов ядра. Часто встречаются канальцы ЭПР, элементы пластинчатого комплекса, возрастает концентрация гранул РНП, неравномерно рассеянных в цитоплазме, возрастает количество лизосом. В других ГМК отмечаются дистрофические изменения в виде набухания митохондрий и повреждения их мембран, дилатации канальцев ЭПР, снижается содержание РНП, накапливаются осмиофильные включения. В адвентиции большинства микрососудов отек сочетается с активированием десмопластических процессов.

В трофическом отделе МГЦР миокарда обычные соотношения между различными функциональными типами **кровеносных капилляров** изменяются. Количество открытых микрососудов по сравнению с контролем снижается на 5%, плазматических — почти на 7%, а закрытых — возрастает на 11%, причем выключение капилляров из кровотока в большинстве случаев имеет патологический характер (табл. 3.1).

Ведущий фактор ограничения гемотранспортных функций МГЦР — нарушение реологических свойств крови во всех его отделах. Вследствие изменения пластичности и адгезивности форменных элементов формируются моно- и поликомпонентные конгломераты, в которых часто происходит выщелачивание эритроцитов, активирование и дегрануляция тромбоцитов. Связанные между собой или со стенкой микрососудов форменные элементы крови утрачивают четкость границ, выключая из кровотока до 9,5% капилляров. Другое свидетельство нарушения реологических свойств крови — преципитация фибрина, фибриллярные комплексы которого могут затем раствориться или стать основой для формирования микротромба (рис. 3.2).

Капиллярный кровоток затрудняют также массивные сложноконтурные микроворсины и маргинальные складки эндотелия. Характерно образование групп микроворсин преимущественно в веноулярном колене капилляров. В зависимости от объема полиморфные выступы, ограничиваемые внутренней плазматической мембраной эндотелиальных клеток, трансформируют открытые кровеносные капилляры в плазматические или закрытые. В связи с отеком и набуханием эндотелиоцитов происходит obturация до 4% этих микрососудов. Блокада еще около 6% капилляров происходит из-за компрессии их отечным интерстицием и поврежденными КМЦ.

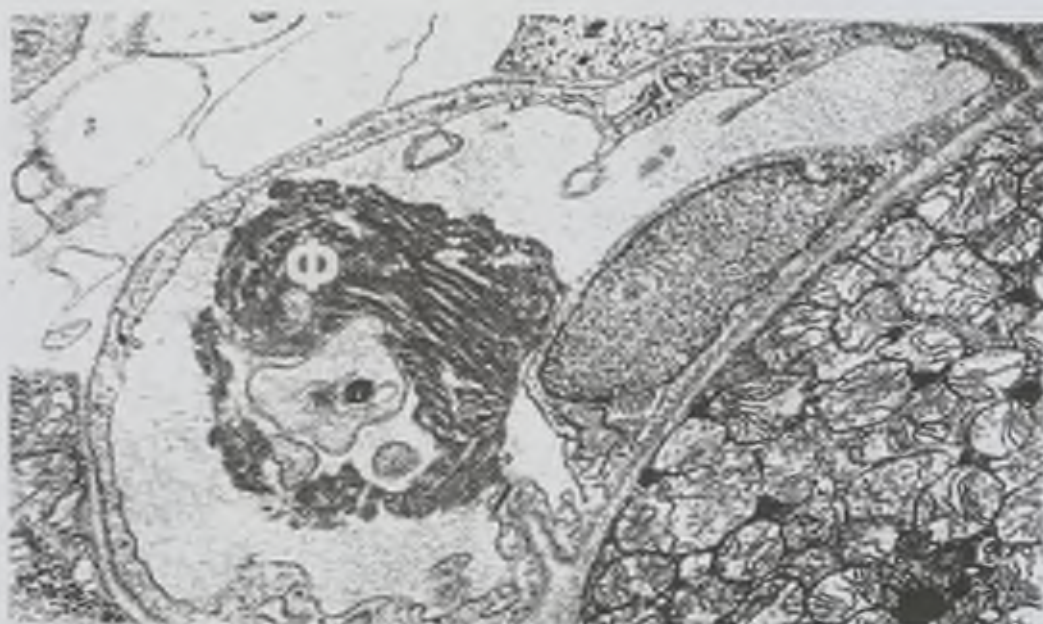


Рис. 3.2. Тромбоцитарно-фибриновый комплекс в просвете кровеносного капилляра левого желудочка сердца при двухнедельной ГХЕ (Φ — фибрин) (ув. 6500)

Перераспределение гемотранспортной функции между трофическими микрососудами осуществляется главным образом за счет мобилизации «плазматических» капилляров, общее число которых сокращается более чем на 7%, несмотря на значительное количество патологически измененных микрососудов в этой подгруппе (см. табл. 3.1).

Толщина стенки многих кровеносных капилляров колеблется в широких пределах вследствие чередования выступов, многочисленных пологих утолщений, глубоких асимметричных втяжений плазматической мембраны эндотелиоцитов или их протяженных истончений вплоть до диаметра МПВ (рис. 3.3). Надо полагать, что, по крайней мере, в части случаев подобные изменения имеют адаптационную направленность, увеличивая поверхность эндотелиального монослоя, облегчая диффузионные процессы, замедляя продвижение эритроцитов и тем самым активируя гемотканевый обмен.

Одно из свидетельств повышения функциональной нагрузки на трофический сегмент МГЦР — более отчетливая дифференцировка эндотелиоцитов на «светлые», наиболее многочисленные «серые» и иногда встречающиеся «темные» клетки (см. рис. 3.3). Независимо от электроннооптической плотности, внутренняя структура эндотелиоцитов подвергается более или менее существенной перестройке. Наряду с признаками активации секреторно-пластических процессов отмечается перераспределение органелл, концентрирующихся не только вокруг ядра, но и на удалении от него, и в то же время появление свободных от них зон с немногочисленными МПВ и элементами цитоскелета.

Таблица 3.1. Количественные показатели проходимости просветов кровеносных капилляров миокарда при двухнедельной дислиппротеидемии, %

Резервные		Закрытые капилляры				Плазматические капилляры				Открытые	
Эксперимент	Интравазальные нарушения				Интрамуральные нарушения		Экстравазальная компрессия	Обычные	Патологические изменения	61,44±1,02*	
	Агрегация форменных элементов крови			Адгезия форменных элементов крови к эндотелию	Отек эндотелия	Гиперпластические нарушения	Отек и склероз интерстиция	Повреждения КМЦ	5,12±0,36	7,46±0,86	
	Э	Т	Э+Т	3,66±0,62	3,63±0,79	1,30±0,14	2,89±0,16	3,14±0,50	12,59±0,60*		
	5,49±0,33	0,12±0,12	0,01±0,01								
	9,32±0,79				4,93±0,21		5,96±0,60				
	26,21±1,06*										
Контроль	5,92±0,45				14,61±1,11				19,09±1,04		66,77±1,21

Примечания: Э — эритроциты, Т — тромбоциты, * — показатель достоверно отличается от контроля.



Рис. 3.3. Кровеносный капилляр миокарда со сложноконтурным просветом, резкими колебаниями толщины стенки, электроннооптической плотности и степени везикуляции цитоплазмы при двухнедельной ГХЕ (ув. 19 000)

Изменения электроннооптической плотности цитоплазматического матрикса части эндотелиальных клеток, выходящие за обычные границы, имеют патологический характер. Его чрезмерное просветление в одних случаях осуществляется без заметных изменений объема клеток, в других — бывает следствием парциального отека, реже — активного, истощающего клетку микроклазматоза.

Для перестройки «серых» клеток наиболее характерны явления гипертрофии и гиперплазии органелл, формирование в некоторых эндотелиоцитах гиперпластических выступов, иногда блокирующих просветы капилляров. При нарастании деструктивных изменений митохондрии таких клеток резко набухают, их матрикс просветляется, отмечается лизис крист, фрагментация канальцев ЭПС и пластинчатого комплекса, распад полирибосом и резкое снижение концентрации цитогранул, иногда обнаруживаются миелиноподобные фигуры. Часть таких поврежденных эндотелиоцитов слушивается (рис. 3.4).

Изменения интрамиокардиальной гемодинамики сочетаются с отчетливой структурно-функциональной реакцией ГГБ. Проницаемость капиллярной стенки нарушается. Несмотря на тенденцию к повышению степени везикуляции эндотелиоцитов, происходит угнетение активного трансэндотелиального массопереноса: везикулы асимметрично скапливаются под плазматической мембраной, оставляя свободной

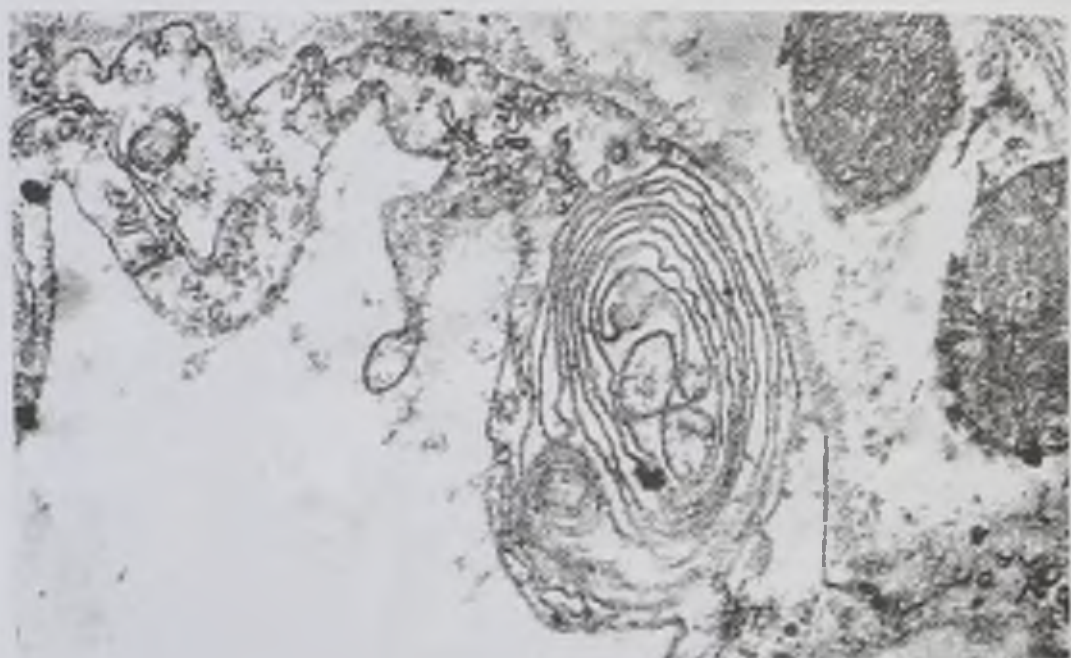


Рис. 3.4. Миелиноподобная трансформация мембран эндотелиоцита кровеносного капилляра миокарда на фоне «опустошения» его цитоплазмы; двухнедельная ГХЕ (ув. 22 000)

цитоплазму, либо концентрируются в ней при наличии немногих МПВ у клеточной поверхности, возрастает субпопуляция МВП с низкой активностью АТФ-азы и оксидоредуктаз (рис. 3.5).

Отмеченные особенности, вероятно, соответствуют дисбалансу темпов формирования МПВ, их трансэндотелиальной миграции и опорожнения. Везикулы чаще объединяются в полиморфные кон-

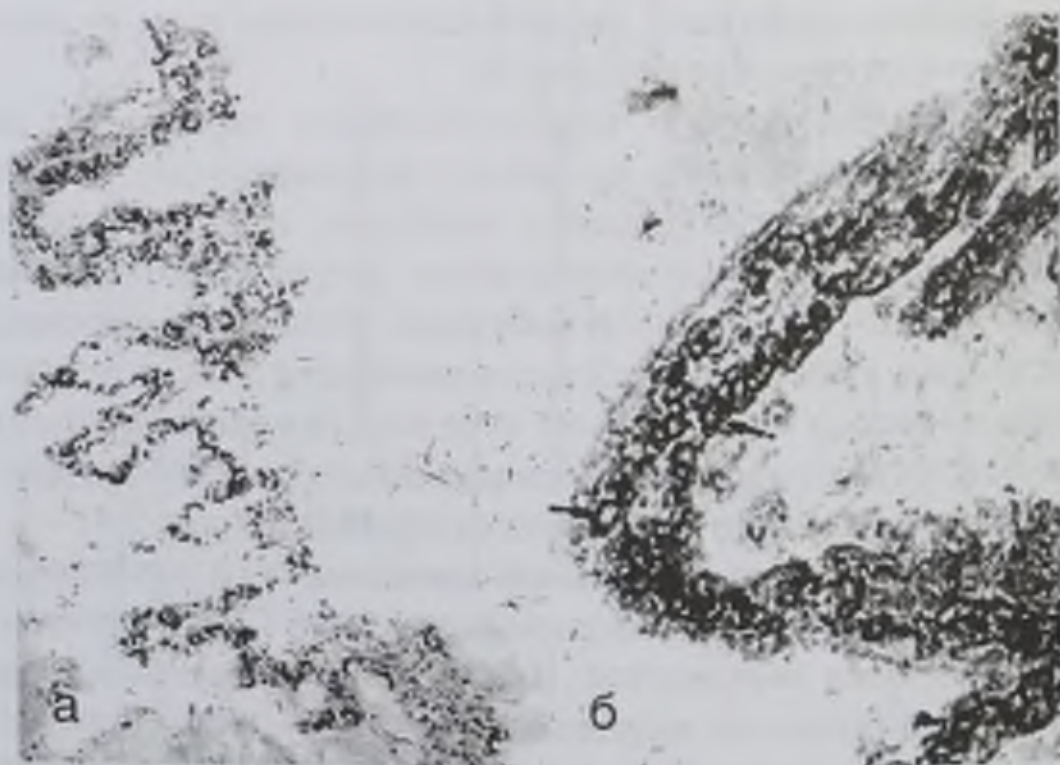


Рис. 3.5. а — снижение активности АТФ-азы в эндотелиоците кровеносного микрососуда при двухнедельной ГХЕ; б — контроль (ув. 16 500)

гломераты, в результате чего число свободных трансэндотелиальных канальцев из МПВ по сравнению с контролем увеличивается на 14%, а диафрагмированных — уменьшается на 12% (табл. 3.2). Образование трансэндотелиальных везикулярных канальцев облегчается благодаря частым истончениям эндотелиоцитов, когда для возникновения подобных «шлюзов» между кровью и интерстицием миокарда оказывается достаточно совмещения всего двух везикул диаметром 50–70 нм.

Таблица 3.2. Количественные показатели проницаемости стенки кровеносных капилляров при двухнедельной дислипотеидемии, %

Анализируемые элементы ультраструктуры капиллярной стенки		Контроль	Эксперимент	
Эндотелиоциты	Объемная плотность МПВ	22,18±0,88	23,42±1,04	
	Пройодимость межэндотелиальных щелей	Без изменений	79	24
		Повышена	13	13
		Понижена	8	63
	Фенестры	—	18	
	Трансэндотелиальные цепочки из МПВ	94	82	
	Свободные трансэндотелиальные каналы из МПВ	8	22	
Локусы утечки	—	—		
Базальная мембрана	Без изменений	76	34	
	Уплотнение	12	52	
	Рарификация	12	14	

Примечания: проходимость межэндотелиальных щелей — расчет произведен на общее число обнаруженных межэндотелиальных стыков; ниже следующие показатели пересчитывались на 100 капилляров.

Проницаемость межэндотелиальных щелей также заметно изменяется (см. табл. 3.2). Обычный вид сохраняют менее одной трети из них. У 63% межклеточных стыков пятна облитерации расширяются, а их щели заполняются резко осмиофильными субстанциями. Иногда, однако, наблюдается снижение электроннооптической плотности десмосом и межклеточная щель прослеживается в плоскости среза на всем ее протяжении, что вместе с трансэндотелиальными канальцами из МПВ, по-видимому, частично компенсирует ограничения гемотканевой ультрациркуляции.

Базальная мембрана, повторяющая внешние контуры стенки микрососуда, иногда отслаивается от плазмолеммы эндотелиоцитов в местах ее неровностей, сохраняя обычный свой вид лишь в 30% наблюдений. У 52% капилляров она уплотнена, в 16% случаев подвергается рарификации и мелкоочаговой диссоциации (см. табл. 3.2). Концентрация некомпенсированных отрицательных зарядов (тест с ферризолеом) в ней колеблется в зависимости от происходящих изменений, снижаясь

при уплотнении и заметно возрастая при разрыхлении неклеточного компонента базального слоя микрососудистой стенки. Отчетливая ферризол-позитивная реакция наблюдается лишь на его наружной, обращенной к интерстицию, поверхности. Во многих перицитах повышается функциональная активность в виде гипертрофии митохондрий, дилатации элементов канальцевой системы, увеличения количества полирибосом, активирования эндоцитоза.

Стенки **посткапилляров и венолярных синусов** нередко образуют многочисленные лабильные складки. В их просветах и в просветах мелких вен чаще, чем в других отделах МГЦР, встречаются агрегаты форменных элементов крови, белковые преципитаты и неидентифицируемые мембранные структуры, однако резкого переполнения кровью обычно не наблюдается.

Эндотелиальные клетки отличаются друг от друга электроннооптической плотностью цитоплазматического матрикса, во многих из них наблюдается гипертрофия и пролиферация органелл, возрастает количество лизосом, способствуя неравномерности толщины микрососудистой стенки. Периваскулярное пространство, обычно заполнено жидкостью и разрозненными коллагеновыми фибриллами, рыхлыми аморфными субстанциями, включающими ферризол-позитивный компонент. Иногда встречаются фибробласты, активированные макрофаги, органеллы и мембранные комплексы поврежденных клеток.

Избыточная гидратация интерстиция повышает нагрузку на дренажные механизмы, в том числе и на **лимфатическое русло сердца**, вызывая изменения всех его звеньев (рис. 3.6, 3.7). Капилляры, резорбирующие интерстициальную жидкость с содержащимися в ней грубодисперсными субстанциями, и отводящие лимфу сосуды умеренно дилатированы. Периваскулярный отек, обуславливающий напряжение стропных филаментов лимфатических капилляров, приводит к раскрытию большинства межэндотелиальных стыков микрососудов.

Эндотелиальные клетки их стенки неравномерной толщины, с оживленным микропиноцитозом, явлениями гипертрофии и гиперплазии митохондрий и других органелл. Накопление первичных и вторичных лизосом указывает на усиление внутриклеточного катаболизма. Изменения, максимально выраженные на уровне корней ЛРС, отмечаются и в эндотелиоцитах отводящих лимфу сосудов различного калибра. В субэпикардальной лимфатической сети растянутые избытком лимфы межклапанные участки мелких отводящих ее сосудов регулярно перемежаются с четко выраженными перетяжками в местах расположения клапанов (см. рис. 3.5). В крупных сосудах с хорошо раз-



Рис. 3.6. Деформация стенки интрамурального лимфатического капилляра левого желудочка сердца. Двухнедельная экспозиция ГХЕ (ув. 9000)

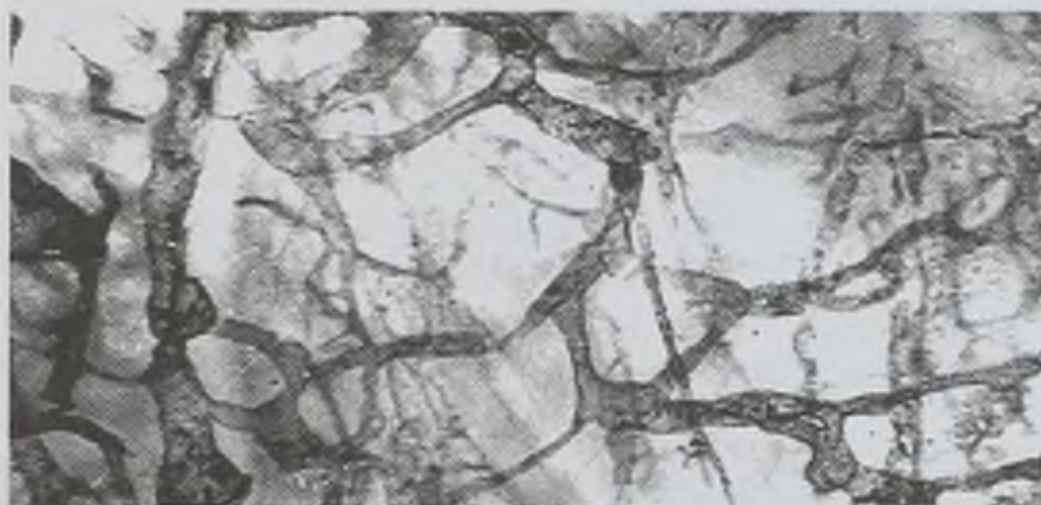


Рис. 3.7. Дилатация и деформация элементов субэпикардальной лимфатической сети сердца, инъецированной массой Герота (ув. 32)

витым соединительнотканным компонентом стенки патологические изменения выражены значительно меньше.

В **интерстиции** миокарда наиболее заметные изменения возникают в основном аморфном веществе и клеточных элементах межучной ткани. Отек с расширением перикапиллярных зон сопровождается очаговой деструкцией нежнофибриллярной инфраструктуры основного аморфного вещества (рис. 3.8). В образуемых ею ячейках иногда появляются аморфные ГАГ-протеиновые субстанции.

Во всех клетках интерстиция возрастает число вторичных лизосом, некоторые макрофаги содержат крупные сегресомы. Появляются низкодифференцированные фибробласты с вакуолизированным ЭПР (рис. 3.9).



Рис. 3.8. Отек интерстиция миокарда с дезинтеграцией ячеисто-фибриллярной инфраструктуры основного аморфного вещества; реакция с ферризолеом (ув. 30 000)

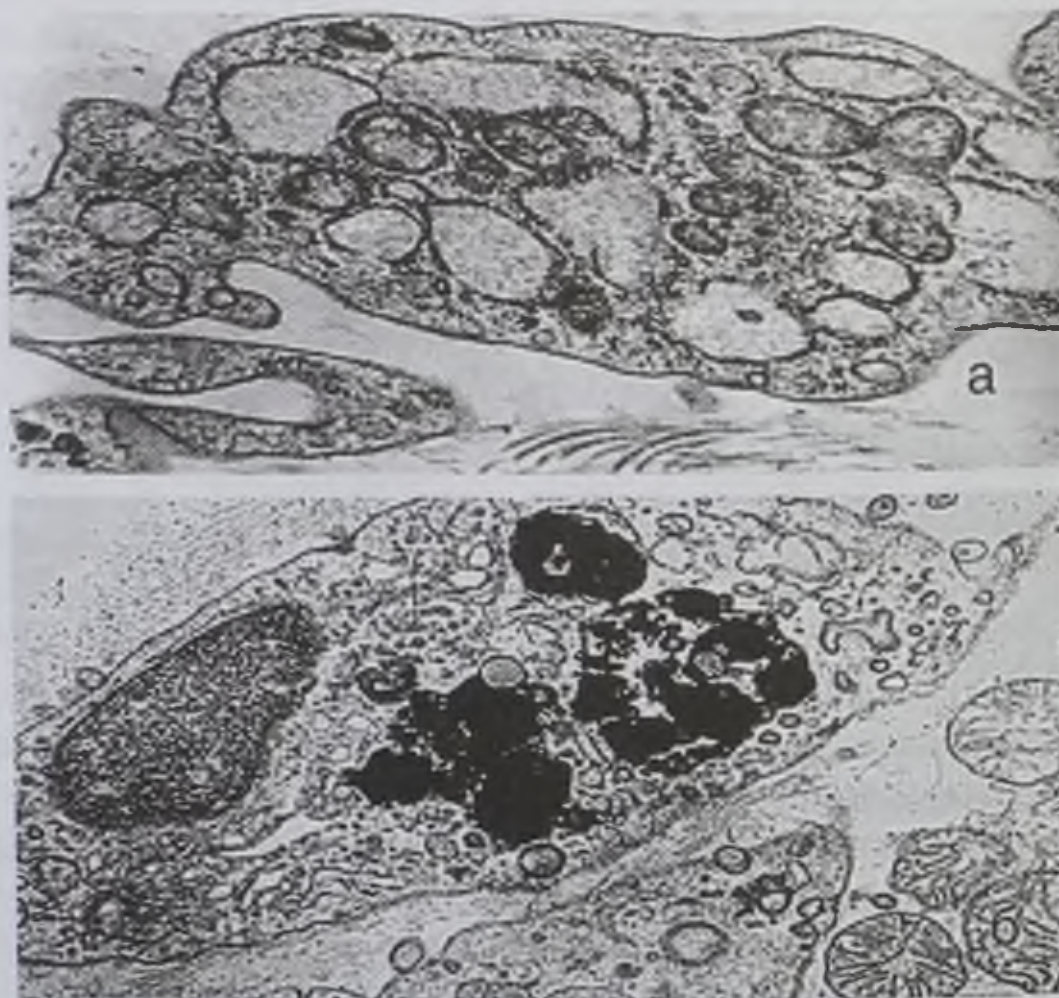


Рис. 3.9. Активированные клетки в интерстиции миокарда при двухнедельной ГХЕ: а — юный фибробласт (ув. 17 000); б — макрофаг со вторичными лизосомами в цитоплазме (ув. 8 500)

При гистологическом и гистохимическом исследованиях **сократительного миокарда** отмечаются зернистость саркоплазмы и стертость поперечной исчерченности КМЦ. Окрашивание гистотопограмм сердца

по методике Ли или железным гематоксилином выявляет диссеминированные фокусы их повреждения, число которых не превышает 2—3 в одном поле зрения микроскопа (при двухсоткратном увеличении). В поляризованном свете видны мелкие разрозненные зоны усиления, реже — исчезновения анизотропии контрактильных структур КМЦ (рис. 3.10).

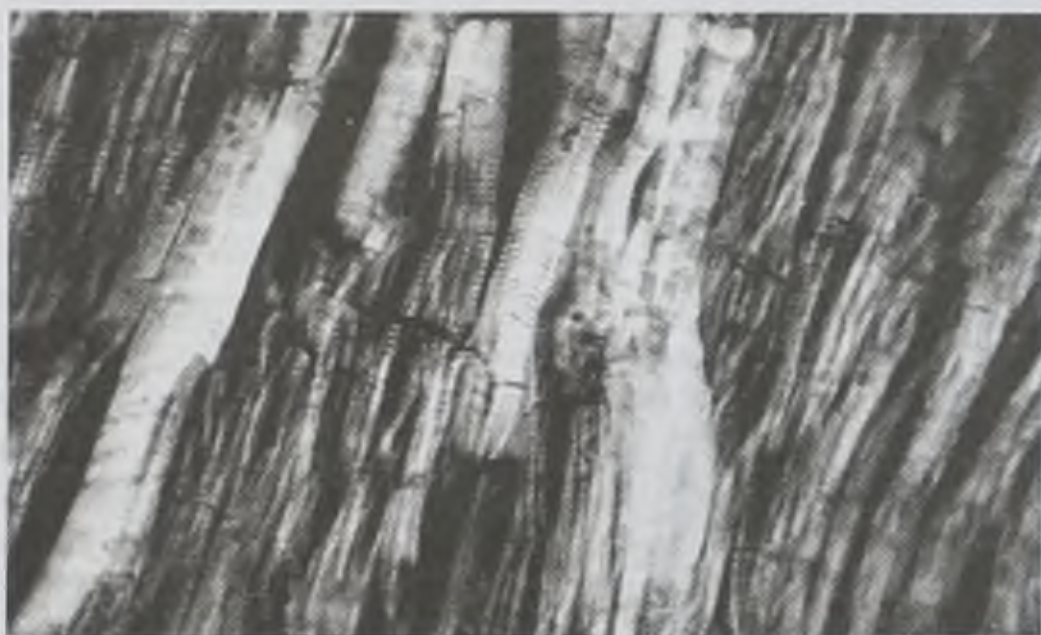


Рис. 3.10. Проявления оптической активности контрактильных структур венстрикулярных КМЦ при двухнедельной ГХЕ в поляризованном свете (ув. 400)

При определении активности СДГ, МДГ, иЦДГ, НАД-, НАДФ-диафораз, ЦХО на срезах из свежзамороженной ткани миокарда (тесты с использованием нитро-СТ) отмечается переход отложений диформаза от линейной формы к гранулярной, иногда с агрегацией зерен и тенденцией к снижению суммарного количества продукта гистохимической реакции (рис. 3.11, см. цв. вклейку). Активность Г-6-ФДГ и ЛДГ неравномерно повышается, дегидрогеназ цикла Кребса и ЦХО — снижается, однако отклонения от контроля при реакциях на эти ферменты в целом весьма близки к границам физиологических колебаний.

Под электронным микроскопом отмечается усложнение контуров КМЦ из-за несинхронности сокращения и расслабления их миофиламентов либо неравномерной гидратации саркоплазматического матрикса. Базальная мембрана в большинстве клеток несколько уплотнена, а концентрация ферризол-позитивных групп и, соответственно, специфическое контрастирование при выявлении Ca^{2+} имеет тенденцию к снижению. Разрыхление базальной мембраны в зонах интерстициального отека также сопровождается диссоциацией либо блокированием анионных групп ГАГ и сиаловых кислот, входящих в ее состав, а ее способность к депонированию Ca^{2+} ограничена.

Плазматическая мембрана КМЦ, в которой появляются выявляемые с помощью дигитонина микрозональные электронноплотные утолщения, свидетельствующие о накоплении холестерина, как правило, сохраняет четкость контуров. Распределение электронноплотного осадка, характеризующего Ca^{2+} -связывающую способность сарколеммы, по сравнению с контролем становится менее равномерным. Вялый микропиноцитоз несколько оживляется при умеренном субсарколеммном отеке, подавляясь при напряжении плазмолеммы, обусловленным его прогрессирующим.

Коллоидный лантан или таннин распределяются на поверхности КМЦ, проникая в устья Т-тубул либо в щель между интеркалированными поверхностями вставочных дисков, и только в единичных случаях — в саркоплазму поврежденных клеток. Неравномерно расширенные элементы Т-системы выстланы разрыхленной базальной мембраной, устья Т-тубул заполнены хлопьевидными массами, включающими протеогликаны.

Изменения СПР характеризуются неравномерным расширением канальцев и части цистерн, мембрана которых местами утрачивает четкость с заметным ослаблением Ca^{2+} -связывающей способности. Различная плотность в них специфических электронноплотных отложений соответствует разнонаправленным изменениям способности тубулярных элементов органеллы к кумулированию и освобождению катиона во внутриклеточную среду. Иногда вакуолизированные цистерны СПР, на внутренней поверхности которых с помощью НГА-теста на Ca^{2+} обнаруживается мелкогранулярный электронноплотный осадок, продолжают зиять и в фокусах пересокращения Мф, что указывает на повышенное давление в органелле (рис. 3.12).

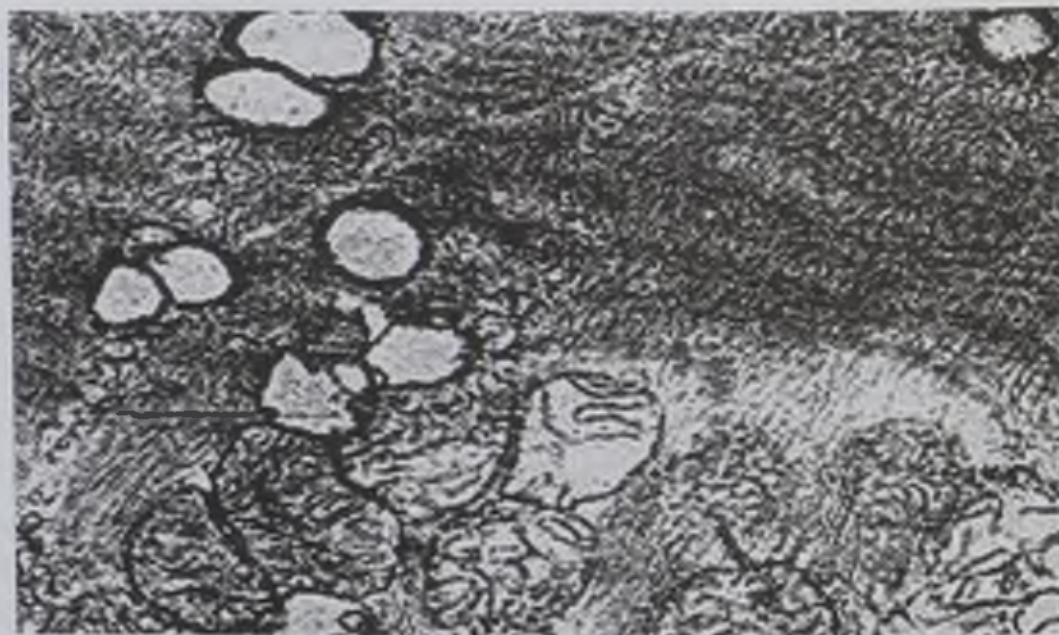


Рис. 3.12. Растянутые цистерны СПР вентрикулярного КМЦ с электронноплотной инкрустацией преципитатом Ca^{2+} в зоне пересокращения Мф (тест с НГА; ув. 9500)

Объемные соотношения и взаиморасположение органелл КМЦ по сравнению с контролем претерпевают заметные изменения. В большинстве клеток для распределения митохондрий относительно Мф характерен «линейный» вариант, однако довольно активная пролиферация часто приводит к образованию их мелких компактных скоплений, причем даже тесно контактирующие друг с другом органеллы сохраняют собственные границы. Помимо того, к концентрированию митохондрий причастны дискинетические и деструктивные изменения контрактного аппарата, сочетающиеся с повреждениями цитоскелета КМЦ. В результате объемная плотность Мф по сравнению с контролем достоверно снижается, в то время как митохондрий — возрастает (табл. 3.3).

Таблица 3.3. Морфометрические и биохимические показатели кардиотропного воздействия двухнедельной гиперхолестеринемии

Показатель	Контроль	2 нед ГХЕ
$Vv_{\text{Мф}}$	52%	42%*
$Vv_{\text{М}}$	26%	33%*
$Vv_{\text{СПР}}$	2,27%	1,74%*
$Wv_{\text{М}}$	0,21%	0,27%
$Vv_{\text{М}} / Vv_{\text{Мф}}$	0,5	0,78
$Wv_{\text{СПР}} / Wv_{\text{Мф}}$	0,043	0,041
Среднее число ядрышковых организаторов в КМЦ	100% (5–6)	98% (3–4)
КЭЭМ	100%	87%
Кф	2,27	1,97*

Примечания: * — достоверное отличие показателя от контроля; Vv — объемная плотность; М — митохондрии; Мф — миофибриллы; СПР — саркоплазматический ретикулум; Кф — креатинфосфат (мкмоль креатина на 1 г ткани); КЭЭМ — коэффициент энергетической эффективности митохондрий; КМЦ — кардиомиоцит.

Гиперплазии митохондрий обычно сопутствует перестройка их внутренней структуры. Конформационные переходы органелл из ортодоксального в конденсированное состояние и наоборот, в соответствии с фазой их функционального цикла, синхронизируются на значительной территории клетки. В первом состоянии, при умеренном набухании, характерном для большинства митохондрий, электроннооптическая плотность их матрикса заметно снижена, кристы расположены разрозненно, изогнуты, часто анастомозируют с образованием ячеистых фигур, нередко наблюдается их очаговая фрагментация и гомогенизация (рис. 3.13). При повреждениях наружной мембраны органеллы приобретают неправильную полигональную форму, а внутримитохондриальное пространство замыкают сохранившиеся кристы. В отдельных КМЦ наблюдаются явления миелиноподобной трансформации митохон-



Рис. 3.13. Деструктивные изменения крист и наружных мембран митохондрий КМЦ левого желудочка при двухнедельной ГХЕ (ув. 17 000)

дрий, свидетельствующие о неконтролируемой активации процессов перекисного окисления мембранных фосфолипидов.

Каталитическая способность окислительно-восстановительных ферментов в митохондриях различных КМЦ, в различных зонах одной и той же клетки, а нередко и в смежных митохондриях колеблется в широких пределах (рис. 3.14). При повреждении органелл активность энзимов резко снижается, а распределение продуктов реакции приобретает атипичный грубоглыбчатый характер. В результате качественные изменения структуры и метаболизма митохондриома КМЦ не приводят к улучшению энергетического обеспечения их функции, несмотря на очевидную тенденцию к росту показателя $VvM/VvMф$, что подтверждается снижением КЭЭМ до 87%, а уровня воспроизводства Кф на 13% (см. табл. 3.3). Ca^{2+} -связывающая способность митохондрий изменяется однонаправленно с активностью оксидоредуктаз.

Угнетение тканевого дыхания сопровождается появлением в саркоплазме липидных капель и нарушением утилизации гликогена, что на светооптическом уровне подтверждается умеренными колебаниями интенсивности PAS-реакции, снимаемой амилазой, с тенденцией к ее снижению. Свойства гранул гликогена на ультратонких срезах существенно разнятся. В их мелких наиболее «физиологичных» скоплениях преобладают лабильные, наименее электроннооптически плотные формы с низкой агрегационной способностью. В массивных

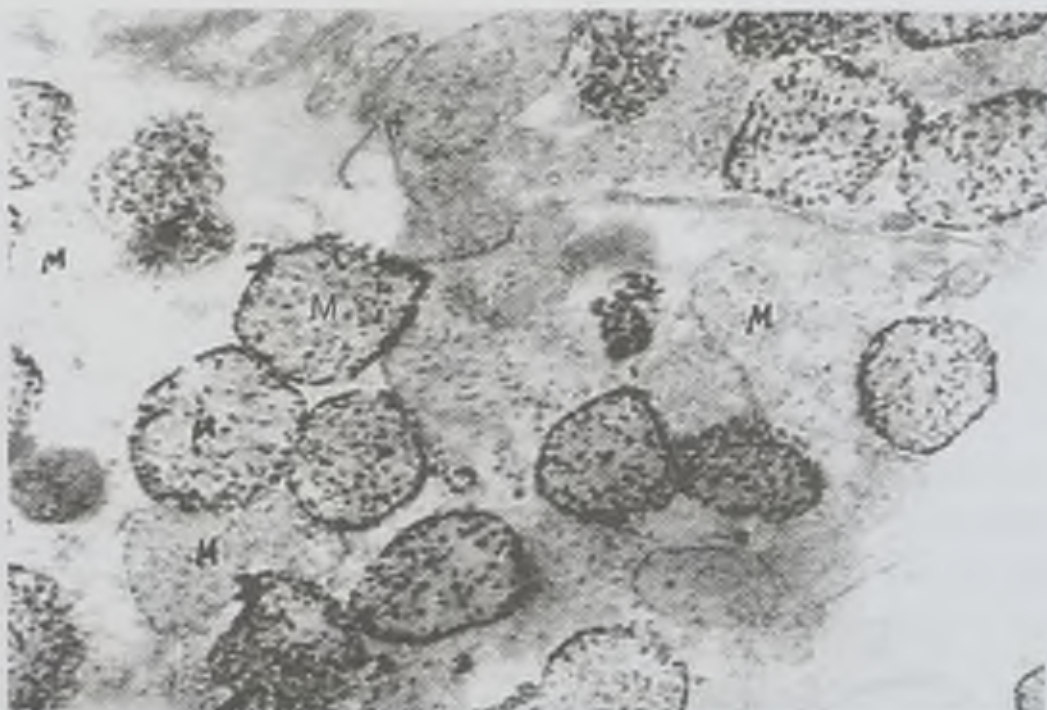


Рис. 3.14. Резкие колебания активности цитохром-С-редуктазы в митохондриях вентрикулярного КМЦ (двухнедельная ГХЕ; ув. 10 000)

отложениях гранул полисахарида, наиболее часто встречающихся под сарколеммой и рядом с поврежденными митохондриями, напротив, основную их массу составляют хорошо контрастирующиеся цитратом свинца метаболически менее эффективные гликосомы, которые легко ассоциируются между собой, формируя цепочки, розетки, плотные конгломераты (рис. 3.15).

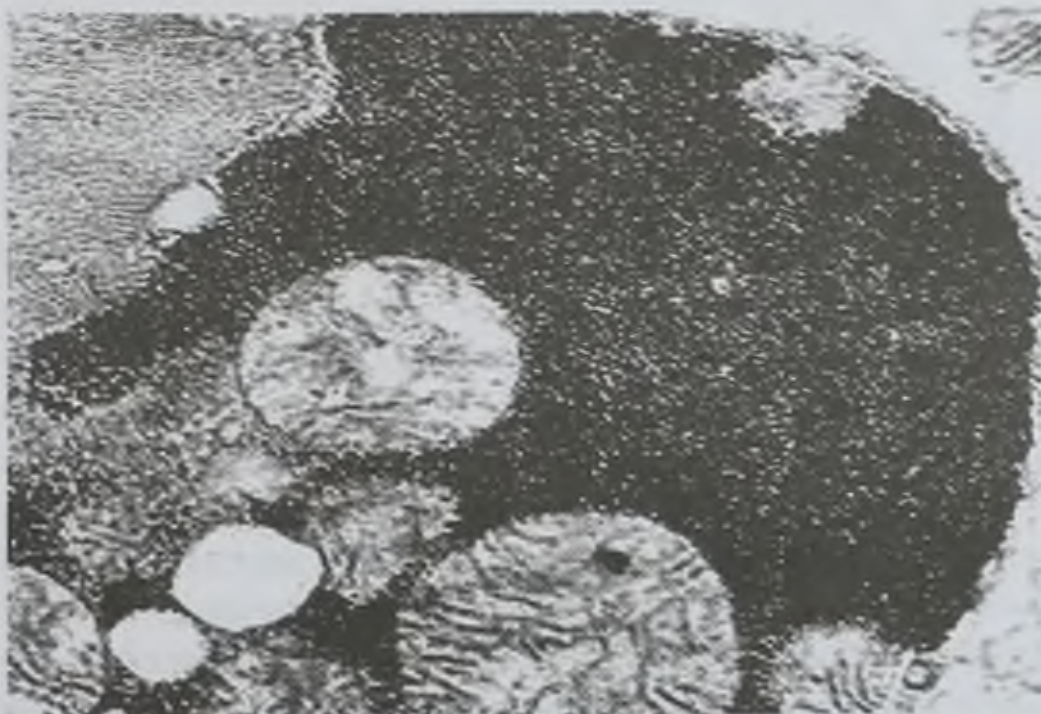


Рис. 3.15. Скопление гликосом под сарколеммой КМЦ (двухнедельная ГХЕ; ув. 23 000)

Нарушения энергетического и кальциевого метаболизма КМЦ приводят к дисфункции и повреждениям их сократительного аппарата, снижая контрактильную способность миокарда. Наиболее часто это проявляется в виде неравномерного сокращения или расслабления протофибрилл в пределах отдельных саркомеров. Релаксация Мф нередко сопровождается их лизисом. Наименее резистентными обычно оказываются срединные отделы саркомеров, но иногда лизис наблюдается и в зонах I-дисков (рис. 3.16). Микрофокальные повреждения Мф с одинаковой частотой встречаются в аксиальной зоне, на периферии КМЦ или под сарколеммой, обычно на фоне отека саркоплазматического матрикса. Более обширные повреждения миофиламентов, наблюдающиеся в единичных КМЦ, сочетаются с деструктивными изменениями митохондрий и других ультраструктур КМЦ.



Рис. 3.16. Лизис актиновых протофибрилл в области I-дисков релаксированных Мф вентрикулярного КМЦ при двухнедельной ГХЕ (ув. 18 000)

Явления альтерации и гидратации саркоплазматического матрикса КМЦ сопровождаются активацией их лизосомного аппарата: увеличением субпопуляции вторичных лизосом, которые обычно обнаруживаются в очагах лизиса Мф или деструкции митохондрий. Иногда в отечном саркоплазматическом матриксе появляются крупные вакуоли, ограниченные одноконтурной мембраной. Такие вакуоли чаще всего встречаются в КМЦ с уже отчетливо выраженными явлениями альтерации, но иногда формируются и вне связи с повреждением клеточной ультраструктуры. В целом они немногочисленны, содержат электрон-

непрозрачную жидкость с примесью хлопьевидных масс, мелких плотных гранул, иногда поврежденных митохондрий.

Уже на этом этапе моделируемой патологической ситуации в системе пластического обеспечения функции КМЦ отчетливо прослеживаются реактивные изменения, указывающие на ее функциональное напряжение. При отсутствии существенных нарушений в метаболизме и ультраструктуре клеток основной объем их ядер занят равномерно распределенным эухроматином, в гипертрофированных ядрышках преобладает гранулярный компонент. Четко контурирующаяся нуклеолема с часто расположенными порами приобретает сложную конфигурацию. В гипертрофированных крупнопетлистых ядрышках гранулярный компонент доминирует над фибриллярным, маскируя нуклеолонемму. Митохондрии располагаются в непосредственной близости от ядра, заполняя крупные ниши, образуемые ядерной оболочкой. В саркоплазме часто встречаются моно- и полирибосомы.

Нарастающие альтерации сопровождаются снижением концентрации РНП в саркоплазме, с чем связаны неравномерность и ослабление интенсивности специфического окрашивания некоторых КМЦ на гистологических срезах при реакции Браше. Ядра таких КМЦ в одних случаях выглядят набухшими, их нуклеолема расправляется, хроматин рассеивается и вымывается, в других — приобретают усложненную конфигурацию, с множественными мелкими и крупными складками. Хроматин собирается в полиморфные глыбки гетерохроматина, взвешенные в просветленной кариоплазме. Происходит коллапс ядрышек, которые теряют гранулярный компонент. Обнажающаяся нуклеолонемма интенсивно контрастируется, иногда подвергаясь фрагментации (рис. 3.17). Число аргентофильных ядрышковых организаторов в различных КМЦ различно, однако их интегральное значение для миокарда приближается к контролю (табл. 3.3).

Таким образом, уже двухнедельная дислиппротеидемия изменяет транспортно-трофические процессы в миокарде, вызывая адаптационную перестройку ультраструктуры и метаболизма КМЦ, дистрофические явления и альтерацию отдельных мышечных клеток. В сосудистом русле миокарда, активно участвующем в патологическом процессе, максимально страдает трофический отдел МГЦР, где нарушается лабильная функциональная дифференцировка кровеносных капилляров в зависимости от проходимости их просветов. Изменяется и проницаемость ГГБ, что дезорганизует ультрациркуляторные процессы в интерстиции миокарда. В сократительном миокарде адаптационные сдвиги доминируют над явлениями патологического характера. Однако в целом обнаруженные изменения еще не нарушают структурно-функциональное единство различных звеньев кордиона.



Рис. 3.17. Усложнение контуров ядер КМЦ с коллабировавшими ядрышками, перинуклеарное компактное скопление митохондрий (ув. 5500)

3.2. СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ПЕРЕСТРОЙКА МИОКАРДА ПРИ ДВУХМЕСЯЧНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

С «хронизацией» ГХЭ при увеличении продолжительности эксперимента до 2 мес содержание холестерина и триглицеридов в плазме крови повышалось до $12,26 \pm 0,99$ и $1,53 \pm 0,13$ ммоль/л соответственно. В интимае аорты обнаруживались липидные пятна и полосы, единичные фиброзные бляшки. Атеросклеротические изменения занимали до 25% площади сосуда, из которых 10% приобретали характер возвышающихся бляшек. Просветы коронарных артерий не изменялись.

В стенках терминальных артерий и артериол миокарда усиливались реактивные и дистрофические изменения клеток, возрасла масса неклеточного компонента, нарастали различия сосудов по степени перестройки. Рельеф их люминальной поверхности усложнялся из-за многочисленных мелких выступов эндотелиального слоя, эндотелиоциты часто набухали и несколько округлялись, их дифференцировка по электроннооптической плотности цитоплазмы становилась отчетливее, а везикуляция еще более неравномерной. Утолщение эндотелиоцитов часто сочеталось с расширением межэндотелиальных щелей.

В неравномерно увеличенном субэндотелиальном пространстве обнаруживались ГАГ-протеиновые субстанции, реагирующие с ферри-

зодем, неравномерное очаговое накопление вещества фибриллярного и особенно аморфного компонентов эластической мембраны (рис. 3.18). В большинстве ГМК появлялись признаки повышения секреторно-пластической активности в виде усложнения контуров цитолеммы, гиперплазии и гипертрофии митохондрий, ГЭР и ШЭР, пластинчатого комплекса, повышения концентрации в саркоплазме РНП. Вместе с тем часть этих клеток подвергалась атрофическим, а в некоторых случаях и деструктивным изменениям.



Рис. 3.18. Спазмированная артериола с накоплением аморфного компонента эластической мембраны при 8-недельной ГХЕ (П — просвет сосуда; Э — эндотелий) (ув. 4500)

Интрамуральный и периваскулярный ангиосклероз выражен неравномерно. В межклеточных пространствах, в зонах накопления неклеточных структур, наблюдались истонченные тела и отростки фибробластов. По-видимому, это может указывать на совместное с ГМК воспроизводство аморфно-фибриллярных масс и склеропротеидов, иногда в количествах, способных ограничивать подвижность сосудистой стенки.

В обменном сегменте МГЦР нарастала функциональная поляризация микрососудов. По сравнению с контролем доля открытых капилляров уменьшилась на 8%, плазматических — почти на 10%, а закрытых — возростала более чем на 7% (табл. 3.4). Кроме того, микрогемодинамику нарушали компрессия микрососудов поврежденными КМЦ, а также перикапиллярный отек и склероз. Из-за снижения суспензионной стабильности крови учащалась внутрисосудистая агрегация и агглютинация ее форменных элементов, а в венозном сегменте МГЦР иногда обнаруживались микротромбы (рис. 3.19).

Таблица 3.4. Количественные показатели проходимости кровеносных капилляров миокарда при двухмесячной дислипидемии, %

Резервные		Закрытые капилляры						Плазматические капилляры		Открытые	
					Интрамуральные нарушения		Экстравазальная компрессия		Обычные		Патологические изменения
Эксперимент				Адгезия форменных элементов крови к эндотелию	Отек эндотелия	Гиперпластические нарушения	Отек и склероз интерстиция	Повреждения КМЦ	4,05±0,63	5,70±0,53	58,48±0,98*
	Э	Т	Э+Т						4,57±0,82	4,12±0,42	
	6,40±0,78	0,12±0,12	0,01±0,01	5,52±0,67		9,33±1,14		9,81±0,69*			
	11,11±1,77										
				26,21±1,06*							
Контроль	5,74±0,62		14,61±1,11						19,09±1,04		66,77±1,21

Примечания: Э — эритроциты, Т — тромбоциты, * — показатель достоверно отличается от контроля.



Рис. 3.19. Тромбоцитарный микротромб в просвете миокардиального посткапилляра (ГХЕ 8 нед; ув. 18 000)

Пластичность эритроцитов нарушалась, и некоторые из них приобретали неправильные очертания; встречались выщелоченные, «дегемоглобинизированные» эхиноциты и их люминальные тени-профили. Адгезии эритроцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке способствуют изменения гликокаликса эндотелия, неравномерность и очаговая диссоциация слоя которого обнаруживается при использовании ферризоля (рис. 3.20).



Рис. 3.20. Неравномерность гликокаликса на люминальной поверхности эндотелиоцита и распределения маркирующихся ферризолом анионных групп ГАГ в разрыленной базальной мембране кровеносного микрососуда миокарда (ГХЕ 8 нед; ув. 24 000)

Неблагоприятным для нутритивного кровотока фактором часто становятся микроклапаны — крупные маргинальные складки и микроворсины люминальной мембраны эндотелиоцитов, особенно в венулярном колене капилляров. При явлениях гидропической дистрофии эластичность этих образований уменьшается, что может дополнительно затруднять прохождение форменных элементов крови по микрососудам (рис. 3.21).



Рис. 3.21. Микроклапаны — маргинальные складки, набухший эндотелиоцит с просветленной цитоплазмой в устье кровеносного капилляра миокарда (ув. 7500)

В зависимости от выраженности изменений рельефа внутренней поверхности капилляров, отека и набухания эндотелиальных клеток, открытые капилляры превращаются в плазматические или закрытые. Помимо этого, просветы некоторых из них стенозируются гиперпластическими выступами, которые также деформируют клетки эндотелия.

Свидетельство перестройки интрамиокардиальной гемодинамики — дифференцирование открытых капилляров на широко зияющие «гладкостенные» и с усложненным рельефом просвета. В первом варианте стенка капилляров растянута, расправлена и истончена под воздействием внутрисосудистого давления, во втором — сохраняет сложные контуры и, по-видимому, не испытывает значительного напряжения (рис. 3.22).

Многочисленные мелкие полиморфные выступы их внутренней плазматической мембраны местами образуют сегментарные истончения либо чередуются со щелевидными втяжениями. Эта тенденция, обусловленная, по-видимому, компенсаторным уменьшением толщины эндотелиального пласта микрососудов, лишь намечавшаяся в

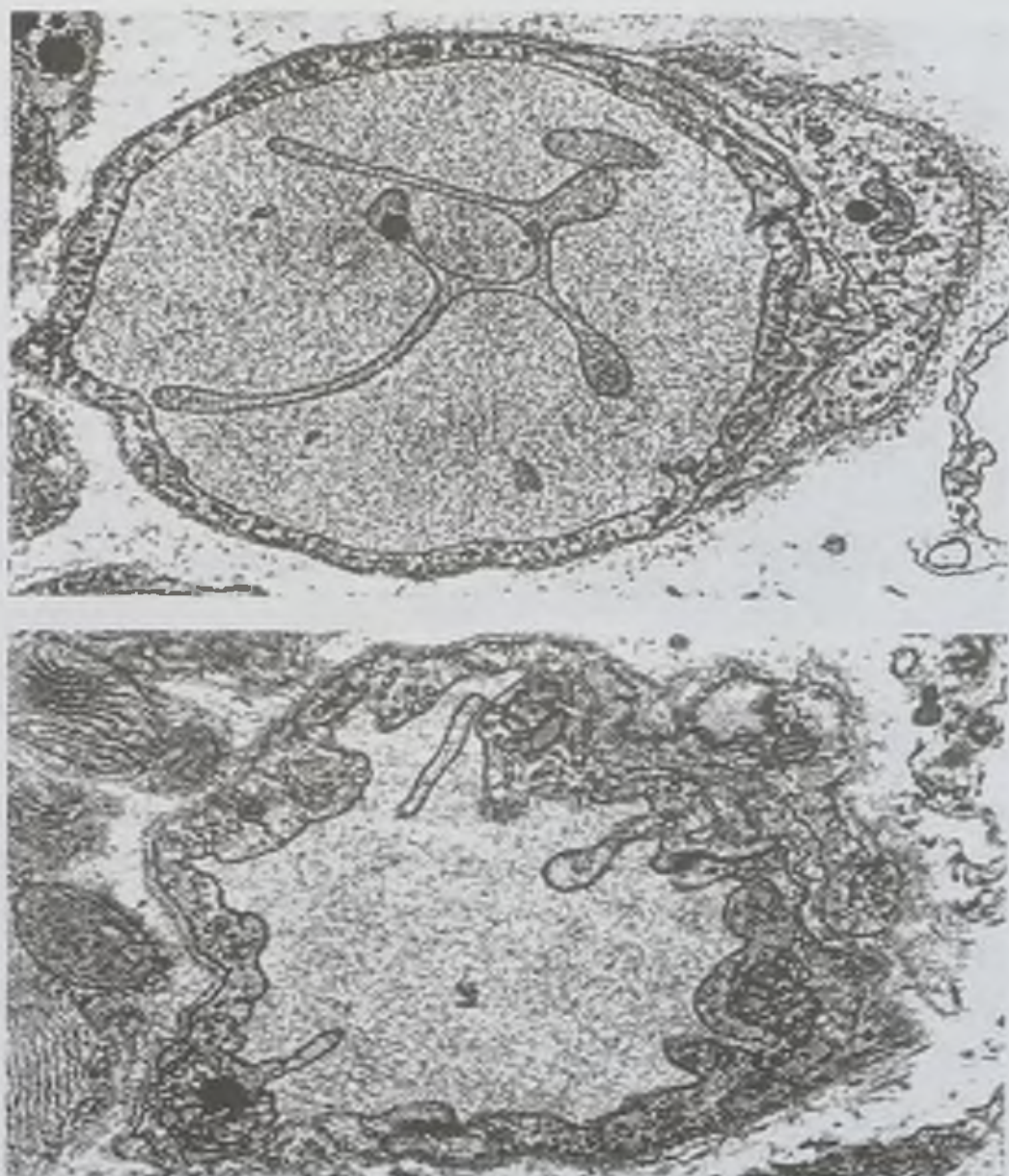


Рис.3.22. Открытые кровеносные капилляры миокарда с различной толщиной стенки и конфигурацией просвета (8 нед ГХЕ; ув. 5000)

предыдущей серии опытов, в 20% наблюдений этой серии приводит к образованию фенестроподобных фигур (рис. 3.23).

Функционирование МГЦР в изменившихся условиях усугубляют изменения, отмеченные ранее. Тем не менее наиболее распространенными остаются «серые» клетки микрососудов. В их цитоплазме нередко встречаются скопления полисом, отмечаются гипертрофия и гиперплазия митохондрий и других органелл с размещением в периферических отделах клетки, вплоть до образования островков их гиперплазии и обусловленных этим массивных выступов, способных блокировать кровоток.

Вместе с тем часть эндотелиоцитов подвергается отеку и деструкции: резко угнетается микропиноцитоз, происходит набухание ядер с вымыванием хроматина, лизисом гранулярного компонента его ядрышек, свободных и ассоциированных рибосом, гомогенизацией и



Рис. 3.23. Резкое истончение стенки кровеносного капилляра миокарда, гипертрофия трофического центра эндотелиоцита со сложноконтурным ядром (ув. 15 000)

очаговой диссоциацией мембран органелл на фоне активации лизосом. Набухшие эндотелиальные клетки и гипертрофированные клапаноподобные структуры закономерно обнаруживаются в устьях капилляров (рис. 3.24).

Иногда от внутренней плазматической мембраны эндотелиоцитов в просвет сосуда отшнуровываются множественные микроворсины и микровыступы. В цитоплазме таких клеток уменьшается концентрация рибосом и содержание других органелл, отмечается ингибирование активности АТФ-азы и оксидоредуктаз, угнетается микропиноцитоз, наблюдаются вакуолизация цитоплазмы и повреждения цитомембран. Сочетание неадекватного пластического обеспечения и микро-



Рис. 3.24. Отек эндотелиальной клетки кровеносного капилляра с блокированием его устья (8 нед ГХЕ; ув. 5500)

клазматоза создает предпосылки для прогрессирующего повреждения эндотелиоцитов. При этом просветление их матрикса сопровождается уменьшением объема, а иногда и деструкцией такой клетки.

Темные эндотелиоциты по-прежнему встречаются значительно реже других. Умеренному повышению осмиофилии их цитоплазмы соответствует некоторое оживление микропиноцитоза и структуризация цитоскелета. Однако дальнейшее уплотнение цитоплазматического матрикса приводит к конденсации фибриллярных структур, пассивному концентрированию МПВ, практически утрачивающих энзиматическую активность и крайне слабо взаимодействующих с плазмолеммой дегенерирующей клетки. В некоторых случаях контактирующие эндотелиоциты наслаиваются друг на друга, что, по-видимому, предшествует слушиванию в кровоток поврежденной клетки (рис. 3.25).

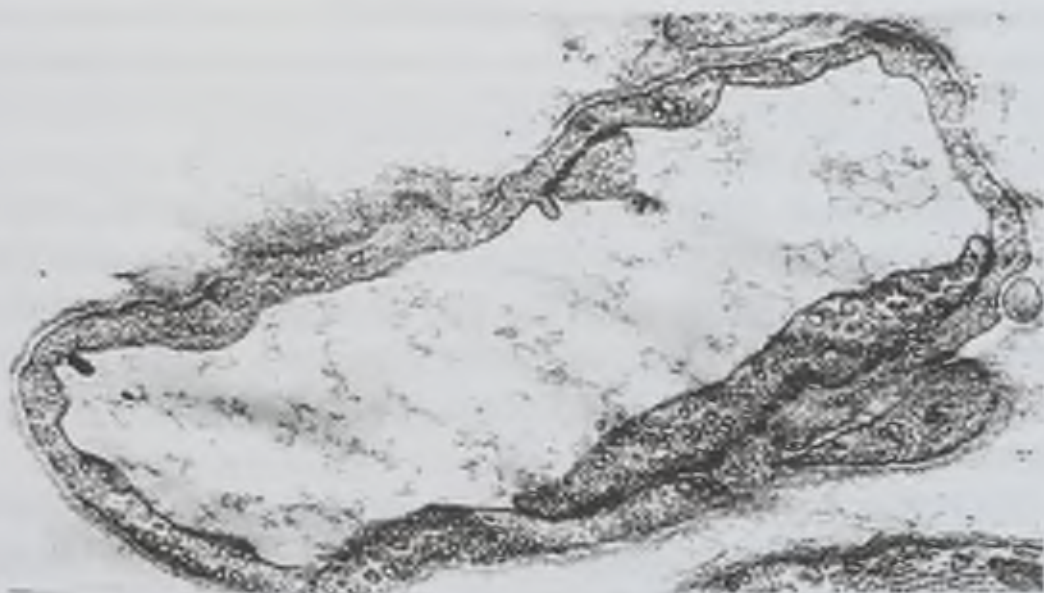


Рис. 3.25. Наслоение эндотелиоцитов друг на друга в стенке кровеносного капилляра миокарда (ув. 9000)

Нарушения проницаемости стенок микрососудов также прогрессируют. В целом объемная плотность МПВ в цитоплазме эндотелиоцитов, в отличие от предыдущей серии опытов, достоверно снижается по сравнению с контролем, а неравномерность их распределения в клетке возрастает (табл. 3.5). Отмечаются локальные скопления МПВ вдоль плазмолеммы либо в цитоплазме с не всегда высокой АТФ-азной и оксидоредуктазной активностью, что свидетельствует о снижении интенсивности микровезикулярного транспорта веществ, в какой-то мере компенсируемой истончением эндотелиоцитов, укорачивающим пути миграции везикул между просветом капилляра и субэндотелиальной зоной.

Таблица 3.5. Количественные показатели проницаемости стенки кровеносных капилляров при двухмесячной дислиппротеидемии, %

Элементы ультраструктуры капиллярной стенки		Контроль	Эксперимент	
Эндотелиоциты	Объемная плотность МПВ	22,18±0,88	16,63±0,88*	
	Пройодимость межэндотелиальных щелей	Без изменений	79	13
		Повышена	13	15
		Понижена	8	72
	Фенестры		—	20
	Трансэндотелиальные цепочки из МПВ		94	140
	Свободные трансэндотелиальные каналы из МПВ		8	52
Локусы утечки		—	—	
Базальная мембрана	Без изменений	76	32	
	Уплотнение	12	52	
	Рарификация	12	16	

Примечания: проходимость межэндотелиальных щелей — расчет произведен на общее число обнаруженных межэндотелиальных стыков; ниже следующие показатели пересчитывались на 100 капилляров. МПВ — микроиноцитозная везикула.

Обилие везикул в какой-либо зоне эндотелиальной клетки при низкой активности энзимов можно рассматривать как резервирование плазматической мембраны или (при признаках взаимодействия с комплексом Гольджи и плазмолеммой, явлениях гипертрофии и гиперплазии элементов ШЭР) как косвенное свидетельство возросшей секреторной активности клетки.

При снижении активности энзимов на мембране МПВ возрастает их способность ассоциироваться между собой, что облегчает образование как свободно взвешенных в цитоплазме мультивезикулярных комплексов, так и диафрагмированных или свободных трансэндотелиальных канальцев, количество которых возрастает соответственно на 46 и 30% по сравнению с начальной фазой моделируемого патологического состояния (см. табл. 3.5). Трансэндотелиальные канальцы в какой-то мере компенсируют ограничения ультрафильтрации по межэндотелиальным щелям, которые в большинстве случаев имеют обычную ширину, но с усиленными специализированными структурами, укрепляющими межклеточные контакты, и заполнены гиперосмиофильными аморфными субстанциями.

Изменения тонкой базальной мембраны капилляров те же, что и на более ранних сроках наблюдений. Вместе с тем иногда происходит ее сегментарное расщепление на вторичные пластины, вероятно, обусловленное десквамацией и замещением поврежденных элементов эндотелиального слоя.

В перестройке **венулярного** сегмента МГЦР прослеживаются новые особенности. Характерное для устьев капилляров сужение просвета часто усугубляется отеком локализованных здесь клапаноподобных микроворсин-микровыступов и увеличением объема осмореактивных эндотелиоцитов вследствие их набухания и избыточной структуризации цитоскелета. Просветы отводящих кровь микрососудов и резервирующих ее тонкостенных венулярных синусов подвергаются дилатации не во всех случаях. Периваскулярный отек и развивающийся периваскулярный склероз деформируют некоторые из них, повышая ригидность стенки, что вместе с агрегацией форменных элементов способствует мозаичности нарушений микрогемодинамики. Морфофункциональные изменения эндотелиоцитов венулярного звена МГЦР мало отличаются от выявленных в капиллярах.

В **лимфатическом** русле морфофункциональные проявления гиперфункции сочетаются с достоверными признаками недостаточности лимфооттока. Межуточный отек усиливается, несмотря на постоянно встречающиеся раскрытые стыки лимфатических капилляров, резорбирующих интерстициальную жидкость. В периваскулярных зонах накапливаются и конденсируются рыхлые аморфно-фибрилярные массы и новообразованные волокнистые элементы, постепенно превращаясь в существенное препятствие для грубодисперсных субстанций при их резорбции из интерстиция миокарда корнями лимфатической сети.

Просветы одних лимфатических капилляров расширены, контуры других — деформированы, толщина стенок микрососудов неравномерна. Странные филаменты зияющих межэндотелиальных стыков напряжены. Наряду с умеренной гиперплазией и гипертрофией органелл эндотелиоцитов наблюдаются локальные повреждения мембран канальцевых структур, набухание митохондрий с явлениями лизиса крист, иногда — сквозные повреждения стенки (рис. 3.26).

На всем протяжении ЛРС выявляются межэндотелиальные стыки сложной конфигурации, а в его клапаносодержащих участках, помимо того, — и с выраженными пятнами облитерации, которые на уровне крупных отводящих лимфу сосудов часто трансформируются в зоны окклюзии. В субэпикардальном отделе лимфатической сети отмечают признаки пролиферации: из отводящих лимфу сосудов 1–2-го порядков нередко исходят слепо заканчивающиеся отростки новообразованных капилляров (рис. 3.27). Наряду с неравномерной дилатацией лимфатической сети происходит ее деформация. Некоторые сосуды трансформируются в цепочки овоидных элементов различного объема, разграниченные узкими перегородками клапанов. Контуры крупных лимфатических сосудов вследствие

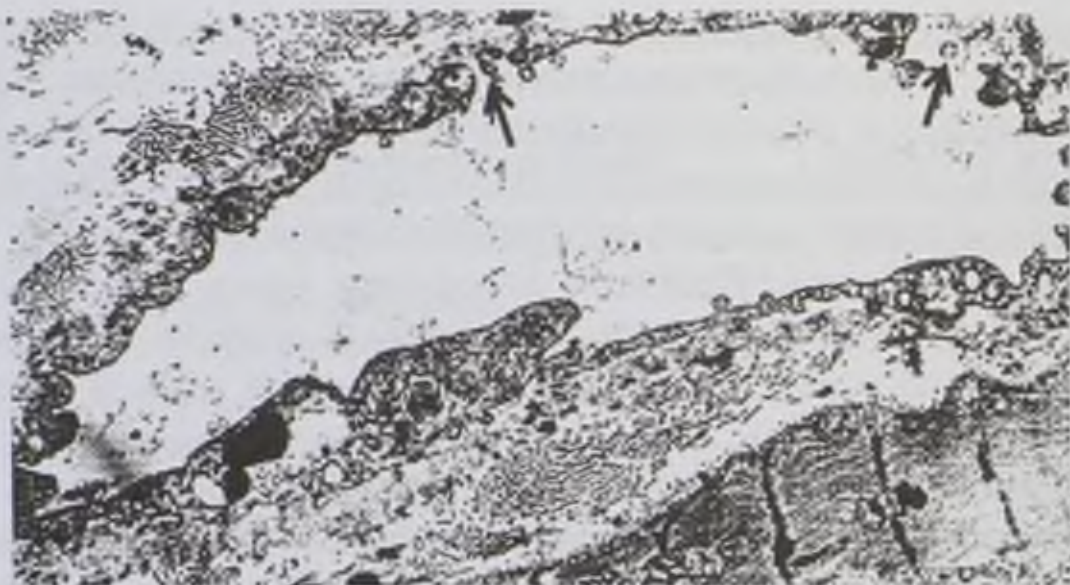


Рис. 3.26. Интрамуральный лимфатический капилляр со сквозным дефектом стенки (стрелка), явления перикапиллярного отека и склероза (ув. 6000)

повышения интравазального давления и периваскулярного склероза становятся неровными. Несостоятельность лимфатического дренажа ткани приобретает устойчивый, прогрессирующий характер.

В интерстиции миокарда отмечается неравномерно выраженный отек, активирование клеток фибробластического ряда, накопление и перераспределение ГАГ, новообразование фибриллярных структур. Неравномерно расширенные периваскулярные пространства содержат жидкость, соединительнотканые клетки, элементы поврежденных КМЦ, волокнистые субстанции. Под влиянием отека нежноячеистая инфраструктура основного аморфного вещества частично разрушается, в ее петлях накапливается аморфный ферризол-позитивный субстрат.

Большинство интерстициальных клеток составляют фибробласты, в том числе их юные формы, «коллагенобласты», появляются коллаген-

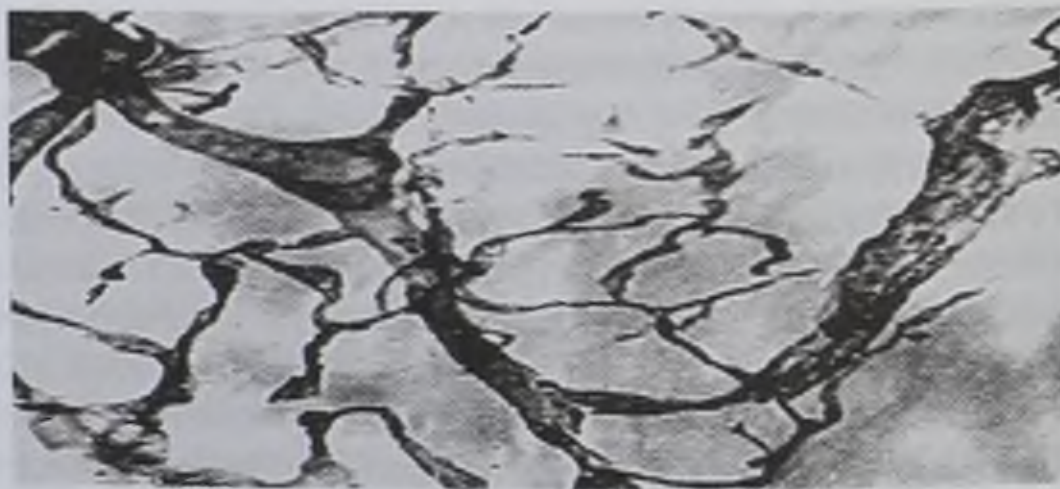


Рис. 3.27. Дилатация и деформация элементов субэпикардальной лимфатической сети сердца с признаками новообразования капилляров [инъекция массой Герота (1:100); ув. 32]

нокласты, резорбирующие избыточный коллаген, еще не обнаруживающиеся при 2-недельном эксперименте. Несмотря на их присутствие и хорошо выраженную лизосомную реакцию во всех популяциях клеток кордиона, явления диффузного кардиосклероза прогрессируют. Каждая из свободно лежащих коллагеновых фибрилл заключена в протеогликановый чехол, а их объединение в пучки сопровождается блокированием реакционноспособных групп ГАГ, контрастирующихся ионами железа лишь на поверхности этих пучков (рис. 3.28, 3.29).

Концентрируясь рядом с КМЦ и микрососудами, волокнистые структуры и аморфные субстанции формируют дополнительные препятствия на пути кровь—КМЦ—лимфа. Изменения интерстиция в различных участках миокарда отличаются по своему характеру и степени выраженности: в одних микрорегионах преобладает отек с накоплением грубодисперсных шлаков, в других — явления склероза, отражая неравномерность перестройки и неадекватность процессов транспортно-трофического обеспечения функции вентрикулярных КМЦ.



Рис. 3.28. Фибробласт, продуцирующий коллаген в отечном интерстиции при 8-недельной ГХЕ (ув. 9000)

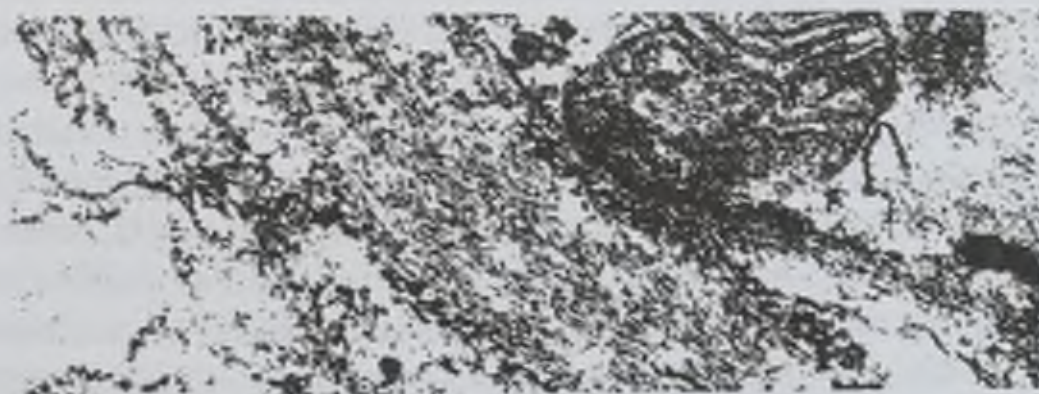


Рис. 3.29. Пучок коллагеновых фибрилл с ферризол-позитивными субстанциями на поверхности (8 нед ГХЕ; ув. 45 000)

На этом этапе эксперимента становится очевидной морфология патологического воздействия на интрамиокардиальную нервную систему в виде возрастающих полиморфизма секреторных везикул, неравномерности везикуляции нервных окончаний, в отдельных случаях подвергающихся обратимым повреждениям.

В сократительном миокарде по сравнению с предыдущей серией наблюдений появился ряд новых особенностей. Результаты гистологического, гистохимического и электронномикроскопического исследований свидетельствуют о возрастающих повреждениях и структурно-функциональной гетерогенности вентрикулярных КМЦ. На гистотопограммах отмечаются зернистая дистрофия, стертость поперечной исчерченности и явления хроматофилии КМЦ. Число мелких диссеминированных повреждений миокарда, выявляемых с помощью методик Ли или Рего, возрастает с 2–3 в одном поле зрения в предыдущей серии наблюдений до 4–5 (рис. 3.30).



Рис. 3.30. Микрофокальные повреждения КМЦ левого желудочка при двухмесячной ГХЕ (парафиновый срез, окраска железным гематоксилином по Рего; ув. 120)

В поляризованном свете обнаруживаются микрозоны повышения или снижения анизотропии контрактильных структур КМЦ. Интенсивность PAS-реакции (по МакМанус) снижается, а после обработки срезов амилазой в некоторых КМЦ сохраняются мелкие фокусы резистентного к амилазе окрашивания, указывая на дальнейшее нарушение внутриклеточного баланса и утилизации гликогена.

Изменения активности окислительно-восстановительных ферментов также свидетельствуют о нарастающих отклонениях в энергетическом обеспечении функции вентрикулярных КМЦ. Они имеют разнонаправленный характер: активность Г-6-ФДГ и ЛДГ несколько повышается, а дегидрогеназ цикла Кребса и ЦХО — умеренно снижается. Более других угнетается каталитическая способность МГД и ЦХО. Активность НАДФ-диафоразы в различных клетках заметно колеблется.

Распределение осадка диформаза в целом мало отличается от наблюдавшегося в предыдущей серии экспериментов, однако чаще встречаются фокусы хаотичного расположения его глыбок, полиморфных конгломератов либо полного отсутствия продуктов гистохимической реакции на значительной территории клетки, как и диссеминированные повреждения КМЦ. Снижение интенсивности тканевого дыхания сочетается с более низким уровнем воспроизводства Кф в миокарде, и, следовательно, компенсаторное активирование гликолиза в данной ситуации не обеспечивает воспроизводства энергии в прежнем объеме (табл. 3.6).

Таблица 3.6. Морфометрические показатели кардиотропного воздействия 8-недельной гиперхолестеринемии

Показатель	Контроль	Эксперимент
$Vv_{Мф}$	52%	41,3%*
$Vv_{М}$	26%	32,5%*
$Vv_{СПР}$	2,27%	1,66%*
$Vv_{л}$	0,21%	0,25%
$Wv_{л} / Wv_{Мф}$	0,5	0,78*
$Vv_{СПР} / Vv_{Мф}$	0,043	0,04
Среднее число ядрышковых организаторов в КМЦ	100% (5–6)	123% (2–15)*
КЭЭМ	100%	80%*
Кф	2,27	1,8*

Примечания: * — достоверное отличие показателя от контроля; Vv — объемная плотность; М — митохондрии; Мф — миофибриллы; СПР — саркоплазматический ретикулум; Кф — креатинфосфат (мкмоль креатина на 1 г ткани); КЭЭМ — коэффициент энергетической эффективности митохондрий; КМЦ — кардиомиоцит.

При электронномикроскопическом исследовании основная масса КМЦ сохраняет обычные размеры, однако уже появляются клетки с признаками гипертрофии или атрофии. Контуры их сарколеммы часто деформируют гребневидные выступы с обычной для КМЦ ультраструктурой и грыжеподобные выбухания, выполненные просветленной саркоплазмой, митохондриями, скоплениями цитогранул (рис. 3.31).

Горизонтальные сегменты вставочных дисков приобретают более выраженную ступенчатую конфигурацию. В большинстве случаев их рисунок усложняется, интердигитации углубляются. Количество осмиофильных субстанций увеличивается, десмосомы становятся грубее, в области неспециализированных участков появляются локальные расхождения мембран, иногда наблюдается полное разобщение КМЦ, а обнажившаяся поверхность расправляется и покрывается базальной

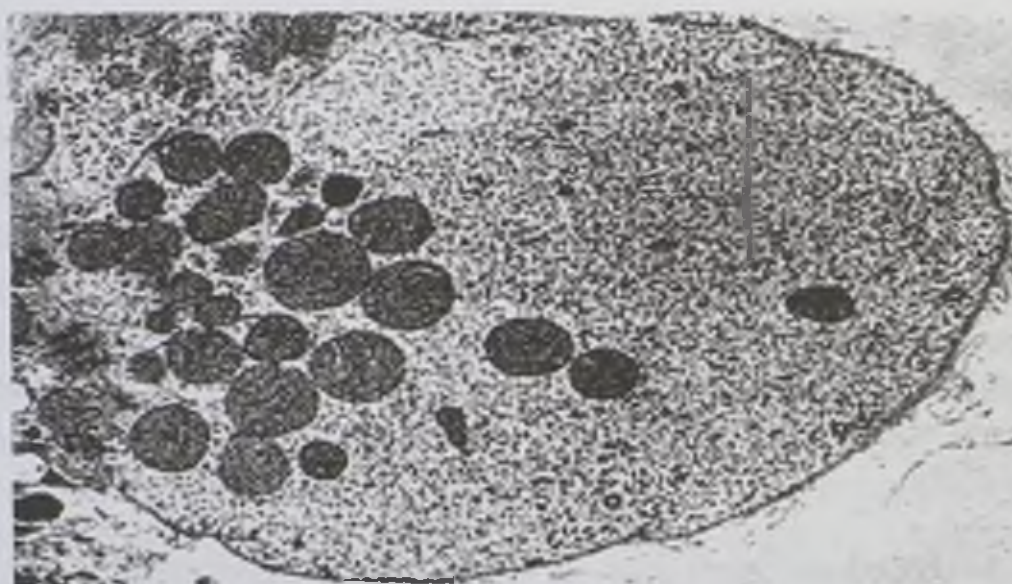


Рис. 3.31. Грыжеподобное выбухание сарколеммы, выполненное саркоплазмой с взвешенными митохондриями и цитогранулами (8 нед ГХЕ; ув. 7500)

мембраной. При этом апикальные отделы некоторых клеток расщепляются на продольные фрагменты различной толщины, наслаивающиеся друг на друга, имитируя при исследовании на светооптическом уровне гипертрофию мышечного волокна.

На свободную поверхность КМЦ часто осаждаются аморфно-фибриллярные субстанции, включающие ГАГ. Электроннооптическая плотность их базальной мембраны в некоторых участках несколько повышена либо, напротив, снижена по сравнению с контролем, встречаются зоны резкого истончения с локусами обнажения плазмолеммы. Тем не менее маркирование базальной мембраны ферризоном на большей поверхности КМЦ сходно с предыдущей серией наблюдений. Между колебаниями концентрации, распределением некомпенсированных отрицательных зарядов и ее Ca^{2+} -связывающей способностью прослеживается прямая корреляция.

Плазмолемма сохраняет четкие контуры за исключением микрофокальных электронноплотных утолщений, обусловленных присутствием холестерина, выявляемого дигитониновым тестом (рис. 3.32). Редко встречающиеся микроконфигурационные изменения мембраны обычно сочетаются с другими альтеративными изменениями ультраструктуры КМЦ, а фокусы диссоциации и разрывы наблюдаются лишь у единичных клеток с выраженными деструктивными явлениями.

Ca^{2+} -связывающая способность плазмолеммы таких КМЦ резко снижается, маркирующий ее электронноплотный осадок утрачивает обычный пылевидный характер и равномерность, распределяясь в виде прерывистых мелкогранулярных отложений, тогда как у большинства обратимо поврежденных клеток в мало измененных участках плазмолеммы интенсивность реакции компенсаторно усиливается.

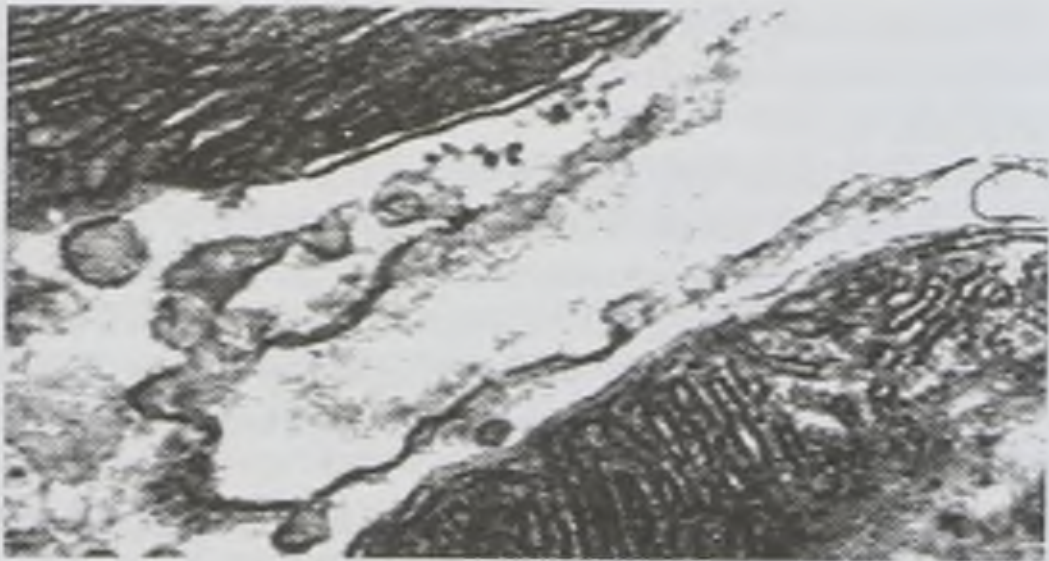


Рис. 3.32. Утолщения плазмолеммы вендрикулярного КМЦ при тесте с дигитонином (8-недельная ГХЕ; ув. 75 000)

При тестировании барьерных свойств сарколеммы таннином или коллоидным лантаном проникновение этих маркеров в саркоплазму при отсутствии изменений плазмолеммы не наблюдается. Несмотря на тенденцию к увеличению обменной поверхности КМЦ посредством усложнения ее рельефа, объемная плотность их Т-системы достоверно снижена (см. табл. 3.6). Выстилающая Т-тубулы базальная мембрана претерпевает такие же изменения, что и покрывающая свободную поверхность клетки. Просветы начальных сегментов Т-тубул заполняют хлопьевидные, включающие ГАГ, субстанции.

Изменения тонкой структуры и рельефа сарколеммы иногда сопровождаются явлениями межклеточной диссоциации с перестройкой естественного распределения и объемно-пространственного соотношения органелл в КМЦ. Морфометрический анализ ультраструктуры клеток при двухмесячной гиперхолестеринемии (ГХЕ) обнаруживает дальнейшее развитие тенденций, наметившихся в предыдущей серии экспериментов. Доли внутриклеточного пространства, занимаемого митохондриями и приходящегося на контрактильный аппарат КМЦ, изменяются разнонаправленно, вследствие чего показатель $VvM/VvMF$ возрастает с 0,78 до 0,83 (см. табл. 3.6).

В рабочих клетках миокарда постепенно накапливаются локальные диспропорции в распределении митохондрий и Мф, сообща КМЦ возрастающую гетерогенность. Этому способствует активная гиперплазия митохондрий с появлением их компактных скоплений в аксиальных зонах КМЦ, между Мф или под сарколеммой. Органеллы часто контактируют и вне их скоплений. Частота таких функциональных контактов находится в обратной зависимости от явлений деструкции

в КМЦ. Не исключено, что вытягивание митохондрий с образованием тонких «коммуникационных» выступов отражает их ассоциативную активность (рис. 3.33).

По степени развития функциональных контактов между митохондриями определяются ассоциативный, дискретный и комбинированный варианты их взаиморасположения. При ассоциативном варианте большинство органелл объединены в «митохондриальный ретикулум», при дискретном — в основной массе разобщены. В третьем варианте разрозненно лежащие и контактирующие органеллы представлены примерно в равных пропорциях.

Комбинированный вариант распределения митохондрий характерен для КМЦ интактных животных и клеток, которые, судя по состоянию



Рис. 3.33. Выступы-тяги, образуемые митохондриями вентрикулярного КМЦ (8 нед ГХЕ; а — ув. 8000; б — СДГ, ув. 12 000)

ультраструктуры и активности энзимов, адекватно адаптируются к условиям моделируемой патологии, дискретный — для поврежденных КМЦ. В данной серии наблюдений преобладают комбинированный и ассоциативный варианты взаиморасположения митохондрий, что, вероятно, отражает компенсаторное напряжение энергообеспечивающего аппарата клеток.

Функционирование митохондрий в условиях долговременной ГХЕ сопряжено с их нарастающими деструктивными изменениями. При этом возникший энергетический дефицит поддерживает гиперфункцию органелл, подвергающихся ускоренному износу, что, в свою очередь, обуславливает компенсаторное наращивание массы митохондриома КМЦ. Активная пролиферация органелл сопровождается их возрастающим полиморфизмом.

Характерная особенность ультраструктуры митохондрий КМЦ в данных наблюдениях — неодинаковая компоновка различных участков органеллы. Наряду с параллельными, хорошо контурирующимися, анастомозирующими и дугообразно изогнутыми кристами в одних митохондриях, в других наблюдается их деформация, разобшение, фрагментация и участки лизиса, выполненные только матриксом. При фрагментации крист часто образуются мембранные комплексы, свободно взвешенные в матриксе органеллы (рис. 3.34).

Отражением морфофункциональной перестройки митохондриома КМЦ становятся изменения активности окислительно-восстанови-

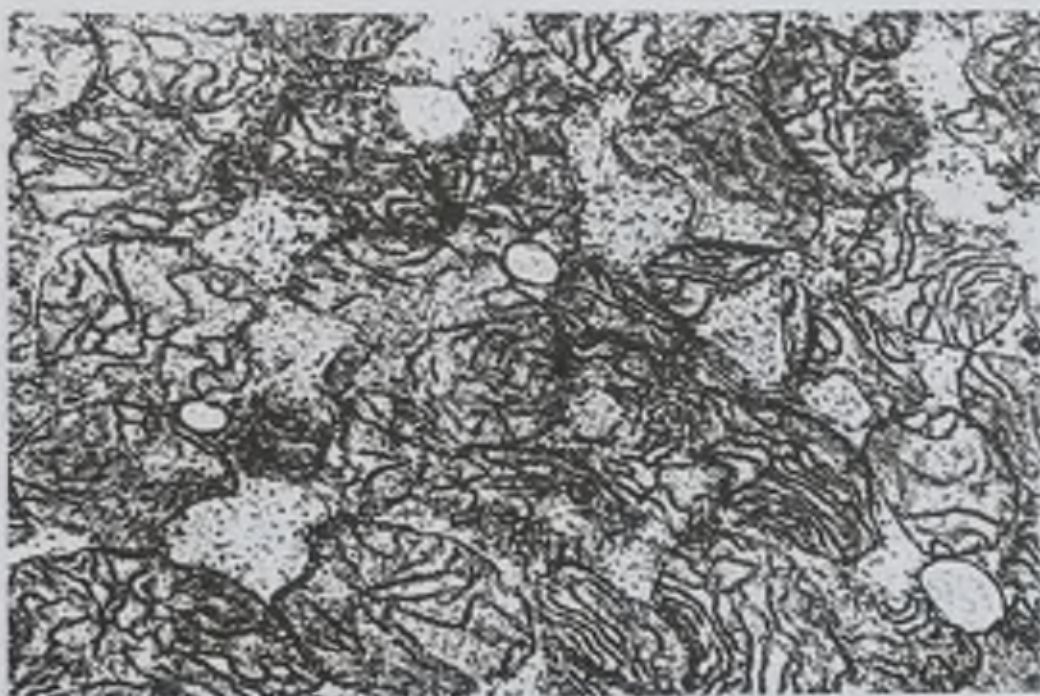


Рис. 3.34. Компактное скопление поврежденных митохондрий вентрикулярного КМЦ с резко просветленным матриксом (8 нед ГХЕ; ув. 14 000)

тельных ферментов, в целом коррелирующей с сохранностью структуры органелл. Колебания каталитической способности оксидоредуктаз часто выходят за рамки естественной гетерогенности клеток и митохондрий, свидетельствуя об их гиперфункции или снижении функциональных потенциалов. Активность всех исследованных энзимов, кроме ЛДГ и НАДФ-диафоразы, имела отчетливую тенденцию к снижению своего суммарного уровня, уже отмечавшуюся в еще структурно мало измененных органеллах. При этом даже незначительные повреждения их внутренней мембраны иногда приводят к прогрессирующей инактивации ферментов, придавая распределению маркерного осадка ферроцианида меди атипичный характер (рис. 3.35).

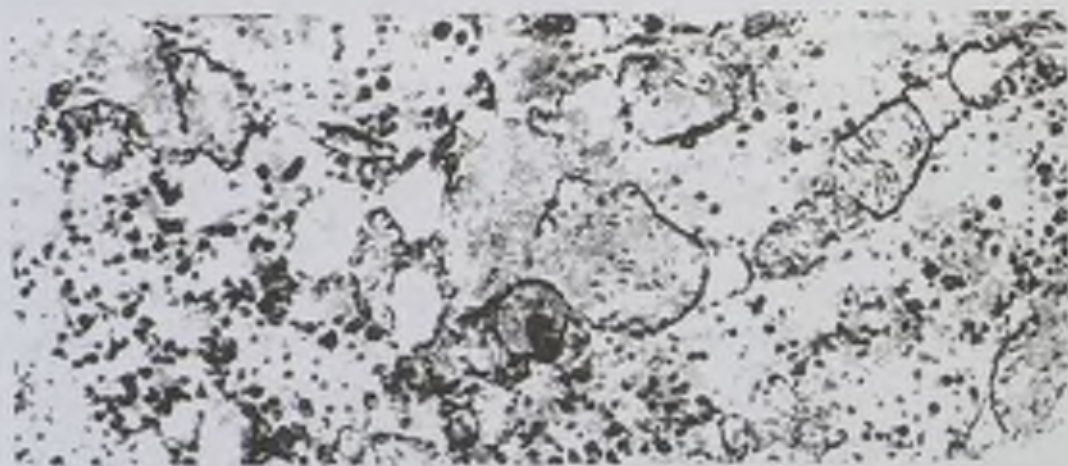


Рис. 3.35. Атипичное маркирование цитохром-С-редуктазы с грубодисперсными отложениями маркерного осадка вне связи с кристами при деструктивных изменениях митохондрий вентрикулярного КМЦ (8 нед ГХЕ; ув. 9000)

Инактивация оксидоредуктаз начинается с внутренней зоны органеллы. Эти изменения в наименьшей степени касались ЛДГ, а активность МДГ широко варьировала не только в различных КМЦ, но и в пределах одной клетки. Более высокая, чем у других ферментов, резистентность к воздействию ингибирующих факторов отмечается у СДГ и цитохром-с-редуктазы, а относительно высокий уровень специфического маркирования НАДФН-диафоразы, по-видимому, обусловлен компенсаторным усилением пластических процессов при вынужденной гиперфункции КМЦ и активированием индуцибельной NO-синтазы, в макромолекулярном комплексе которой присутствует редуктазный компартмент с НАДФН-диафоразоподобными свойствами (Проскураков С.Я. и др., 2005).

Распределение митохондрий в КМЦ мало влияет на активность их ферментов, однако в целом она несколько выше у отдельно лежащих органелл, снижаясь от периферии к центру их компактных конгломератов. Несмотря на то, что объемная плотность митохондрий в КМЦ

возрастает на 6,5% по сравнению с контролем, это не ликвидирует энергетический дефицит, возникающий в условиях их гиперфункционирования: КЭМ снижается по сравнению с контролем на 20%, прямо коррелируя с нарастающим дефицитом Кф (см. табл. 3.6). Таким образом, нет четкой взаимосвязи между гиперплазией митохондрий и качеством новообразованных органелл, что указывает на отклонения в механизме их регенерации. В результате основную массу новообразованных митохондрий составляют формы со сниженными функциональными возможностями.

Несмотря на достоверный рост объемной плотности митохондрий, это не «уравновешивает» явления их гипоплазии и интенсивную деструкцию, что способствует нарастанию энергетического дефицита, стимулирующего гиперплазию этих органелл, интенсивная репродукция которых остается наиболее эффективным способом поддержания функций КМЦ. Гиперплазия митохондрий также существенный фактор корригирования электролитного гомеостаза КМЦ посредством компенсаторно возрастающего кумулирования ими Ca^{2+} при прогрессирующих нарушениях внутренней структуры рабочих клеток миокарда (рис. 3.36).

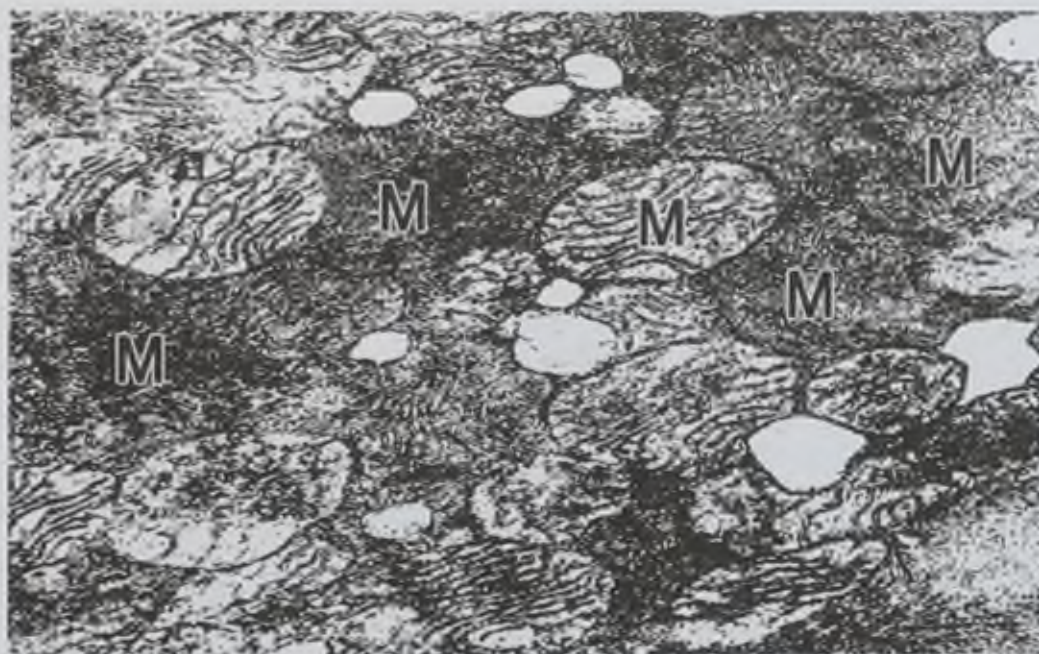


Рис. 3.36. Различная Ca^{2+} -связывающая способность митохондрий (М) КМЦ при 8-недельной ГХЕ (тест с НГА; ув. 17 000)

Распределение и объем гликогенного резерва, соотношение между его лабильными и относительно резистентными формами, носит мозаичный характер в разных КМЦ. Накопление гликосом обычно сопутствует деструктивным изменениям в митохондриях. С нарастанием отека их агрегационные способности возрастают. Иногда в

фокусах деструкции миофиламентов отложения гликогена имеют вид хлопьевидно-нитчатой массы. Отмеченные изменения указывают на прогрессирующее снижение эффективности и тканевого дыхания, и гликолиза, что приводит к стойкому ограничению воспроизводства макроэргических фосфатов. Это подтверждается достоверным падением уровня Кф в миокарде.

Изменения СПР по сравнению с более ранними наблюдениями также усиливаются. Мембрана его элементов чаще подвергается очаговой деструкции, а каналы и цистерны — дилатации. Эти явления сопровождается мозаичным снижением Ca^{2+} -связывающей способности органеллы и появлением участков избыточного, по-видимому, необратимого осаждения катиона.

Нарушения энергетического обмена, водно-электролитного баланса и редокс-гомеостаза КМЦ негативно влияют на их сократительную способность. Повреждения контрактильного аппарата возрастают, а его объемная плотность снижается на 10,7% (см. табл. 3.6). В КМЦ часто видны мультифокальные повреждения контрактильного аппарата — либо поверхностные в виде сдвига латерального регистра Мф, либо более глубокие, такие, как пересокращение саркомеров одной или смежных Мф, их гиперрелаксация, которая сопровождается появлением n-полос рядом с расширенной, размытой, нередко гиперс mioфильной Z-линией. Увеличивается вторичная деформация протофибрилл, выключенных из сократительного цикла КМЦ (рис. 3.37).

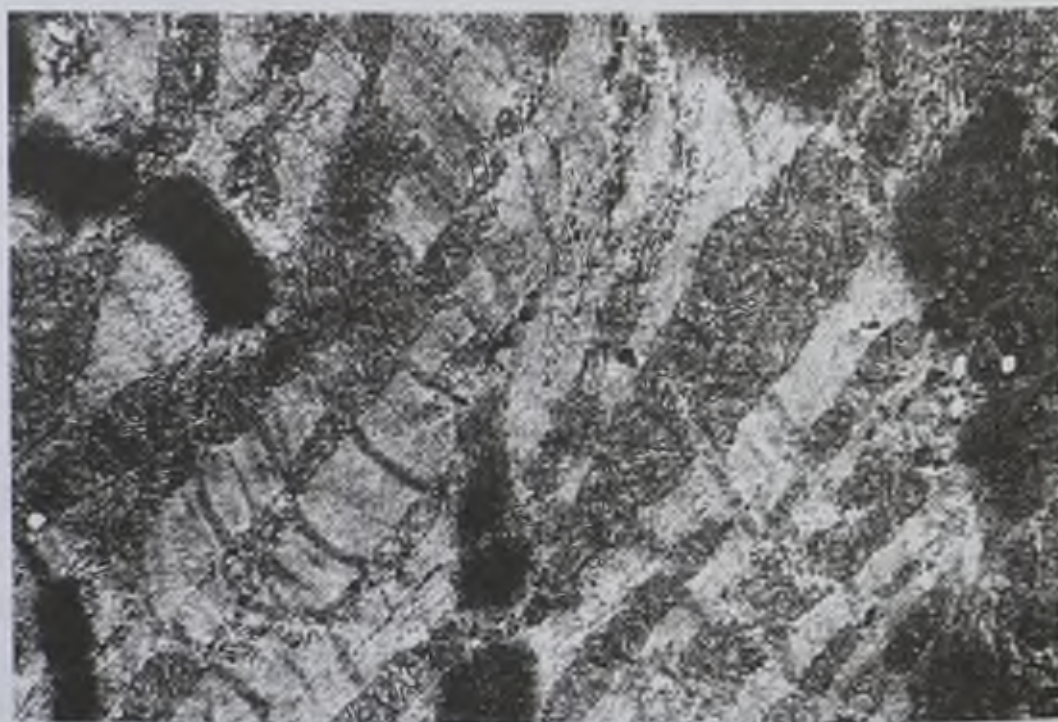


Рис. 3.37. Мультифокальные повреждения контрактильного аппарата КМЦ при 8-недельной ГХЕ (ув. 4000)

Больше, чем при двухнедельном эксперименте, распространен очаговый лизис контрактильных элементов. Наряду с микрофокальной диссоциацией протофибрилл в части КМЦ наблюдается расплавление отдельных саркомеров, а при необратимых повреждениях клетки — и целых их групп, сочетающееся с повреждениями цитоскелета. Часто отмечается множественность и полиморфизм мелких внутриклеточных повреждений, различная давность которых свидетельствует как об обратимости, так и о перманентном характере их возникновения. Вместе с тем необратимые альтерации отмечались лишь в отдельных КМЦ.

В клетках с минимальными деструктивными изменениями наряду с пролиферацией митохондрий происходит гипертрофия части Мф. Их утолщение осуществляется неравномерно, завершаясь продольным расщеплением на фрагменты различного объема, и хотя во внутриклеточном пространстве значительно чаще доминируют митохондрии, в КМЦ иногда встречаются зоны преобладания миофиламентов. Отмечающиеся во многих клетках неравномерное утолщение и явления гиперплазии миофибрилл, как и постепенное наращивание массы митохондрия, составляют основу процесса перестройки ультраструктуры вентрикулярных КМЦ.

Растет суммарное содержание лизосом. Встречаясь во всех отделах КМЦ, они, тем не менее, проявляют «тропизм» к очагам деструкции, где трансформируются в крупные полиморфные аутофаголизосомы и остаточные тельца.

Усиление в КМЦ деструктивных изменений повышает требования к пластичному обеспечению их функции. Реакция ядерно-рибосомного комплекса КМЦ становится более отчетливой. В распределении ядерного хроматина прослеживаются те же особенности, что и в предыдущей серии наблюдений. Чаще встречаются сложноконтурные ядра, содержащие несколько гипертрофированных ядрышек, неровности их нуклеолеммы заполняют митохондрии (рис. 3.38).

Различия КМЦ по среднему числу ядрышковых организаторов по сравнению с предыдущей серией наблюдений значительно возрастают. Этот показатель, отражающий рост потребности КМЦ в пластическом обеспечении их функции, выше, чем в контроле, на 21,5% и колеблется в пределах 2–15 на одно ядрышко, в то время как у интактных КМЦ число ядрышковых организаторов ограничивается 5–6.

В саркоплазме рибосомы распределены относительно равномерно либо в виде небольших скоплений, объединяясь в полисомы в зонах регенерации миофиламентов. При повреждении КМЦ концентрация



Рис. 3.38. Гипертрофированный КМЦ с различными повреждениями Мф, скоплением полиморфных митохондрий вокруг сложноконтурного ядра, содержащего несколько осмиофильных ядрышек (ув. 4000)

РНП в саркоплазме резко снижается, а в ядрах и ядрышках развиваются деструктивные изменения, свидетельствующие о пластической недостаточности. В связи с этим при реакции Браше на РНК окрашивание КМЦ отличается неравномерностью, причем пиронинофилия не всегда снимается после обработки срезов РНК-азой. Объем саркоплазматического матрикса в рабочих клетках миокарда увеличивается почти на 4,7%, существенно изменяя условия внутриклеточного транспорта.

Реакцией клетки, направленной на локализацию процесса, развивающегося по типу прогрессирующего парциального некроза, является вакуолизация саркоплазмы и секвестрирование поврежденного участка, отграничиваемого мембраной (рис. 3.39). Содержимое такой внутримембранной зоны — электроннооптически прозрачная жидкость с хлопьевидными слабоосмиофильными субстанциями и свободно взвешенными цитогранулами, иногда поврежденные митохондрии, плохо контрастирующиеся фрагменты саркомеров и тубулярных структур, небольшие вакуоли и сложноконтурные мембранные комплексы. Механизмы формирования в КМЦ подобных отграниченных мембраной зон как одного из вариантов альтеративных изменений не совсем ясны. В части случаев представляется вполне вероятным слияние более мелких вакуолей, образующихся в результате лизиса внутренних мембран митохондрий, и фрагментации СПР. Иногда в этом процессе прослеживается участие ну-

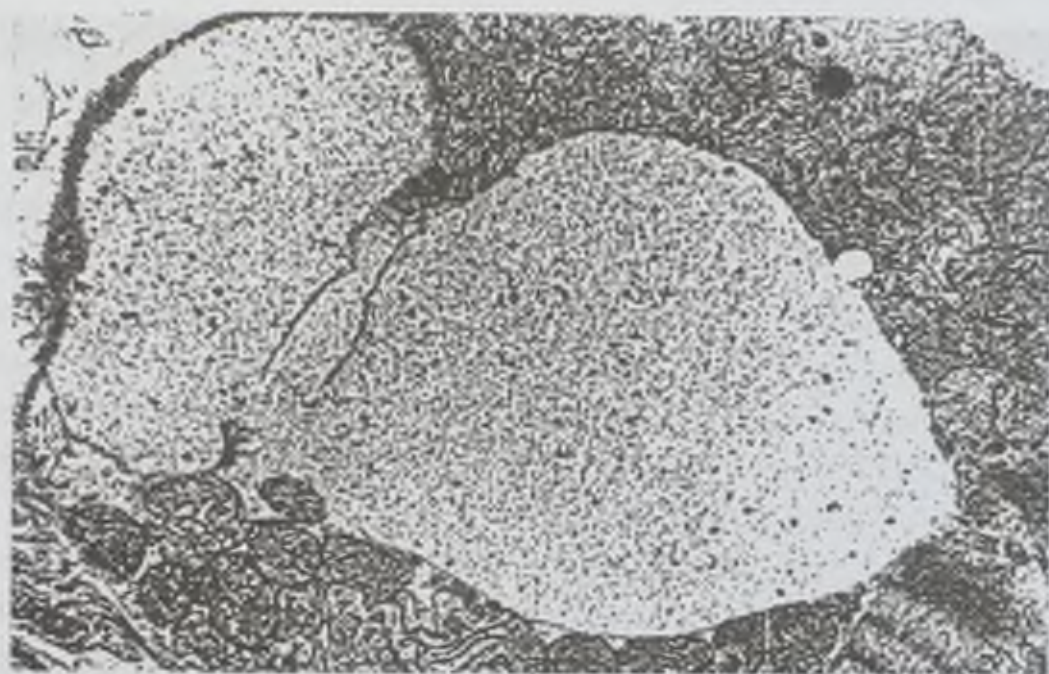


Рис. 3.39. Слияние крупных вакуолей с мелкогранулярным содержимым в саркоплазме вентрикулярного КМЦ (8 нед ГХЕ; ув. 5000)

клеолеммы посредством отслаивания ее наружного листка с последующим обособлением от ядра в виде крупной вакуоли, способной мигрировать в отечной саркоплазме.

Полученные данные свидетельствуют о том, что изменения транспортно-трофического обеспечения функций КМЦ в условиях ГХЕ имеют достаточно устойчивый характер. Нарушения микрогемодинамики, проницаемости ГГБ и лимфооттока приводят к хроническому нарушению гемо-лимфатического равновесия и расстройству интермедиарного обмена, все более закрепляющимся вследствие прогрессирующей перестройки различных структурных элементов МЦР и интерстиция миокарда. Неравномерность этих изменений обуславливает различную выраженность патологических и адаптационных изменений КМЦ, вместе с явлениями кардиосклероза сообщая миокарду нарастающую гетерогенность.

Ведущие факторы перестройки структуры и метаболизма КМЦ — нарушение энергетического и пластического обеспечения их функции и обмена Ca^{2+} . Обусловленные этим дистрофия и альтерация, ограничивая контрактильные возможности одних клеток, вынуждают другие КМЦ работать в режиме компенсаторной гиперфункции. Это сопряжено с повышенным поступлением в интерстиций продуктов их метаболизма, а следовательно, с повышением требований к СМЦ кордиона. Между нарушениями, обнаруживаемыми во всех его структурно-функциональных звеньях, постепенно устанавливаются все более тесные патологические связи, оказывающие взаимопотенцирующее влияние.

3.3. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ МИОКАРДА ПРИ АЛИМЕНТАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

При продолжительности эксперимента, равной 4 мес, уровень холестерина и триглицеридов в плазме крови экспериментальных животных повышался, соответственно, до $16,22 \pm 1,09$ и $1,45 \pm 0,13$ ммоль/л. Атеросклеротические изменения в виде липидных пятен, полосок и липосклеротических бляшек занимают до 70% интимы аорты, из которых 30% составляют возвышающиеся повреждения. В то же время проходимость просветов коронарных артерий полностью сохранена. Сердце увеличено в размерах, миокард дрябловат, полость левого желудочка умеренно расширена, в легких и печени — явления венозной гиперемии.

Резистивные сосуды миокарда находятся в различных функциональных состояниях: часть из них резко расширена, просветы других спастически сужены (рис. 3.40). Ограничение проходимости большинства интрамуральных артерий и артериол обусловлено явлениями ангиосклероза и перестройкой клеточных элементов сосудистой стенки. Рельеф ее люминальной поверхности усложняют ядро-содержащие отделы эндотелиоцитов, выбухающие в просвет как вследствие повышения сосудистого тонуса, так и из-за гиперплазии органелл или отека цито- и кариоплазмы. Накопление и конденсация нитчатых элементов цитоскелета в цитоплазме клеток повышает ее электроннооптическую плотность и создает дополнительное препятствие для везикулярного транспорта. Распределение МПВ отличается неравномерностью при общем уменьшении их концентрации. Базальная мембрана утолщается и разрыхляется.

В субинтимальной зоне интрамуральных артерий концентрируются рыхлые аморфно-фибриллярные ферризол-позитивные белково-полисахаридные субстанции, возрастает объем аморфного и фибриллярного компонентов эластической мембраны. В медию между ГМК обнаруживаются проникающие из адвентиции отростки фибробластов, продуцирующих ГАГ и коллагеновые фибриллы. Избыток неклеточных субстанций сдавливает ГМК, разобщает их контакты друг с другом и с эндотелием. Нарушения структурно-функционального единства клеточного комплекса сосудистой стенки и явления ангиосклероза негативно влияют на ее реактивность.

Изменения ГМК имеют признаки секреторно-пластической активации, гипертрофии и деградации. В части ГМК отмечается наращивание массы контрактильного аппарата, в других — гиперплазия митохондрий, элементов пластинчатого комплекса, гранулярного и гладкого



Рис. 3.40. Периваскулярный склероз, полиморфизм ГМК, гипертрофия эластической мембраны в спазмированном резистивном сосуде левого желудочка сердца (алиментарный атеросклероз; ув. 2500)

ЭПР, активирование микропиноцитоза, свидетельствующие о повышении секреторно-пластической активности, в третьих обнаруживаются явления атрофии и иногда развиваются деструктивные изменения. Адвентициальный слой часто становится плацдармом прогрессирующей фибротизации, распространяющейся как на периваскулярную зону, так и в толщу сосудистой стенки. Интра- и периваскулярный склероз ограничивает подвижность сосудистой стенки вплоть до ее деформирования.

Неравномерное кровенаполнение МГЦР приобретает устойчивый характер. Изменения гемоперфузии ткани миокарда определяются комплексом интраназальных, интрамуральных факторов, подобных наблюдающимся при хронической ИБС. Явления сладж-синдрома, деформация эндотелия, перикапиллярный отек и склероз, а также компрессия при повреждениях КМЦ нарушают нормальную функциональную дифференцировку микрососудов на открытые и закрытые, часто сообщая ей патологический характер. Разница количества открытых и закрытых капилляров у животных с алиментарным атеросклерозом составила всего около 12%, тогда как в двухмесячной серии наблюдений она была равна 26,7%, двухнедельной — 35,2%, а в контроле — 42,2% (табл. 3.7).

Таблица 3.7. Количественные показатели проходимости просветов кровеносных капилляров миокарда при алиментарном атеросклерозе, в %

Резервные		Закрытые капилляры						Плазматические капилляры		Открытые	
Эксперимент	Интравазальные нарушения			Интрамуральные нарушения		Экстравазальная компрессия		Обычные	Патологические изменения	50,51±1,16*	
	Агрегация форменных элементов крови			Адгезия форменных элементов крови к эндотелию	Отек эндотелия	Гиперпластические нарушения	Отек и склероз интерстиция	Повреждения КМЦ	4,87±0,54		6,89±0,31
	Э	Т	Э+Т						6,43±0,30		4,72±0,47
	7,19±0,64	0,49±0,11	0,52±0,10	13,59±2,12	7,19±0,46		9,25±0,34		11,60±0,67*		
	38,0±0,63*										
	Контроль	7,97 ±0,36			14,61±1,11				19,09±1,04		66,77±1,21

Примечания: Э — эритроциты, Т — тромбоциты, * — показатель достоверно отличается от контроля.

Редукция обменного сегмента МГЦР, сопряженная с капиллярным шунтированием крови, увеличивая нагрузку на сохранившиеся проходимость микрососуды, способствует как адаптационной перестройке эндотелиоцитов интенсивно перфузируемых капилляров, так и их ускоренному износу. В микрососудах происходит постепенная замена клеток эндотелия с выраженными явлениями вакуольной дистрофии и микроклазматоза. Образующийся дефект замещается распластыванием соседних клеток либо место отторгающихся в просвет элементов занимают подстилающие их эндотелиоциты.

Дифференцировка клеток на подвергшиеся в той или иной степени выраженным дистрофическим и альтеративным изменениям, активно регенерирующие и необратимо поврежденные становится более отчетливой. Функциональная гетерогенность морфологически относительно малоизмененных эндотелиоцитов также возрастает, о чем свидетельствуют их более выраженные различия по электроннооптической плотности цитоплазмы, обусловленные ее обводнением или дегидратацией либо избыточной структуризацией фибриллярных элементов цитоскелета. Активность АТФ-азы и оксидоредуктаз существенно отличается не только в смежных структурно сходных эндотелиоцитах, но и на внутренней и наружной плазматических мембранах и МПВ одной и той же клетки (рис. 3.41).

Внутриклеточный отек в некоторых клетках приобретает тотальный характер с блокированием просветов капилляров набухшими эндотелиоцитами, иногда это сочетается с секвестрированием эритроцитов. Обтурация кровеносных капилляров при гидропической дистрофии их



Рис. 3.41. Различная активность энзимов в эндотелиоцитах кровеносных капилляров миокарда: а — АТФ-аза; б — СДГ (16 нед ГХЕ; ув. 26 000)

эндотелиоцитов встречается так же часто, как и в предыдущей серии наблюдений (рис. 3.42).



Рис. 3.42. Тотальный отек эндотелиоцита с обтурацией просвета кровеносного капилляра миокарда (16 нед ГХЕ; ув. 7000)

В отдельных случаях реканализация таких капилляров осуществляется посредством разрыва взбухающей плазмолеммы отечных эндотелиоцитов с их последующей десквамацией в кровоток. Частой причиной ускоренного истощения и необратимого повреждения эндотелиальных клеток становится активный микроклазматоз. При этом их цитоплазма также патологически просветляется, эндотелиоциты утрачивают свои подвергающиеся деструкции органеллы.

Вместе с тем компенсаторно увеличивается и число клеток с отчетливо выраженными признаками усиления пластических процессов. Повышенная регенераторная активность иногда приводит к появлению в периферической зоне эндотелиоцитов дополнительных трофических центров — гиперпластических выступов, фокусов активной пролиферации органелл. Несмотря на адаптационную направленность этого явления, локальные утолщения эндотелиоцитов затрудняют кровоток, а в части случаев становятся непосредственной причиной стойкого блокирования капилляров.

Гипертрофия и гиперплазия митохондрий, элементов ГЭР и ШЭР, накопление РНП не всегда сочетается с высокой активностью АТФ-азы и оксидоредуктаз на цитолемме и в МПВ эндотелиальной клетки. Локальные скопления практически лишенных такой энзиматической активности МПВ образуются в непосредственной близости от подвергающихся гипертрофии и гиперплазии элементов пластического аппарата клетки: пластинчатого комплекса и ШЭР, что является признаком повышения ее секреторной функции.

Нарушения интрамиокардиальной гемодинамики и тканевого метаболизма существенно влияют на условия гемотканевого обмена. Как и при меньших экспозициях ГХЕ, это сопровождается компенсаторным расширением зон истончения тела эндотелиоцитов. Сближение внутреннего и наружного листков плазматической мембраны, иногда вплоть до формирования псевдофенестр, в совокупности с перестройкой гликокаликса, изменением состояния цитоплазматического матрикса, уменьшением количества диафрагмированных трансэндотелиальных канальцев из МПВ модифицирует диффузионные процессы. В других механизмах трансэндотелиального массопереноса — парцеллюлярной ультрафильтрации и активном везикулярном транспорте веществ также отмечаются существенные отклонения. Характерные признаки нарушения формирования и транспортной функции МПВ — их накопление под плазмолеммой без активного взаимодействия с ней, неравномерное распределение в цитоплазме, сопровождающееся снижением каталитической способности окислительно-восстановительных энзимов и АТФ-азы на плазмолемме и в везикулах, достоверное уменьшение их объемной плотности в эндотелиоцитах (табл. 3.8).

Таблица 3.8. Количественные показатели проницаемости стенки кровеносных капилляров при алиментарном атеросклерозе, %

Элементы ультраструктуры капиллярной стенки		Контроль	Эксперимент	
Эндотелиоциты	Объемная плотность МПВ	22,18±1,4	19,07±1,5	
	Проподимость межэндотелиальных щелей	Без изменений	79	15
		Повышена	13	19
		Понижена	8	66
	Фенестры	—	17	
	Трансэндотелиальные цепочки из МПВ	94	68	
	Свободные трансэндотелиальные канальцы из МПВ	8	15	
Локусы утечки	—	2		
Базальная мембрана	Без изменений	76	22	
	Уплотнение	12	41	
	Рарификация	12	37	

Примечания: проходимость межэндотелиальных щелей — расчет произведен на общее число обнаруженных межэндотелиальных стыков; ниже следующие показатели пересчитывались на 100 капилляров. МПВ — микропиноцитозная везикула.

Важный фактор подобных изменений — насыщение фосфолипидного бислоя неэтерифицированным холестерином и дислипотроиде-мическая модификация плазмолеммы эндотелиоцитов, влияющая на ее основные физико-химические характеристики. МПВ значительно

различаются по величине, их диаметр — 250–700 нм. Иногда встречаются и более крупные вакуоли, которые часто становятся центром ассоциирования более мелких везикул, что при небольшой толщине эндотелиоцитов способствует формированию трансэндотелиальных канальцев. Несмотря на то, что общее число везикулярных ассоциаций, соединяющих наружную и внутреннюю поверхности клетки, по сравнению с контролем снижается на 25%, количество образуемых ими свободных канальцев почти удваивается (см. табл. 3.8).

Проприодимость межэндотелиальных стыков кровеносных капилляров изменяется разнонаправленно (см. табл. 3.8). У 19% из них она повышается, вплоть до образования локусов утечки. В 66% случаев в межклеточной щели содержатся гомогенные осмиофильные массы, по видимому, липопротеидной природы, а электроннооптическая плотность укрепляющих их десмосом и материала околоконтактной зоны резко повышена (рис. 3.43).

Свободные трансэндотелиальные канальцы и особенно дилатированные межэндотелиальные щели нарушают избирательную проницаемость ГГБ, что способствует засорению интерстиция грубодисперсными субстанциями, присутствующими в кровотоке. Качественные изменения микроокружения элементов МГЦР и микрогемодинамики вызывают реакцию эндотелиоцитов их стенки, в частности изменения рельефа внутреннего и наружного листков плазмолеммы. Полиморфные выступы, выпячивания и втяжения увеличивают площадь контакта плазмолеммы с внутритканевой средой, в то же время способствуя отслаиванию базальной мембраны с участками расширения субэндотелиальной зоны.

Базальная мембрана значительной части микрососудов уплотняется и при небольших колебаниях своей толщины (см. табл. 3.8) в 40% наблюдений имеет вид очерченной гомогенизированной оболочки с налипшими на внешнюю поверхность аморфно-фибрилярными массами. Можно предположить, что повышение осмиофильных свойств базальной мембраны в определенной мере связано с присутствием липопротеидов, вместе с другими компонентами плазмы крови выполняющих ячейки этого макромолекулярного фильтра.

Несколько реже, в 37% случаев, базальная мембрана утолщена, наблюдается диссоциация ее вещества с более значительным, чем в предыдущем варианте изменений, снижением концентрации ферри-золь-позитивных ГАГ и сиаловых кислот. Учитывая анионную природу реакционноспособных групп ГАГ, связывающих ионы железа, можно предположить, что их блокирование ионами с положительным заря-

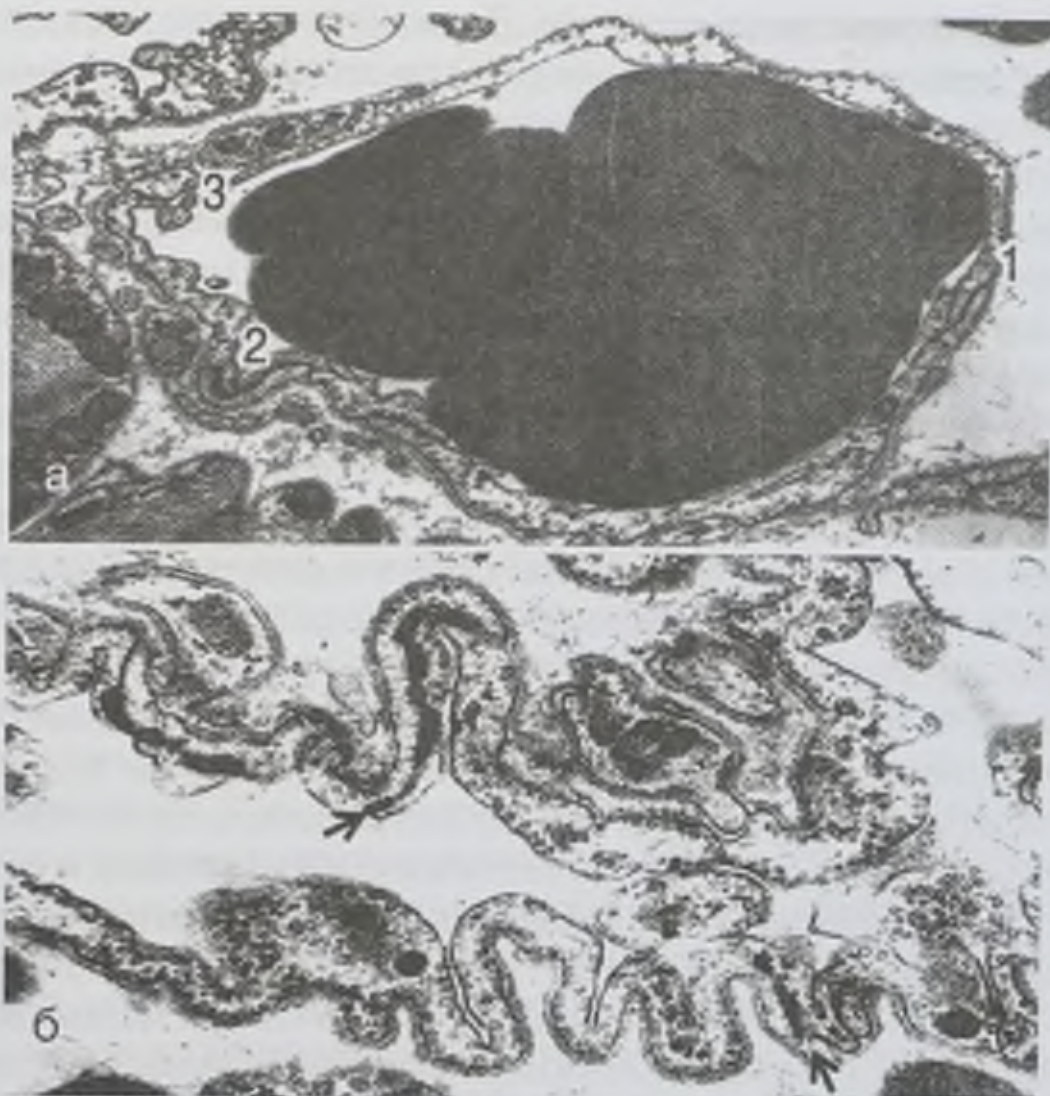


Рис. 3.43. Различное состояние межэндотелиальных стыков кровеносных капилляров миокарда при алиментарном атеросклерозе: а — неизменный (1), уплотненный (2), дилатированный (3) (ув. 6500); б — осмиофильные субстанции в межэндотелиальной щели (ув. 12 000)

дом, обусловленным, например, амино- и иминогруппами пептидсодержащих комплексов, способствует снижению проницаемости этого компонента ГГБ, тогда как его разрушение и освобождение анионных групп увеличивает дистанцию между соответствующими участками ГАГ, повышая порозность макромолекулярного фильтра.

Иногда встречаются зоны расслоения и мультипликации неклеточного компонента базального слоя микрососудистой стенки вследствие повторной регенерации необратимо поврежденных эндотелиоцитов. Цитоплазма некоторых перицитов просветляется, набухает, в большинстве клеток отмечается гиперплазия и гипертрофия органелл.

В целом количественная оценка морфологических эквивалентов проницаемости ГГБ миокарда свидетельствует о более глубоких качественных и количественных изменениях его функции по сравнению с

предыдущей серией экспериментов. Дальнейшее снижение активности микропиноцитоза, уменьшение количества диафрагмированных и свободных канальцев из МПВ, а также нарушение проницаемости значительной части межэндотелиальных стыков указывают на ограничение активного массопереноса веществ и транскапиллярной ультрафильтрации, частично компенсируемой образованием трансэндотелиальных канальцев из МПВ. В то же время систематически встречающиеся истончения и фенестрирование эндотелиоцитов, присутствие протяженных зон рарификации базальной мембраны капилляров могут рассматриваться как морфофункциональные эквиваленты компенсаторного усиления транскапиллярной диффузии. Вместе с тем появление локусов утечки существенно снижает селективность ГГБ, способствуя плазморрагии и дезорганизации интермедиарного обмена в соответствующих микроразделах миокарда.

Изменения **отводящих кровь** сосудов МГЦР, отмеченные в 2-месячном эксперименте, заметно возрастают. Несмотря на полнокровие, стенки многих из них приобретает глубокую складчатость, обусловленную неравномерно выраженными периваскулярным отеком и склерозом (рис. 3.44). Новообразованные коллагеновые волокна, накапливающиеся в периваскулярной зоне, повышают ригидность стенки и стойко деформируют микрососуды. Просветы веноулярных синусов и мелких вен часто заполнены компактными комплексами форменных элементов крови из агглютинированных и разрушающихся эритроцитов, нередко с включением активированных кровяных пластинок. Секвестрирование внутрисосудистого пространства и периваскулярный склероз ограничивают емкостно-эвакуационную функцию посткапилляров, веноулярных синусов и интрамуральных вен, причем различная выраженность этих явлений способствует мозаичности микрогемодинамических нарушений в миокарде.



Рис. 3.44. Периваскулярный склероз и деформация стенки емкостного микрососуда миокарда (16 нед ГХЕ; ув. 5000)

Состояние эндотелиального слоя этого звена МГЦР во многом определяется эластичностью сосудистой стенки. В дилатированных микрососудах клетки эндотелия, как правило, неравномерно истончены, плотность межэндотелиальных контактов повышена. Основная масса органелл размещается вблизи ядра, но в различных участках цитоплазмы встречаются островки-выбухания, выполненные гипертрофированными и пролиферирующими органеллами. Вместе с тем в некоторых эндотелиоцитах на фоне избыточной гидратации цитоплазматического матрикса отмечаются набухание митохондрий, фрагментация крист и кристоллиз, деформация тубулярных структур клетки, очаговая диссоциация их мембраны и элементов цитоскелета, лизис цитогранул. Характерна гиперплазия лизосом с преобладанием вторичных форм этих органелл. В микрососудах с ригидной стенкой истончение и дистрофические изменения эндотелия выражены меньше.

Прогрессирующее нарушение МГД и функции ГГБ значительно повышают нагрузку на резорбционно-элиминативные функции лимфатического русла сердца. Стенки его элементов подвергаются как растяжению вследствие повышения интравазального давления, так и компрессии при периваскулярном отеке и склерозе. Толщина капиллярной стенки в зонах ее растяжения такова, что даже присутствия митохондрии или лизосомы достаточно для образования небольшого выступа. Иногда прогрессирующий отек или пикнотическое уплотнение приводят к деструкции эндотелиоцитов с появлением микродефектов в сосудистой стенке (рис. 3.45). Тем не менее для большинства клеток характерно преобладание пластических процессов над деструктивными, проявляющимися накоплениями РНП в цитоплазме, гипертрофией и гиперплазией их органелл.

Просветы отводящих лимфатических сосудов расширены и деформированы, контуры мелких сосудов и капилляров из-за складок при-

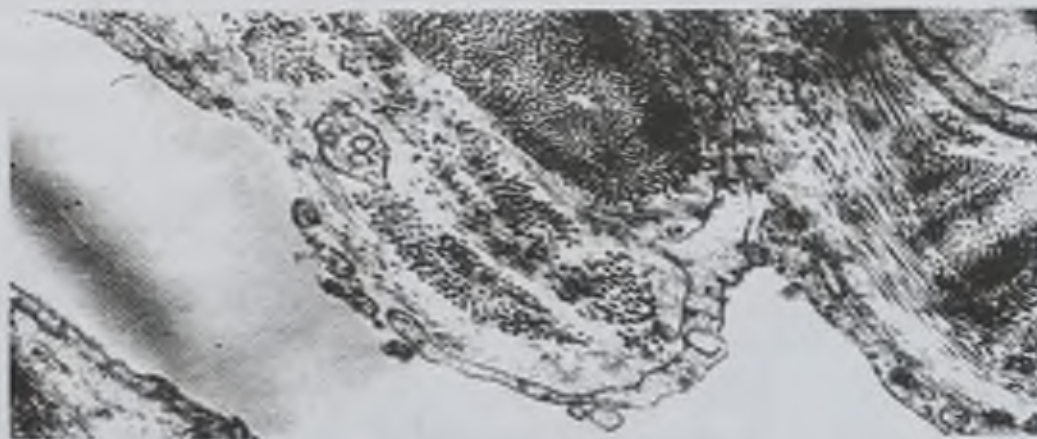


Рис. 3.45. Склероз периваскулярной зоны, деформация просвета и повреждение эндотелиоцитов стенки интрамурального лимфатического капилляра левого желудочка сердца при 16-недельной ГХЕ (ув. 8500)

обретают усложненную конфигурацию. Часть их межэндотелиальных стыков постоянно зияет, другие, напротив, зафиксированы в закрытом состоянии. В некоторых из них появляются пятна облитерации, а в цитоплазме периферических околоконтактных зон клетки концентрируются нитчатые элементы цитоскелета. Фибриллярные структуры и аморфные субстанции, накапливающиеся в интерстиции, окружают корни лимфатической сети широкой каймой, изолируя их от окружающей среды.

Различные звенья субэпикардальной лимфатической сети, функционирующей в условиях хронической перегрузки, подвергаются дилатации и деформации. В местах слияния ее капилляров обнаруживаются полигональные лакуны-расширения. Мешкообразно эктазированные предклапанные участки отводящих лимфу сосудов среднего и крупного калибров приобретают зубчатые контуры, в некоторых из них формируются варикозные выбухания. Иногда межклапанные сегменты мелких сосудов растягиваются вместе с разделяющими их перемычками, обуславливая недостаточность клапанного аппарата в обширных участках сети, что дезориентирует лимфоток, обуславливая перегрузку и деформирование одних фрагментов лимфатической сети, запустевание и редукцию других.

Проницаемость межэндотелиальных контактов в сосудах, отводящих лимфу, ограничивается вследствие усложнения контуров поверхностей эндотелиоцитов и расширения пятен облитерации. Повышение внутрисосудистого давления связано с возросшим напряжением сосудистой стенки вследствие увеличения объема лимфы и прогрессирования периваскулярного склероза, деформирующего ее и увеличивающего ригидность. Неравномерность лимфатической сети усугубляется новообразованием и ростом капилляров в зонах ее перегрузки отекающей лимфой (рис. 3.46).



Рис. 3.46. Деформация капилляров и сосудов субэпикардальной лимфатической сети, пролиферация и редуцирование ее элементов при 16-недельной ГХЕ (ув. 32)

Интерстиций миокарда при четырехмесячной ГХЕ подвергается неравномерному склерозированию. Изменения наиболее выражены в околососудистых зонах. Неравномерно утолщенные, «ветвящиеся» прослойки соединительной ткани, соединяя периваскулярные зоны интрафасцикулярных сосудов, дробят мышечные фасцикулы, нарушая структурно-функциональное единство ИЕТ и миокарда в целом (рис. 3.47, см. цв. вклейку).

Периваскулярные, межфасцикулярные пространства и межклеточные щели заполняет отечная жидкость с взвешенными в ней аморфно-фибриллярными субстанциями. Избыток тканевой жидкости приводит к повреждениям тонкофибриллярной инфраструктуры основного аморфного вещества. Вследствие диссоциации коллоидно-фибриллярной и жидкостной фаз интерстициального геля свободная жидкость раздвигает и оттесняет осмиофильные структуры, образуются оптически пустые пространства.

В отечном интерстиции повсеместно обнаруживаются продукты деструкции КМЦ, фибробласты различной зрелости, фибробласты-фиброкласты, активированные макрофаги, иногда расположенные периваскулярно в различной степени дегранулированные тучные клетки. Накапливающиеся ГАГ-протеиновые комплексы наслаиваются на базальные мембраны микрососудов и КМЦ, волокнистых элементов, заполняют ячеистые структуры основного аморфного вещества, затрудняя обменно-транспортные процессы между кровью, КМЦ и лимфой.

Избыток отечной жидкости, содержащей атипичные «добавки» гематического и местного происхождения, такие как грубодисперсные белки плазмы и модифицированные липопротеиды, продукты нарушенного тканевого обмена, количественные и качественные сдвиги в популяции клеток, продуцирующих ГАГ и склеропротеиды, существенно влияют на процессы внутритканевой ультрациркуляции и условия функционирования рабочих клеток миокарда. Пучки предсуществовавших коллагеновых волокон в зонах выраженного интерстициального отека разрыхляются и разволокняются, образуя вместе с новообразованными фибриллами войлокоподобные скопления хаотично переплетающихся элементов. Конденсация с включением присутствующих в их толще и осаждающихся на поверхности фибрилл ферризол-позитивных субстанций способствует формированию компактных, армированных коллагеном аморфно-фибриллярных скоплений различного объема и ориентации относительно КМЦ.

Электронномикроскопически выявляемые отклонения в поперечной исчерченности, по-видимому, вновь структурированных коллагеновых фибрилл, в физикооптических свойствах коллагеновых волокон

в поляризованном свете и результаты тестов на ГАГ могут указывать на их качественную модификацию с изменением физических свойств, таких как растяжимость, эластичность, устойчивость к механическому деформированию, а также резистентности к воздействию коллагенолитических факторов. Возросшая распространенность явлений диффузного и мелкоочагового кардиосклероза, различная глубина и давность дистрофических, некробиотических и некротических изменений в КМЦ соответствуют прогрессирующему характеру патологического процесса в миокарде. Наряду с нарушениями нутритивного кровотока существенным фактором возрастающей морфофункциональной гетерогенности венстрикулярных КМЦ становятся мозаичные изменения интрамуральных элементов нервной системы миокарда.

Неодинаковая степень девезикуляции нервных окончаний, как правило, наблюдается при отчетливо выраженном полиморфизме секреторных везикул, иногда заметно разнящихся не только размерами, но и электроннооптической плотностью содержимого. Дистрофические и альтеративные изменения, обуславливающие диссоциацию гликокаликса и изменения конфигурации цитомембран, свидетельствуют как о снижении интраневрального воспроизводства нейромедиаторов, так и о нарушениях транспортной функции и способности нервных элементов захватывать и кумулировать биогенные амины. В результате резкое микрофокальное повышение их уровня, потенцирующее кислородтранспортную дисфункцию МГЦР, сочетается с ограничением нейрорегуляторной функции вследствие патологических изменений интракардиального нервного аппарата, нарушений гомеостаза внутритканевой среды и явлений кардиосклероза, разобщающих тканевые структуры (рис. 3.48).

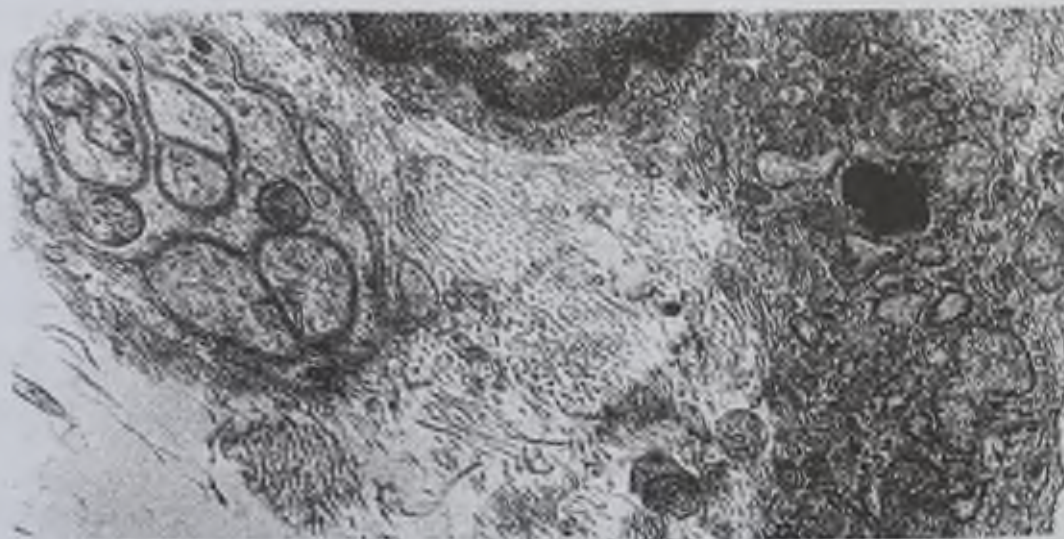


Рис. 3.48. Нервное окончание с явлениями девезикуляции в зоне кардиосклероза и отека интерстиция миокарда при 16-недельной ГХЕ (ув. 8000)

Данный срок наблюдений оказался достаточным для проявления всех наметившихся ранее тенденций морфофункциональной перестройки **сократительного миокарда**. На гистотопограммах, окрашенных гематоксилином и эозином, пикрофуксином, азаном по Гейденгайну, пикрофуксином по Ван Гизон выявляется зернистая дистрофия, стертость поперечной исчерченности КМЦ, обнаруживаются явления хроматофилии: эозинофилии, фуксинофилии, базофильной дегенерации КМЦ, диссеминированные микрофокусы миоцитолизиса, коагуляционного некроза и глыбчатого распада клеток с замещением погибших КМЦ волокнистыми элементами, определяется гипертрофия и атрофия части из них. При применении железного гематоксилина по Рего или методики Ли обнаруживаются очажки интенсивного черного окрашивания или фуксиноррагии отдельных КМЦ и их небольших разрозненных групп в пределах 5–7 в одном поле зрения микроскопа (при двухсоткратном увеличении). В поляризованном свете видны нарушения оптической активности контрактильных структур, соответствующих релаксации, лизису либо пересокращению Мф.

Интенсивность PAS-реакции и пиронинофилии, снимаемых, соответственно, амилазой и РНК-азой, снижена. В обоих случаях отмечаются мозаичные колебания интенсивности окрашивания препаратов с очагами его усиления, снижения и полного исчезновения. При определении активности окислительно-восстановительных ферментов изменения сохраняют ту же направленность, что и в предыдущей серии наблюдений, однако неупорядоченность в распределении зерен диформазана усиливается, чаще встречаются очажки инактивации, при этом активность НАДФ-диафоразы, в отличие от других окислительно-восстановительных ферментов, проявляет тенденцию к повышению.

Электронномикроскопически обнаруживается дальнейшая перестройка ультраструктуры КМЦ. Изменения размеров клеток при гипертрофии или атрофии сопровождаются нарушениями их внутренней архитектоники и деформированием внешних контуров (рис. 3.49).

Подобные изменения отмечаются и в части КМЦ, еще сохраняющих обычные размеры. Наряду с гипертрофией клеток, утолщение мышечных волокон обуславливается образованием необычных конструкций, включающих несколько рядом лежащих КМЦ, что свидетельствует об их гипертрофии не только посредством утолщения и гиперплазии Мф, но и путем наращивания длины клетки. Это приводит к увеличению ступенчатости вставочного диска с «наползанием» апикальных участков КМЦ друг на друга и формированием так называемых составных мышечных волокон, «многокомпонентность» которых не определяется с помощью светового микроскопа.

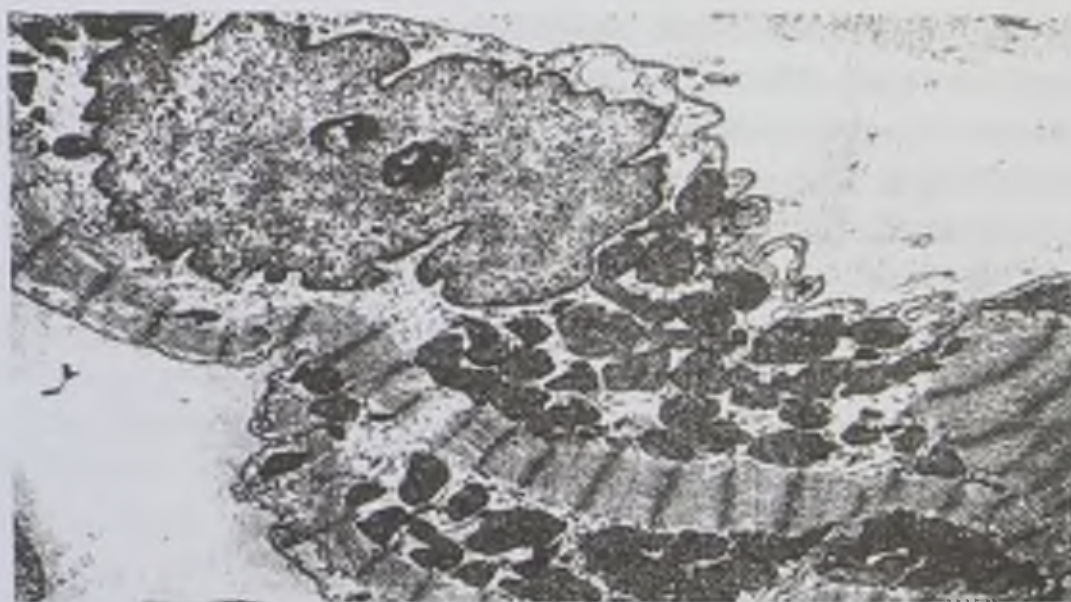


Рис. 3.49. Алиментарный атеросклероз. Атрофия вентрикулярного КМЦ с глубокой перестройкой ультраструктуры (ув. 5000)

На свободной поверхности КМЦ часто образуются выбухания и выступы, а также щели различной глубины. Изменения покрывающей ее базальной мембраны у различных клеток неоднозначны: в одних случаях она расширена и разрыхлена, в других — заметно уплотнена. Концентрация ферризолей-позитивных групп при ее уплотнении снижается, при разрыхлении — возрастает. Эти косвенные данные об изменениях Ca^{2+} -связывающего потенциала базальной мембраны КМЦ, определяемого концентрацией в ней некомпенсированных отрицательных зарядов, подтверждаются при выявлении Ca^{2+} посредством электронногистохимического теста с НГА (рис. 3.50).

Независимо от рельефа клеточной поверхности плазмолемма проявляет большую резистентность к дезинтегрирующим воздействиям, чем базальная мембрана. Результаты тестов с дигитонином мало отличаются от полученных в предыдущей серии наблюдений. Пространственные взаимоотношения базальной мембраны и плазмолеммы нередко нарушаются из-за разобщения этих компонентов сарколеммы с образованием щелевидного прозрачного пространства между ними. Иногда четкость контуров плазмолеммы снижается, в ней появляются изменения конфигурации, умеренный и неравномерный микропиноцитоз подавляется, а в саркоплазму проникают таннин или коллоидный лантан (рис. 3.51).

Повреждения плазматической мембраны наблюдаются только при значительных, по-видимому, необратимых, повреждениях КМЦ, однако признаки нарушения ее Ca^{2+} -связывающих свойств отмечаются уже на значительно более ранних этапах патологического процесса. При этом специфическое контрастирование значительных участков

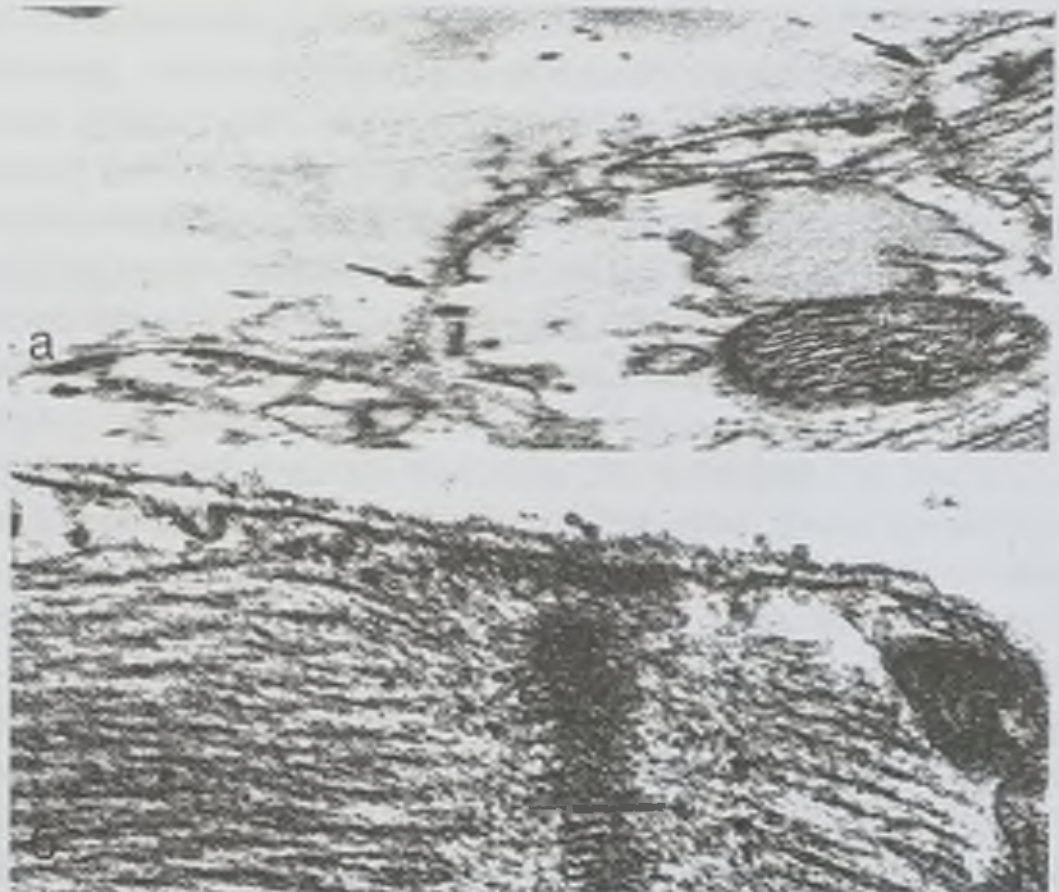


Рис. 3.50. Изменения Ca^{2+} -связывающего потенциала базальной мембраны КМЦ: а — распределение маркера в сарколемме вентрикулярного КМЦ при тесте на Ca^{2+} с НГА; б — контроль (ув. 50 000)

плазматической мембраны утрачивает обычный пылевидный характер и равномерность, появляются зоны гранулярного отложения маркера и утраты способности к связыванию лабильного Ca^{2+} .

У части клеток усложняются очертания вставочных дисков, интердигитации укрупняются, трансформируясь в треугольные вы-

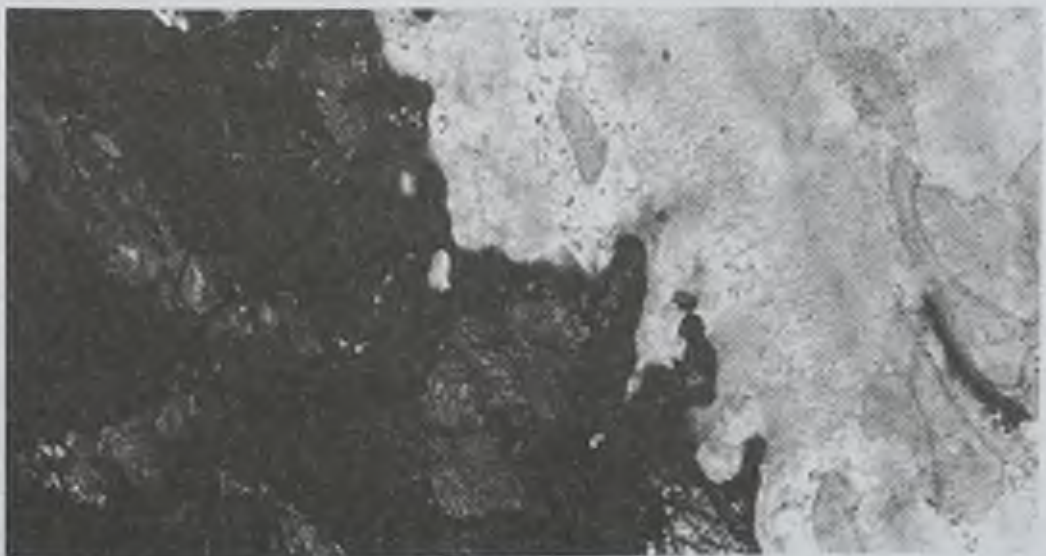


Рис. 3.51. Таннин в саркоплазме поврежденного КМЦ с нарушенными барьерными свойствами сарколеммы (ув. 4500)

ступы. Наряду с этим у других КМЦ нередко наблюдается их распрямление с рассеиванием осмиофильных субстанций. В результате, несмотря на расширение и уплотнение десмосом, случаи расхождения интеркалированных поверхностей смежных КМЦ учащаются. При этом между клетками от поверхности вглубь апикальной зоны образуются «слепые» щели, выстланные базальной мембраной. В некоторых случаях между контактирующими КМЦ появляются полости, расширяющиеся от срединных участков вставочного диска к его периферии. Разъединение клеток часто сопровождается продольным расщеплением их апикальных отделов на фрагменты различного объема. В части гипертрофированных КМЦ наблюдается «удвоение» вставочного диска, как правило, на ограниченных участках. Иногда подобным образом от клетки отделяется безъядерный фрагмент, подвергающийся лизису.

Просветы Т-тубул заполнены разрыхленной базальной мембраной и ГАГ-протеиновыми субстанциями, проникающими из интерстиция. Несмотря на увеличение размеров многих КМЦ, объемная плотность Т-системы достоверно снижена (табл. 3.9). Таким образом, вместе с передачей возбуждения от поверхности в аксиальную зону КМЦ страдает и элиминативная функция Т-системы. Это усиливает структурно-функциональные изменения и объемный дефицит СПР, ухудшая сопряжение возбуждения с сокращением и регуляцию метаболизма кальция, десинхронизируя работу протофибрилл КМЦ и тем самым функциональную интеграцию сократительного миокарда.

Таблица 3.9. Морфометрические показатели кардиотропного воздействия 16-недельной гиперхолестеринемии

Показатели	Контроль	16 нед ГХЕ
Число ядрышковых организаторов в КМЦ	100% (5–6)	77% (2–17)
КЭЭМ	100%	70%
Vv_M	26%	28%
$Vv_{Mф}$	52%	46%
$Vv_{СПР}$	2,27%	1,12%
Vv_D	0,21%	0,35%
$Vv_M/Vv_{Mф}$	0,5	0,6
$Vv_{СПР}/Vv_{Mф}$	0,043	0,024
Кф	2,27	1,6

Примечания: * — достоверное отличие показателя от контроля; Vv — объемная плотность; М — митохондрии; Мф — миофибриллы; СПР — саркоплазматический ретикулум; Кф — креатинфосфат (мкмоль креатина на 1 г ткани); КЭЭМ — коэффициент энергетической эффективности митохондрий.

В перестройке СПР патологические изменения сочетаются с адаптационными, вызванными новыми условиями функционирования органеллы. В результате ее пористый воротник представляет собой мелкочаеистую сеть из неправильных полигональных ячеек с лакунами в местах слияния неравномерно расширенных канальцев. Вакуолизация цистерн СПР встречается спорадически, стенки вакуолей часто имеют складчатые контуры, инкрустированы мелкозернистым осадком Ca^{2+} . Согласно морфометрической оценке, объемная плотность СПР в КМЦ снижается по сравнению с контролем на 50%.

Неблагоприятна для контрактильной функции КМЦ также очаговая деструкция СПР в части клеток. При значительных изменениях в КМЦ мембрана некоторых канальцев и цистерн утрачивает четкость, в ней возникают дефекты вплоть до фрагментарного лизиса органеллы вместе с миофиламентами. При использовании НГА выявляются зоны гипо- и гиперконтрастирования тубулярных элементов СПР с хорошо выраженной тенденцией к снижению суммарной Ca^{2+} -кумуляционной способности органеллы. Неодинаковое состояние СПС в различных участках КМЦ может быть одной из причин десинхронизации функций Мф.

Система энергетического обеспечения КМЦ также существенно изменена. Распределение митохондрий в различных участках КМЦ включает все варианты, отмеченные в предыдущей серии наблюдений, — от линейно-цепочечного до формирования рыхлых и компактных, мелких и значительных по объему скоплений, раздвигающих Мф, выполняющих выступы сарколеммы, перинуклеарную зону или пространства, освободившиеся при лизисе Мф. С нарастанием деструктивных изменений ассоциативное расположение митохондрий сменяется комбинированным, а затем и дискретным. Суммарный объем митохондрий в КМЦ сокращается по сравнению с предыдущими наблюдениями на 4%, и примерно также возрастает доля Мф. Соответственно, показатель $V_vM/V_vMф$ снижается с 0,83 до 0,64, и следовательно, нагрузка на систему энергообеспечения КМЦ заметно увеличивается. Перестройка ультраструктуры митохондрий приводит к снижению КЭЭМ по сравнению с нормой более чем на 30% с соответствующим ограничением функционального потенциала сократительного миокарда (см. табл. 3.9).

Как и при хронической ИБС, в КМЦ встречаются умеренно гипертрофированные митохондрии, а также органеллы небольшого объема, содержащие от одного до нескольких десятков крист с нарушенной ориентацией. Соотношения между субнормальными, гипоплазирова-

ными и разрушающимися органеллами отражают эффективность адаптации КМЦ к изменившемуся режиму их функционирования.

Энергообразовательная функция митохондрия КМЦ осуществляется органеллами с обратимыми повреждениями. Наиболее метаболически эффективны митохондрии с четко контурирующейся наружной мембраной, обычным числом компактно упакованных крист, погруженных в умеренно просветленный матрикс, лишь отдельные из которых подвергаются фрагментации и гомогенизации.

В целом, однако, гистохимические и электронно-цитохимические данные свидетельствуют о снижении активности митохондриальных оксидоредуктаз. Продукты электронно-цитохимических реакций распределяются главным образом по периферии органелл, вдоль крист, в виде точечных электронноплотных отложений. Часто уровень энзиматической активности окислительно-восстановительных ферментов в смежных органеллах значительно отличается (рис. 3.52).

К 16-й неделе эксперимента наиболее многочисленную группу митохондрий КМЦ составляют гипоплазированные органеллы с уменьшенным числом крист при выраженном полиморфизме. В основе формирования такой субпопуляции органелл лежат, по крайней мере, два мало взаимосвязанных, но сходных по результатам процесса: перенапряжение регенераторных механизмов с воспроизводством не-

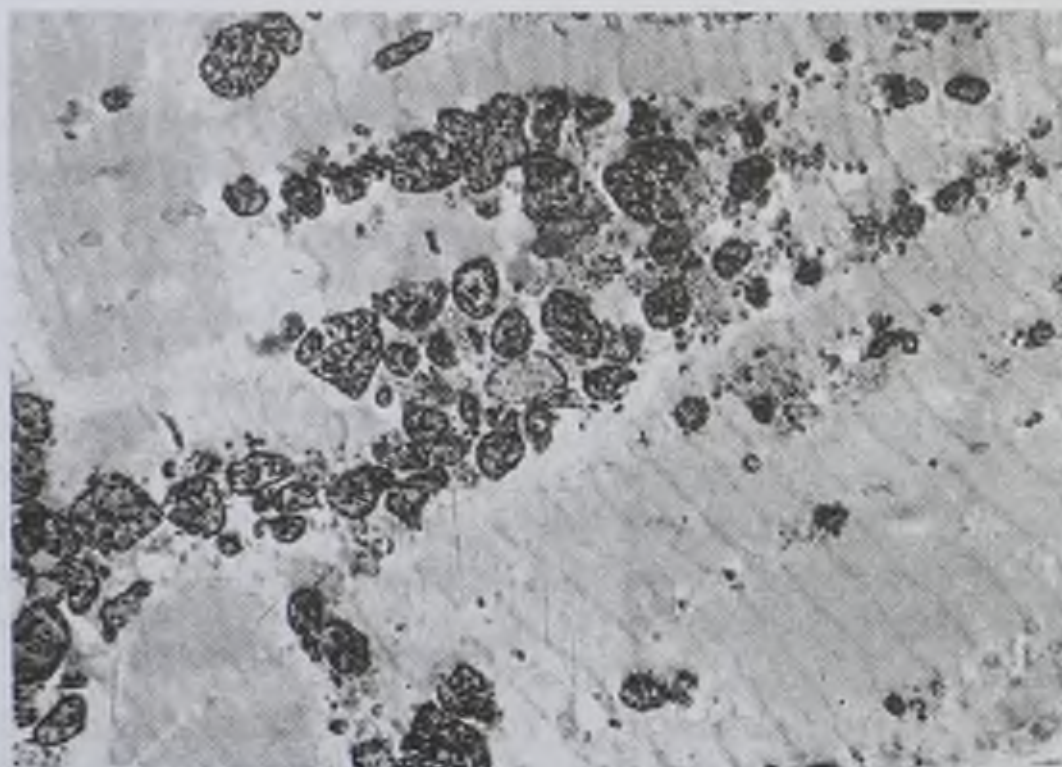


Рис. 3.52. Резкие колебания активности МДГ в полиморфных митохондриях гипертрофированного КМЦ с диспропорциями в распределении органелл при 16-недельной ГХЕ (ув. 4000)

полноценных митохондрий и патологическая трансформация органелл первой группы по мере прогрессирования деструкции крист.

Независимо от размеров органеллы, кристы лишь изредка пересекают все ее ограниченное наружной мембраной пространство. Изгибаясь, анастомозируя или раздваиваясь, они образуют аркады, сложноконтурные замкнутые фигуры. Мембраны таких митохондрий часто подвергаются фрагментации и гомогенизации. Широкие межкристные промежутки обычно заполнены матриксом умеренной электроннооптической плотности, который просветляется при отеке и набухании органеллы.

Менее многочисленная группа разрушающихся митохондрий постоянно пополняется органеллами первых двух субпопуляций. Один из своеобразных вариантов их повреждения — расширение интракристных пространств с неравномерным «вздутием» крист, которые затем подвергаются лизису. Последующее разрушение каждой кристы таких «дегенеративных» митохондрий опустошает органеллу. Наряду с деструктивными изменениями крист уже при небольших изменениях объема митохондрий в их наружной мембране возникают дефекты. Это сопровождается образованием в поврежденной органелле карманов или полостей, сообщающихся с саркоплазмой.

Не исключено, что в такой ситуации даже естественное чередование конформационных состояний способно ускорять износ и травмировать оболочку органеллы. Поврежденные митохондрии приобретают угловатые очертания, что свидетельствует скорее о диссоциации модифицирующихся в условиях ДЛП мембран, чем об их разрывах вследствие растяжения при набухании органеллы. Нередко при удовлетворительном состоянии внутренней мембраны, формирующей кристы, в митохондриях еще в какой-то мере продолжают окислительно-восстановительные процессы, судя по их маркированию при электронногистохимических тестах на дегидрогеназы. Однако при этом происходит выработка АФК, а не синтез биохимической энергии в виде АТФ, которая уже не может быть передана креатину для воспроизводства КФ (см. табл. 3.9). В результате создаются условия не только для воспроизводства АФК, но и для перегрузки органелл Ca^{2+} , активации мембранных фосфолипаз — реализации всего комплекса предпосылок для раскрытия митохондриальной поры. При этом продукты ПОЛ и продукты митохондриального дисметаболизма легко покидают органеллы через повреждения в виде пор в их наружной мембране.

Частым явлением в КМЦ становится миелинизация митохондрий, начинающаяся с резкого повышения осмиофилии их мембран. Подобные изменения свидетельствуют об активации ПОЛ, одной из первых мише-

ней которого оказываются мембраны митохондрий вследствие усиления перманентно текущих в них наряду с окислительно-восстановительными реакциями перекисных процессов, получающих мощный дополнительный стимул. В выраженных случаях, при оксидативном стрессе, миелинизация митохондрий становится распространенной и сочетается с дискинетическими явлениями, способствуя гибели таких КМЦ (рис. 3.53).

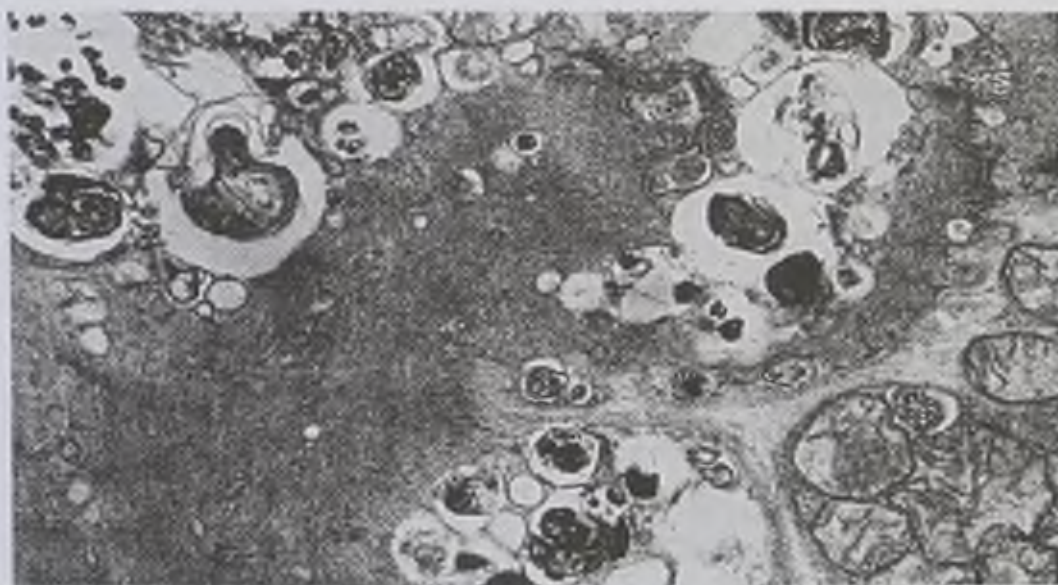


Рис. 3.53. Миелиноподобная трансформация митохондрий КМЦ и пересокращение Мф (ув. 6500)

Структурно-метаболическая перестройка митохондрий с увеличением их гипопластических форм из-за недостаточного пластического обеспечения функции КМЦ поддерживает в клетке хронический энергетический дефицит и существенно ограничивает Ca^{2+} -депонирующую способность органелл, что обнаруживается по снижению количества электронноплотных отложений в реакции с НГА. При этом контрастирование одних митохондрий носит следовой характер, в других отложения маркера заполняют их матрикс, а на кристах образуется глыбчатый осадок, не встречающийся в контрольных наблюдениях.

Нарушение энергетического метаболизма стимулируют оксидативные процессы, способствующие дезинтегративным явлениям, а снижение резистентности мембран митохондрий к функциональным изменениям их объема при циклической смене активной и восстановительной фаз способствует выходу в саркоплазму продуктов ПОЛ, дисметаболитов и апоптогенов, образуемых поврежденными органеллами. При этом нередко наблюдается окружение цитомембраной единичных митохондрий, а иногда групп органелл, секвестрирующихся при, казалось бы, небольших деструктивных изменениях, которые таким образом изолируются от внутриклеточной среды (рис. 3.54).

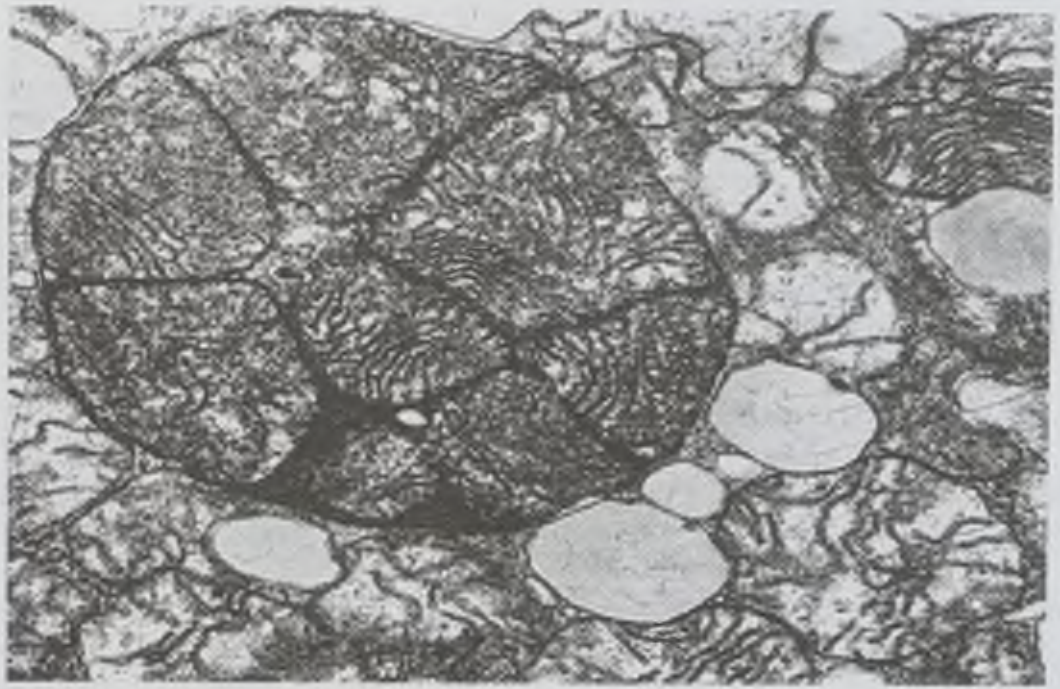


Рис. 3.54. Внутриклеточная изоляция группы митохондрий вентрикулярного КМЦ одноконтурной мембраной (16 нед ГХЕ; ув. 18 000)

Общее содержание гликогена в КМЦ по сравнению с более ранними сроками наблюдения заметно снижено. Вместе с тем рядом с поврежденными митохондриями встречаются довольно массивные отложения его β -формы, что отражает тесную функциональную связь гликолиза с метаболизмом этих органелл как с одним из основных мест компартиментализации соответствующей изоформы ЛДГ в КМЦ.

Увеличение продолжительности эксперимента до 16 нед приводит к снижению объемной плотности Мф и нарушениям их пространственных взаимоотношений с митохондриями и саркотубулярной системой, что ограничивает сократительную функцию КМЦ. Контрактивные элементы подвергаются разнообразным изменениям гиперпластического, дискинетического и деструктивного характера.

В первом случае возрастают объем и протяженность Мф. Это приводит к их неравномерному утолщению и изменению формы вставочных дисков, «ступенчатость» которых в некоторых клетках возрастает из-за удлинения горизонтальных сегментов с продольным расщеплением и «наползанием» друг на друга апикальных участков контактирующих КМЦ. Гипертрофия Мф часто приводит к образованию зон их преваляирования над митохондриями. При этом снижается резистентность к альтерации бедных митохондриями участков клетки.

Миофибриллы, достигшие 2–3-кратного увеличения своего объема, расщепляются на несколько неравных частей. Вначале происходит смещение саркомеров обособливающих фрагментов Мф, в расши-



Рис. 3.55. Осмиофильные мостики между Z-линиями смежных саркомеров КМЦ (ув. 38 000)

ряющиеся щели между которыми проникают элементы саркотубулярной системы, цитогранулы, митохондрии, которые при последующей пролиферации формируют компактные скопления, теснящие миофиламенты. В некоторых КМЦ при незавершившемся продольном расщеплении Мф рядом с их параллельно расположенными фрагментами образуется своеобразная сетка из анастомозирующих протофибрилл с узкими вытянутыми ячейками, заполненными митохондриями, которые раздвигают миофиламенты, иногда «разворачивая» их в узлах этой сети. Наряду с этим отмечается накопление осмиофильного материала в виде «наплывов» на огрубевших, размытых и неровных или резко деформированных Z-линиях. Иногда осмиофильные субстанции соединяют Z-линии соседних саркомеров, обнаруживаются у вставочных дисков, под сарколеммой, что также свидетельствует о нарушении пластических процессов в КМЦ (рис. 3.55).

Нарушения сократимости КМЦ обычно проявляются десинхронизацией Мф со смещением саркомеров и деформацией их дисков. Часть Мф выключается из сократительного цикла, на что указывает релаксация саркомеров и извитость миофиламентов (см. рис. 3.55). Иногда возникают фокусы пересокращения Мф различной степени и объема, причем множественные мелкие контрактуры могут одновременно обнаруживаться в различных участках клетки. В числе особенностей ультраструктуры, приобретаемых КМЦ к этому времени, отмечается нарушение естественной ориентации Мф, часть из которых располагается в различных плоскостях (рис. 3.56).

Помимо контрактур и дезориентации миофиламентов важнейшим фактором нарушения сократительной способности клетки является их лизис. В таких зонах падает каталитическая способность окислительно-восстановительных ферментов и наблюдается разрушение митохондрий, а также происходят деформация и повреждения СПР. Наиболее часто



Рис. 3.56. Извитость протофибрилл, свидетельствующая о нарушении сократимости КМЦ (ув. 17 000)

лизис Мф и других органелл происходит в аксиальных отделах гипертрофированных КМЦ. Следует отметить, что повреждения Мф, прежде всего их лизис, сочетается с резким снижением содержания РНП в саркоплазме клеток. Не исключено, что наряду с менее эффективным транспортно-трофическим обеспечением функции КМЦ к этому причастны и лизосомы, на что может указывать сочетание этих явлений с наличием вторичных лизосом, нуклеазы которых способны замедлять репаративные процессы, основной механизм адаптации КМЦ к долговременному неблагоприятному воздействию.

Объемная плотность лизосом в КМЦ возрастает, главным образом за счет их вторичных, активированных форм. Фрагменты гипертрофированного пластинчатого комплекса обнаруживаются по всей территории клетки, окружены полиморфными везикулами с содержимым различной электроннооптической плотности и формирующимися первичными лизосомами. Аутофаголизосомы, концентрируясь в зонах альтернативных изменений, часто сливаются в крупные полиморфные конгломераты. О напряжении репаративных процессов в таких КМЦ свидетельствуют частые находки причудливо извитых фрагментов ШЭР, густо усеянных рибосомами (рис. 3.57). Рассеянные по саркоплазме рибосомы часто объединяются в полисомы, которые в мелких фокусах повреждений ассоциируются со свободно взвешенным в саркоплазме регенерирующими противофибрилярными комплексами.

Изменения в КМЦ развиваются на фоне перестройки аппарата пластического обеспечения их функции. В целом интенсивность пластических процессов в сократительном миокарде по сравнению с пре-



Рис. 3.57. Фрагмент гипертрофированного ШЭР КМЦ левого желудочка сердца при 16-недельной ГХЕ (ув. 20 000)

дыдущей серией наблюдений заметно снижается, о чем свидетельствует и уменьшение на 23% среднего числа аргентафильных ядрышковых организаторов в КМЦ (см. табл. 3.9). Между морфофункциональными особенностями ядерно-рибосомного комплекса и состоянием ультраструктуры КМЦ имеется определенная взаимосвязь. По ультраструктурным особенностям может быть выделено несколько основных вариантов его перестройки.

В клетках с маловыраженными деструктивными изменениями ядро, как правило, увеличено в объеме, со складчатой поверхностью. Нуклеоплазма заполнена эухроматином, среди которого встречаются лишь небольшие глыбки гетерохроматина. Ядрышки в количестве 3–4 и более обычно увеличены в объеме, гранулярная фракция преобладает над фибриллярной. Нуклеолема с четким рисунком и многочисленными дилатированными порами. Гипертрофированные КМЦ часто содержат по два ядра со сходной структурой, не всегда расположенные в аксиальных отделах клетки. При значительных деструктивных изменениях в КМЦ складчатость нуклеолеммы переходит в деформацию, выступы становятся многочисленными и грубыми, а хроматин конденсируется в крупные полиморфные электронноплотные скопления с явлениями маргинации. Сложноконтурная нуклеолема иногда образует массивные выступы и втяжения, выполненные митохондриями (рис. 3.58).

Гранулярный и фибриллярный компоненты ядрышек, подвергающихся коллапсу, сегрегируются, нуклеолонемма напоминает плотный жгут. Перинуклеарное пространство расширяется, нередко с отслойкой наружного листка и образованием щелевидной полости,

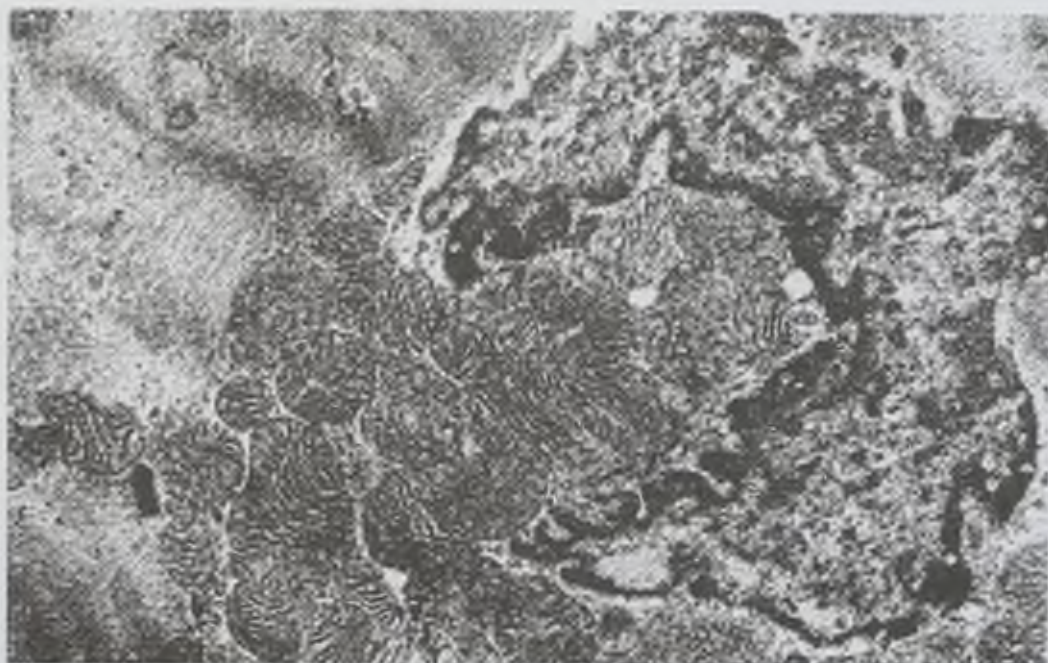


Рис. 3.58. Сложноконтурное ядро вентрикулярного КМЦ с явлениями маргинации хроматина, тесно контактирующее с выполняющими перинуклеарную зону митохондриями (ув. 6500)

выполненной прозрачной жидкостью со свободно взвешенными органеллами (рис. 3.59).

В некоторых случаях ядро набухает, хроматин в виде мелкодисперсных включений диффузно распределяется в отечной нуклеоплазме (рис. 3.60). Плотность ядрышек снижается, а их гранулярный компонент рассеивается. Прогрессирование явлений альтерации в КМЦ приводит к пузырьковидной трансформации ядра, нуклеоплазма которого резко просветляется, хроматин подвергается диссоциации и частично

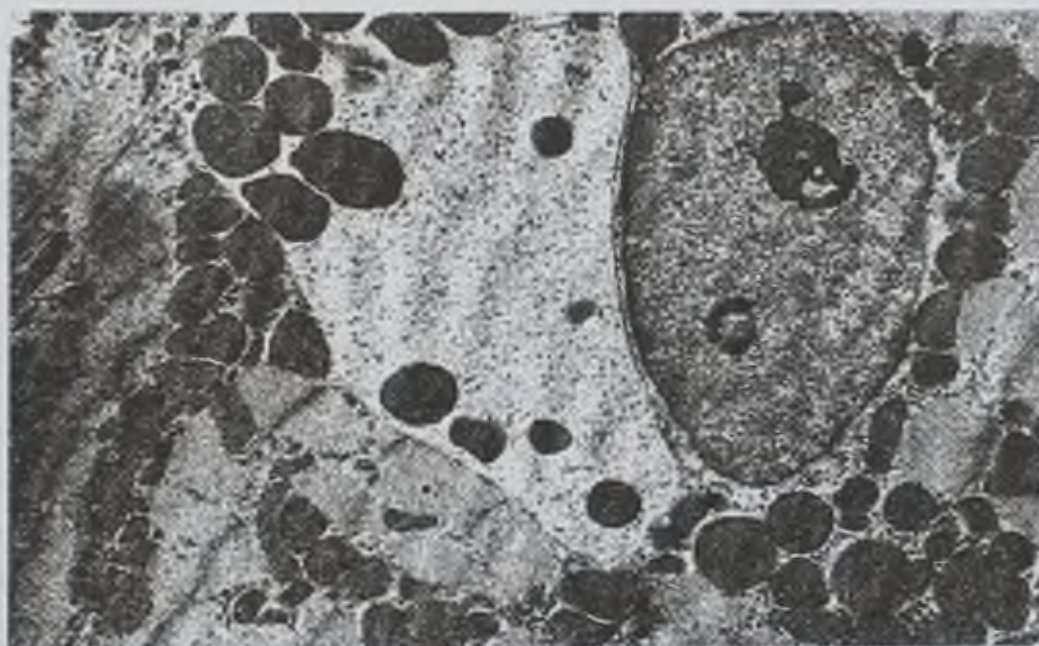


Рис. 3.59. Перинуклеарная вакуоль в вентрикулярном КМЦ при алиментарном атеросклерозе (ув. 5500)

вымывается. При подобных превращениях ядра элементы ШЭР встречаются значительно реже, рибосомы на его мембране частично лизируются. Это сочетается с диссоциацией полисом, резким уменьшением саркоплазматического пула РНП и прогрессирующими повреждениями клеток лизисного характера, что соответствует представлениям о пластической недостаточности (Семенова Л.А. и др., 1985).

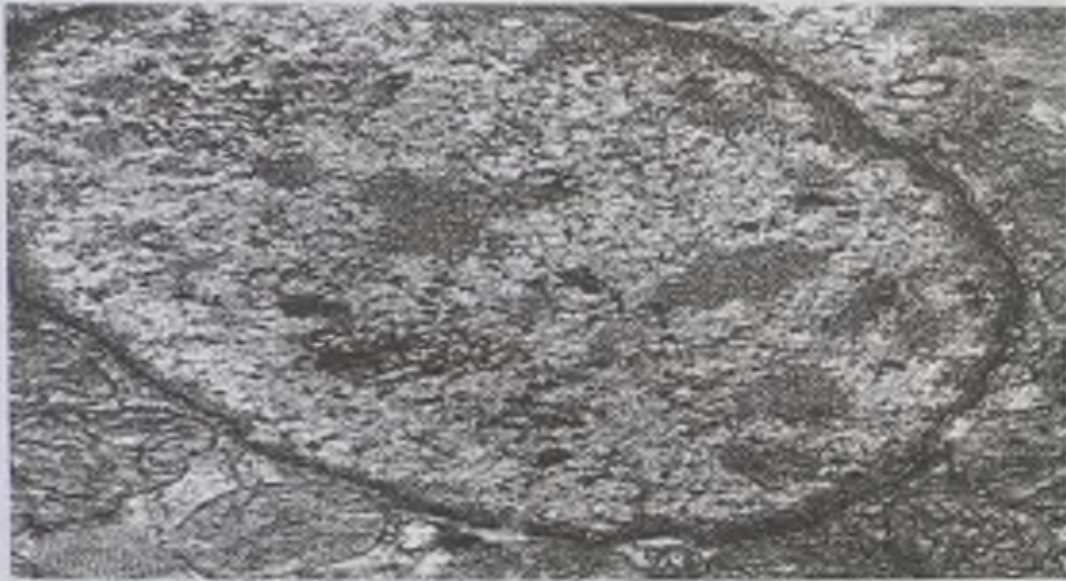


Рис. 3.60. Отек и набухание ядра КМЦ с диссоциацией ядрышкового материала (алиментарный атеросклероз; ув. 10 000)

В третьем варианте изменений гетерохроматин образует крупные гиперосмиофильные конгломераты, хаотично взвешенные в резко просветленной нуклеоплазме уменьшенного в объеме, деформированного ядра. Такие изменения, как правило, сочетаются с множественными контрактурами либо с дегидратацией клетки, просветлением матрикса митохондрий, расположенных среди гиперосмиофильных контрактных элементов. Изредка в отечной интерстиции между новообразованными пучками коллагеновых фибрилл встречаются деструктивно измененные органеллы, трудно идентифицируемые мембранные комплексы, апоптозные тельца (рис. 3.61).

В части клеток явления альтерации сочетались с отеком саркоплазмы, суммарный объем которой в КМЦ по сравнению с контролем возрастает более чем на 5%. В результате, несмотря на смещение соотношения объемной плотности митохондрий и Мф к исходным показателям, условия внутриклеточного обмена существенно изменяются.

Гидратация саркоплазмы развивается неравномерно. Накапливающаяся жидкость раздвигает деградирующие Мф и митохондрии. В гипертрофированных КМЦ эти явления возникают как бы независимо друг от друга, постепенно охватывая различные участки клетки и сопровождаясь



Рис. 3.61. Апоптотные тельца (А) и поврежденные органеллы КМЦ в склеротизированном (К — collagen) интерстиции левого желудочка (алиментарный атеросклероз; ув. 5000)

очаговыми повреждениями цитоскелета. Прогрессирующее накопление жидкости под сарколеммой ведет к ее отслойке, растяжению и нарушению способности препятствовать проникновению в саркоплазму таннина или коллоидного лантана. Перинуклеарный отек сочетается с лизисом органелл в аксиальных отделах клетки.

Отечные КМЦ чаще подвергаются вакуолизации, однако число вакуолей по-прежнему не бывает большим. Вакуоли способны сливаться в более крупные образования. Ограничивающая их мембрана может быть как одноконтурной, так и двухконтурной. В большинстве случаев вакуоли заполнены электроннопрозрачной жидкостью с примесью гликосом. Иногда в них встречаются поврежденные митохондрии, лизосомы. Подобный полиморфизм, по-видимому, свидетельствует о различном происхождении и предназначении вакуолей и, соответственно, о функциональной неоднозначности такого процесса. Морфологические данные позволяют рассматривать это явление как аутофагию или один из вариантов парциального некроза КМЦ.

Таким образом, тенденции морфофункциональной перестройки миокарда, наметившиеся в предыдущих сериях наблюдений, по истечении 4 мес ГХЕ приводят к формированию комплекса достаточно устойчивых патологических взаимосвязей, нарушающих структуру и ограничивающих функциональные возможности миокарда. Полученные результаты свидетельствуют о прогрессирующей перестройке ультраструктуры и метаболизма КМЦ при ГХЕ по мере увеличения ее экспозиции. В основе этого явления лежат ангио- и кардиотропные свойства ГХЕ, обуславливающие патологическую перестройку МГЦР, гемотка-

невого обмена и ЛРС, явления периваскулярного, перицеллюлярного и перифасцикулярного кардиосклероза.

Ухудшение транспортно-трофического обеспечения функции сократительного миокарда влечет деструкцию ультраструктур, прежде всего митохондрий, снижение репаративных процессов, что способствует развитию энергетического дефицита в КМЦ, атрофию, альтерацию либо компенсаторную гиперфункцию и гипертрофию клеток с прогрессирующей перестройкой их ультраструктуры, замыкая порочный круг процессов, создающих предпосылки для развития сердечной недостаточности.

Адаптация миокарда к новым условиям функционирования связана с активированием пластических процессов в КМЦ. Не всегда адекватное обеспечение растущих энергетических потребностей рабочих клеток миокарда обуславливает повышенное воспроизводство ускоренно изнашивающихся структурно и метаболически неполноценных органелл, в частности митохондрий, потенцируя тем самым исходный энергетический дефицит, в значительной мере связанный с мембранотропным воздействием ГХЕ. Сочетаясь, растущие пластическая и энергетическая недостаточность обеспечения функции КМЦ способствуют их альтеративным изменениям с неизбежным перераспределением функциональной нагрузки между различными органеллами и клетками, что еще более истощает механизмы внутриклеточной регенерации. Одним из следствий складывающейся ситуации становится опережающее по сравнению с контрактильным аппаратом клетки наращивание объемной плотности гипоплазированных митохондрий, сопровождающееся диспропорциями в распределении органелл, что со временем само по себе становится важным фактором дальнейшей перестройки ультраструктуры и альтеративных изменений КМЦ.

В данной ситуации становится вполне очевидной роль пластической недостаточности как важного патогенетического звена в негативном кардиотропном воздействии хронической ГХЕ. Результаты исследования, проведенного на аналогичной модели с лечебно-профилактическим использованием средств, обладающих мембранопротекторными свойствами и способностью улучшать регенераторные возможности КМЦ, подтверждают это заключение (Данилишина М.В., 2007; 2012).

Представленные данные изучения влияния на миокард атерогенной дислипидемии, с использованием комплекса гистологических, электронномикроскопических и биохимических тестов указывают на

то, что эта проблема включает несколько патогенетически взаимосвязанных аспектов. Это касается способности хронической дислипидемии влиять на физико-химические свойства мембран клеток и внутриклеточных структур, изменяя их вязкость, проницаемость, активность связанных с ними липидзависимых ферментов, нарушать электромеханическое сопряжение в КМЦ, реологические свойства крови и процессы микроциркуляции.

Проведенные нами исследования показали, что в патогенезе патологической и адаптационной перестройки миокарда в условиях хронической ГХЕ практически с самого начала присутствует гипоксический компонент, обусловленный вначале лабильными, а затем и стойкими нарушениями функции крови и МГЦР. Агрегация форменных элементов крови и их адгезия к эндотелию — один из ведущих факторов изменения соотношения между открытыми, плазматическими и закрытыми капиллярами, что дезорганизует микрогемодинамику. Эти нарушения прогрессируют на всех этапах развития патологического процесса. В совокупности с неадекватностью транскапиллярного обмена это приводит к нарушению гемотканевого равновесия, качественному изменению микроокружения КМЦ и расстройствам лимфооттока. Циркуляторная гипоксия, неизбежно возникающая в этой ситуации, усугубляет дистрофические изменения, стимулирует адаптационную перестройку, а в отдельных случаях и альтерацию КМЦ, в зависимости от локальных особенностей их транспортно-трофического обеспечения.

По мере увеличения продолжительности ГХЕ обратимые морфофункциональные изменения в СМЦ миокарда усугубляются прогрессирующей перестройкой структур, обеспечивающих ее работу. В результате нарушения реактивности резистивных сосудов дополняются разнообразной деформацией эндотелиоцитов, интра- и периваскулярным склерозом, что ограничивает суммарную проходимость капилляров и деформирует отводящие отделы МГЦР. Это обуславливает выраженную мозаичность нутритивного кровотока. Изменения реологических свойств крови и адгезивности эндотелия — важнейшая причина обтурации капилляров, питающих КМЦ. Вызванный этим патологический эффект существенно дополняется и экстрасосудистой компрессией микрососудов поврежденными КМЦ при интерстициальном отеке или периваскулярном склерозе.

Многочисленные препятствия капиллярному кровотоку могут быть разграничены на преимущественно интраваскулярные, интрамуральные и экстравазальные. В результате количество открытых капилляров все

больше сокращается, а закрытых возрастает. В связи с особенностями архитектоники МГЦР миокарда это ведет к сбросу поступающей в него артериальной крови в отводящие сосуды по магистральным и просто открытым капиллярам, снижая утилизацию кислорода и субстратов КМЦ, а также нарушая физиологический механизм кровоснабжения мышечных волокон.

При прогрессирующем влиянии ГХЕ качественно изменяется функционирование ГГБ: увеличивается образование диафрагмированных и свободных трансэндотелиальных канальцев из МПВ, возникает выраженное сегментарное истончение эндотелиоцитов, формируются фенестроподобные образования. Это облегчает диффузионные процессы и компенсаторно повышает пассивную, по градиенту гемотканевого давления, фильтрацию жидкости через капиллярную стенку при угнетении активного массопереноса с помощью МПВ. Структурно-функциональная перестройка гемоциркуляторного звена СМЦ кордиона нарушает внутритканевый гемостаз и дезорганизует интермедиальный обмен, резко повышая нагрузку на механизмы дренирования межуточной среды. Хроническая гиперфункция и повреждающее воздействие продуктов тканевого дисметаболизма способствуют постепенному ограничению транспортно-элиминативных возможностей интрамурального и субэпикардального отделов ЛРС.

Стойкие негативные изменения гемолимфатического равновесия сопровождаются прогрессирующей перестройкой интерстиция миокарда. Избыточная гидратация, продукты нарушенного метаболизма, секреторной активности и деструкции клеток, осмотически активные макромолекулярные комплексы изменяют физико-химические свойства и проницаемость основного аморфного вещества. Одно из главных последствий этого — нарастающее разобщение микрососудистого ложа и сократительных клеток кордиона. В результате циркуляторная гипоксия усугубляется в связи с образованием барьера между КМЦ и питающими их, а также дренирующими интерстиций элементами СМЦ. В его формировании участвуют и новообразующиеся фибриллярные структуры, которые объединяются в разнонаправленные пучки коллагеновых волокон, нарушающие архитектонику и упруго-эластические свойства соединительнотканного каркаса миокарда.

Неравномерность отмеченных изменений приводит к мозаичной перестройке сократительного миокарда. Структурно-функциональная неполноценность и гибель части КМЦ сопровождается компенсаторным перераспределением нагрузки между клетками, в той или иной мере сохраняющими свой функциональный потенциал, а внутри

КМЦ — между поврежденными и активно функционирующими органеллами. Механическая работа Мф, обмен электролитов, восстановление ультраструктуры КМЦ и другие внутриклеточные процессы осуществляются в условиях недостаточного обеспечения их энергией. Обусловленная этим гиперфункция и ускоренное разрушение митохондрий стимулируют их пролиферацию, основной способ адаптации КМЦ к долговременным изменениям нагрузки (Саркисов Д.С. и др., 1980). Однако непрерывное наращивание суммарной массы митохондрий в условиях пластической недостаточности лишь расширяет группу неполноценных, «гипопластических» органелл с постоянно снижающимся количеством крист, которые, несмотря на гиперфункцию, не могут адекватно обеспечить энергетические потребности клетки.

Вследствие деструктивных изменений, гидратации саркоплазматического матрикса и дискоординации пластических процессов объемная плотность контрактильного аппарата КМЦ уменьшается. Энергетический дефицит, пространственное разобщение и снижение функциональных возможностей всех органелл, участвующих в поддержании электролитного и энергетического гомеостаза клетки — СПР, сарколеммы и митохондрий, нарушают электромеханическое сопряжение и координацию сокращения и расслабления Мф. В результате необходимость компенсаторного перераспределения функциональной нагрузки между рабочими клетками миокарда еще более возрастает.

Устойчивость КМЦ к нарушению транспортно-трофического обеспечения и состава внутритканевой среды, по-видимому, снижается также из-за прямого влияния дислиппротеидемии на качественный состав, физико-химические свойства цитомембран и клеточный метаболизм. Один из важных аспектов негативного кардиотропного влияния атерогенной дислиппротеидемии — ее ингибирующее воздействие на регенераторные процессы в КМЦ, потребность в которых постоянно возрастает.

При увеличении длительности эксперимента до 4 мес перестройка миокарда животных во многом напоминает изменения, происходящие при хронической ИБС. В связи с различной степенью интра- и периваскулярного склероза на уровне терминальных артерий приносящих и отводящих кровь сосудов МГЦР неодинаковая гемоперфузия различных зон кордиона приобретает постоянный патологический характер.

Медленно прогрессирующие, но стойко сохраняющиеся интрамуральные и экстравазальные факторы нарушения МГД, например гиперпластические выступы эндотелиоцитов или явления перваскулярного склероза, стабилизируют патологическую дифференцировку

капилляров по проходимости их просветов, усугубляя неоднородность транспортно-трофических процессов на микрорегиональном уровне. Недостаточность лимфооттока также приобретает устойчивый характер. Сохраняется и снижение проницаемости ГГБ, отек интерстиция и, следовательно, нарушение гемолимфатического равновесия.

Прогрессирование патологических изменений различных структурно-функциональных звеньев СМЦ кордиона приводит к стойкой дезорганизации интермедиарного обмена и развитию диффузного кардиосклероза. Прослойки новообразованной соединительной ткани фрагментируют мышечные фасцикулы-ИЕТ на случайные группы мышечных волокон, нарушая структурно-функциональное единство сократительного миокарда, а также его естественные связи с обслуживающими КМЦ структурами. Характерным проявлением нарушения тканевого гомеостаза становится избыточная гидратация межклеточного матрикса с появлением уже не связанной гелем жидкостной фазы. Свободная жидкость, устремляющаяся к путям оттока из ткани, вымывает и уносит из внутритканевой среды субстраты, необходимые для нормальной трофики миокарда. В результате такого «интерстициального шунтирования» мышечные волокна уже не омываются, как в норме, непосредственно фильтратом из кровеносных микрососудов, а получают необходимые им вещества посредством вторичного обмена между окружающим КМЦ интерстициальным гелем, насыщенным метаболическими шлаками, и ультрамикротоками жидкости, перетекающей в зоны ее реабсорбции из интерстиция.

Глубина перестройки ультраструктуры и метаболизма различных КМЦ, зависящая от уровня транспортно-трофического обеспечения их функции и нагрузки, неодинакова. В одних клетках она умеренна и, по-видимому, способствует их адаптации, в других — приводит к глубоким диспропорциям в распределении органелл внутри клетки. Нарушения цитоархитектоники могут развиваться без существенного изменения размеров клетки либо с ее гипертрофией или атрофией, нередко сочетающейся с явлениями альтерации. Очаги внутриклеточных повреждений, как правило, многочисленные, но небольшие по объему, при сохранении жизнеспособности клеток, по-видимому, перманентно возникают и ликвидируются, лишь иногда прогрессируя и достигая степени необратимости. В этом проявляются различные варианты повреждений КМЦ, которые могут быть квалифицированы как колликвационный или коагуляционный варианты их некроза, явления аутофагии и апоптоза.

Изложенные данные свидетельствуют о прямых кардиотропных свойствах атерогенной дислипидемии. Развитие изменений,

ведущих к истощению адаптационных возможностей КМЦ и ограничивающих их сократительную способность, в значительной степени связано с индуцируемыми хронической гиперхолестеринемией кардиотропными факторами, мишень которых в первую очередь резистивные сосуды, СМЦ и сами сократительные клетки миокарда. При этом наряду с дезорганизацией его трофики и инициацией перестрочных процессов тканевого и клеточного уровня, дислиппротеидемия снижает эффективность пластической функции КМЦ, потребность в которой постоянно возрастает.

Таким образом, этиологическая роль дислиппротеидемии при прогрессирующем течении ИБС заключается в ее модифицирующем влиянии на цитомембраны, способности нарушать транспортно-трофическое и пластическое обеспечение функции сократительного миокарда еще до развития атеросклеротического стенозирования магистральных артерий сердца. Описанные множественные изменения всех компонентов миокарда, прежде всего на уровне фасцикул-ИЕТ, по существу, представляют собой функциональную морфологию ишемической кардиомиопатии как начального этапа ИБС.

Глава 4

Функциональная морфология миокарда при моделировании коронарной недостаточности

Основная задача исследований, включенных в эту главу, — анализ воздействия острой, транзиторной и рецидивирующей коронарной недостаточности на СМЦ, интерстиций и сократительный миокард независимо от других патогенетических факторов, определяющих развитие ИБС. Морфофункциональная перестройка различных структурно-функциональных компонентов миокарда как единого патогенетически взаимосвязанного процесса исследована недостаточно ни при острой, ни при хронической ишемии, так же как и особенности нарушений, наслаивающихся при каждом последующем «коронарном кризе» на изменения, обусловленные хроническим течением заболевания.

Эксперименты поставлены под ЭКГ-контролем на кроликах весом 2,5–3,5 кг, получавших внутривенно вазопрессин в дозе 0,2 ед/кг однократно и на протяжении 30 сут. Основной точкой реализации ангиоспастического эффекта препарата, провоцирующего коронарную недостаточность, являются мелкие межфасцикулярные артерии миокарда и его резистивные сосуды (Фролькис В.В. и др., 1983). При моделировании рецидивирующей коронарной недостаточности в день взятия материала ишемию мио-

карда не провоцировали. Морфологические исследования проведены с использованием тех же методик, что и в главе 3, посвященной ГХЕ.

4.1. ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ МИОКАРДА ПРИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ

Интрамуральная сосудистая система сердца реагирует на однократное введение вазопрессина как единый структурно-функциональный комплекс. Несмотря на сравнительно поверхностный и скоропреходящий характер индуцируемой ишемии, обусловленные ею изменения обнаруживаются во всех элементах СМЦ и интрамуральных артериях миокарда.

Резистивные сосуды миокарда подвергаются вазоконстрикции или резкой дилатации. При их спазме набухшие ГМК частично перекрывают друг друга, а эндотелиоциты располагаются частоколом, выбухая в просвет. В зияющих сосудах клетки эндотелия неодинаковой толщины, цитоплазматический матрикс большинства из них просветлен, в мембранах органелл иногда возникают повреждения, в ядрах наблюдается маргинация и конденсация хроматина в виде грубых глыбок. Изменения в эндотелиоцитах более выражены, чем в ГМК. Независимо от тонуса сосудистой стенки многие межэндотелиальные щели расширены, а в интимае и между клеточными элементами скапливается отечная жидкость (рис. 4.1).



Рис. 4.1. Экспериментальная ОКН: деформация стенки артериолы с сужением ее просвета (ув. 8000)

В МГЦР отмечается неравномерность кровенаполнения микрососудов, обусловленная интра- и экстравазальными факторами, среди которых иногда, при резко выраженной дискинезии КМЦ, наблюдается компрессия артериол и даже терминальных артерий. В просветах микрососудов, помимо плазмы и взвешенных в ней форменных элементов крови, обнаруживаются агрегаты из эритроцитов и тромбоцитов, белковые коагуляты, различные мембранные структуры, что указывает на прерывистость нутритивного кровотока (рис. 4.2, 4.3).



Рис. 4.2. Агрегация и адгезия эритроцитов к эндотелиоцитам дистального сегмента кровеносного капилляра миокарда (ув. 7000)



Рис. 4.3. Преципитат фибрина в просвете кровеносного капилляра миокарда при ОКН (ув. 12 000)

Агрегация и агглютинация форменных элементов крови, их адгезия к эндотелию в трофическом и отводящем кровь отделах МГЦР приводят к обтурации 8% микрососудов (табл. 4.1). Экстравазальная компрессия капилляров из-за развивающегося отека интерстиция и сдавливания их отечными или пересокращенными КМЦ выключает из кровотока еще соответственно 6 и 5,5% капилляров (рис. 4.4).

Таблица 4.1. Количественные показатели проходимости просветов кровеносных капилляров миокарда при экспериментальной острой коронарной недостаточности, %

Закрытые капилляры									Плазматические капилляры		Открытые
Эксперимент	Резервные	Интравазальные нарушения			Интрамуральные нарушения		Экстравазальная компрессия		Обычные	Патологические изменения	
	3,03±0,31	Агрегация форменных элементов крови		Адгезия форменных элементов крови к эндотелию 2,03±0,34	Отек эндотелия 12,12±2,36	Гиперпластические нарушения —	Отек и склероз интерстиция 6,06±0,74	Повреждения КМЦ 5,57±0,66			
		Э	Т						Э+Т	12,12±2,36	
		4,55±0,5	1,0±0,34	0,5±0,1							
		8,08±0,56									
34,86±0,92*								9,11±1,2*	56,03±1,91*		
Контроль				14,61±1,11				19,09±1,04	66,77±1,21		

Примечания: Э — эритроциты, Т — тромбоциты, * — показатель достоверно отличается от контроля.

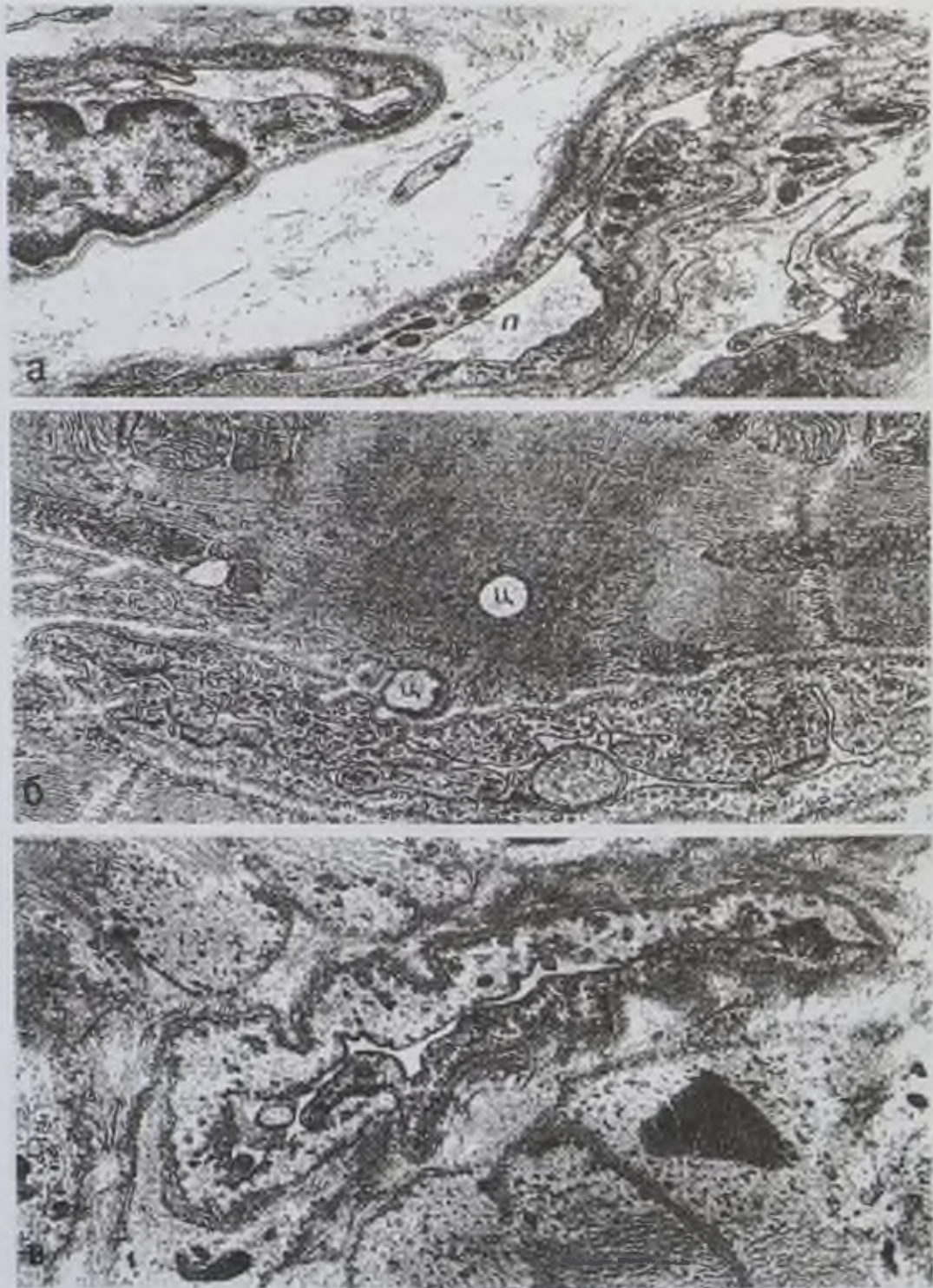


Рис. 4.4. Экстравазальная компрессия кровеносных капилляров: а — при перикапиллярном отеке; б — пересокращенными КМЦ, в — отечными КМЦ (П — просвет капилляра; Ц — цистерна СПР; ув. 7000)

Частой причиной нарушения нутритивного кровотока бывает также деформация эндотелиоцитов вследствие их парциального или тотального отека, с набуханием ядер, образованием крупных полиморфных микроворсин, маргинальных складок и выступов, выдающихся в просвет (рис. 4.5). При этом постоянно изменяется объем эндотелиоцитов в устьях капилляров. Нередко здесь же обнаруживаются гигантские ворсиноподобные экструзии, которые, отекая, суживают просвет

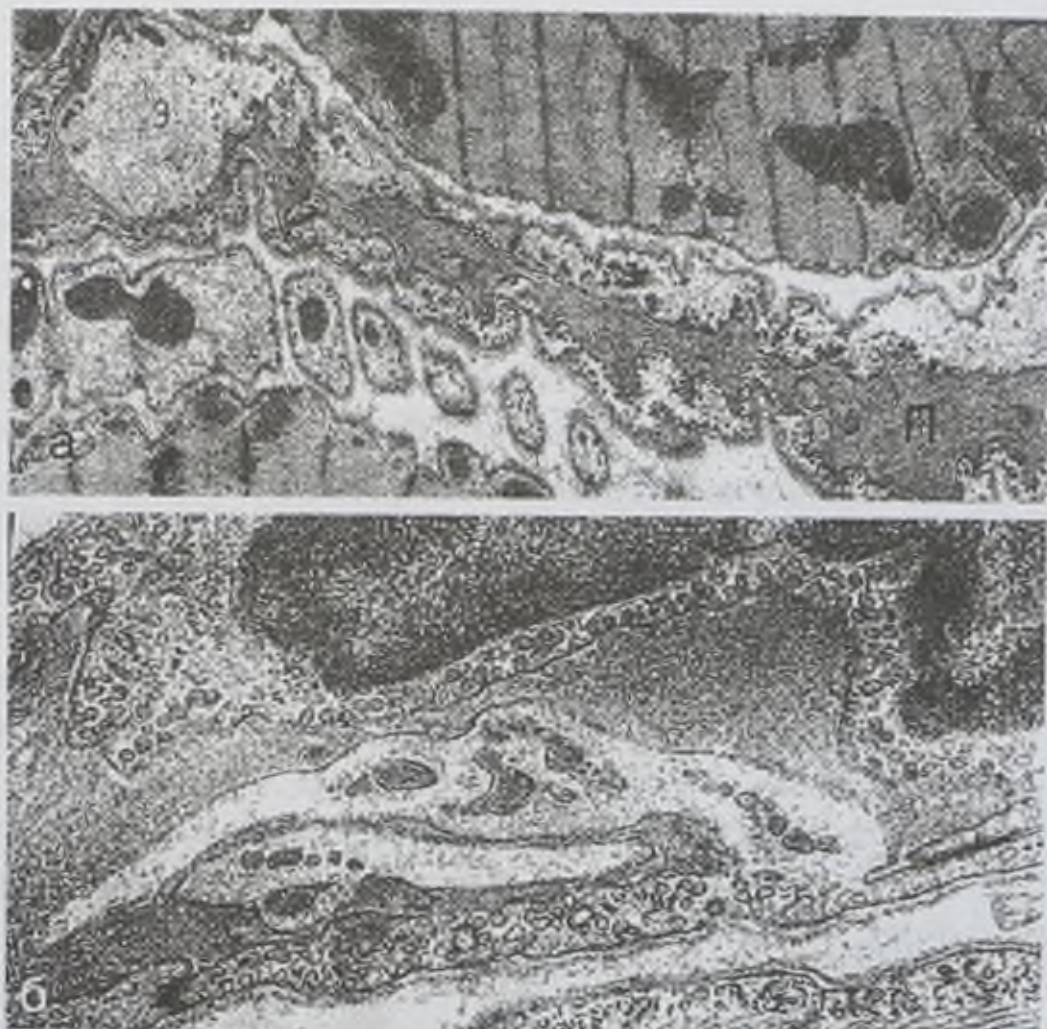


Рис. 4.5. Деформация эндотелиоцитов, ограничивающая капиллярный кровоток: а — отек эндотелиальных клеток (ув. 4000); б — клапаноподобные цитоплазматические экстрезии (ув. 6500)

микрососуда, превращаясь из микроклапанов, предупреждающих ретроградный кровоток, в дополнительное препятствие для форменных элементов крови.

В результате сочетания указанных интра-, экстравазальных и интрамуральных факторов количество резервных капилляров уменьшается с 14,6% в контроле до 3%. При этом количество закрытых капилляров возрастает в 2,5 раза, открытых — снижается на 10%, а плазматических — в 2 раза, причем ограничение проходимости более половины микрососудов, составляющих функциональную подгруппу, имеет патологический характер (см. табл. 4.1).

Контуры просветов капилляров определяются их функциональным состоянием. В интенсивно перфузируемых открытых микрососудах с напряженной стенкой они расправлены, тогда как в плазматических капиллярах с более низким гидродинамическим давлением на внутренней поверхности эндотелиоцитов часто встречаются резко увеличенные складки и микроворсины, появляются истончения либо цитоплаз-

матические выступы, содержащие МПВ, цитогранулы, фибриллярные структуры.

Несмотря на усиливающуюся дифференцировку эндотелиоцитов по электроннооптической плотности, среди них по-прежнему преобладают «серые» и умеренно просветленные клетки с признаками активирования микропиноцитоза. В них отмечается частая изрезанность плазмолеммы формирующимися и опорожняющимися МПВ при обильной везикуляции цитоплазмы, высокая активность АТФ-азы и оксидоредуктаз на плазматической мембране, в значительной части МПВ и в митохондриях. В таких эндотелиоцитах заметно возрастает концентрация полисом, появляются небольшие группы умеренно набухших митохондрий с умеренно просветленным матриксом и полностью расправленными кристами, тубулы гладкой и шероховатой ЭПС неравномерно расширены, часто в перикарионе и периферических отделах клетки встречаются первичные, а иногда вторичные лизосомы.

При набухании эндотелиоцита и чрезмерном просветлении его цитоплазмы общее количество МПВ в ней уменьшается, их распределение становится особенно неравномерным. Большинство везикул связано с какой-либо поверхностью клетки или взвешено в цитоплазматическом матриксе, размеры МПВ варьируют в пределах 25–100 нм. При цитохимических тестах на АТФ-азу и оксидоредуктазы они маркируются неодинаково. Часть везикул практически не содержит специфического осадка, в других он присутствует в следовых количествах, мембрана третьих резко контрастируется. Активность энзимов минимальна в цитоплазматических скоплениях МПВ (рис. 4.6).

Каталитическая способность ферментов, расположенных на цитолемме и ее производных, резко снижается по мере накопления в клетке деструктивных изменений. При этом набухание митохондрий становится чрезмерным, их кристы фрагментируются и гомогенизируются, в наружной мембране органелл появляются дефекты, в мембранах неравномерно расширенных канальцев ЭПС возникают мелкие изменения конфигурации, а концентрация цитогранул резко снижается.

Прогрессирующий отек приводит к уменьшению везикуляции просветленной цитоплазмы, набуханию клетки с напряжением плазматической мембраны вплоть до ее разрыва и реканализации обтурированного микрососуда. Иногда просветление цитоплазмы эндотелиоцитов возникает как следствие микроклазматоза, истощающего клетку. Стенка капилляра при этом неравномерно истончается.

Повышение электроннооптической плотности цитоплазмы эндотелиоцитов встречается значительно реже их просветления. При этом

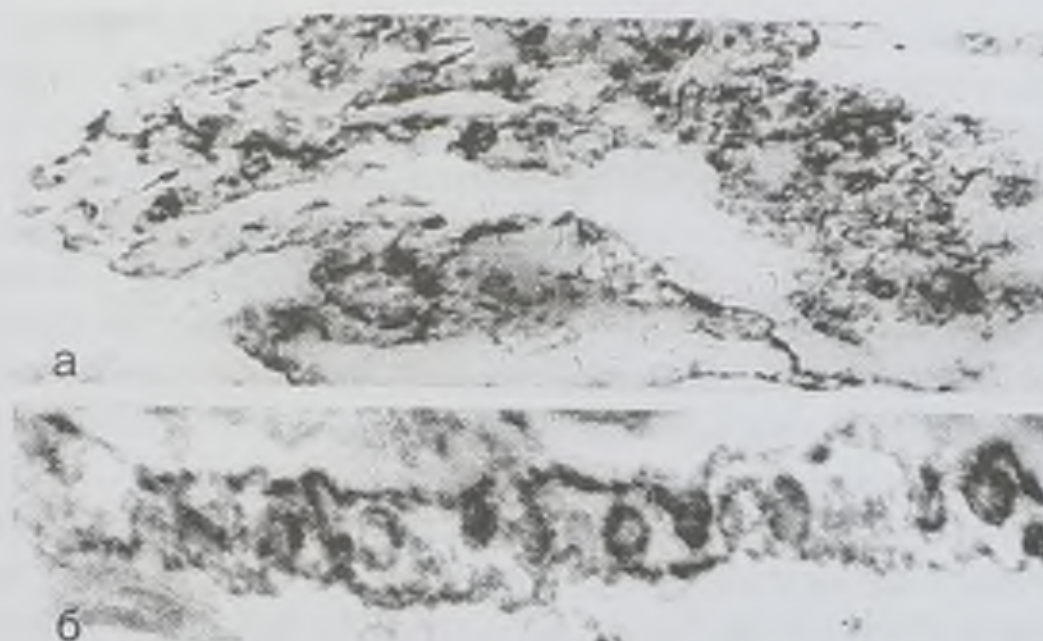


Рис. 4.6. Колебания каталитической способности энзимов, ассоциированных с мембраной микропиноцитозной везикулы: а — МДГ (ув. 16 000); б — АТФ-аза (ув. 40 000)

концентрирование МПВ при явлениях дегидратации цитоплазмы эндотелиоцитов не всегда сочетается с их активным взаимодействием с плазмолеммой. В отдельных случаях пикнотическая перестройка «темных» клеток завершается их деструкцией и десквамацией.

Количественный анализ показателей проницаемости стенок капилляров в сравнении с контролем указывает на некоторое изменение соотношений между обеспечивающими ее процессами (табл. 4.2).

Таблица 4.2. Количественные показатели проницаемости кровеносных капилляров миокарда при транзиторной и рецидивирующей коронарной недостаточности, %

Элементы ультраструктуры капиллярной стенки		Контроль	Острая коронарная недостаточность	Рецидивирующая коронарная недостаточность	
Эндотелиоциты	Объемная плотность МПВ	22,18±0,88	24,8±2,33	22,8±1,81	
	Проподимость межэндотелиальных стыков	Без изменений	79	61	30
		Повышена	23	28	30
		Понижена	8	11	40
	Фенестры	—	—	35	
	Диафрагмированные каналы из МПВ	94	41	104	
	Свободные трансэндотелиальные каналы из МПВ	8	3	13	
Локусы утечки	—	4	2		
Базальная мембрана	Без изменений	76	52	30	
	Уплотнение	12	18	50	
	Рарификация	12	30	20	

Примечания: проходимость межэндотелиальных щелей — расчет произведен на общее число обнаруженных межэндотелиальных стыков; нижеследующие показатели пересчитывались на 100 капилляров. МПВ — микропиноцитозная везикула.

Агрегационная способность везикул несколько снижена, что по сравнению с контролем более чем в 2 раза ограничивает формирование мультивезикулярных фигур, диафрагмированных и свободных трансэндотелиальных канальцев из МПВ. Средняя объемная плотность МПВ в эндотелии капилляров достоверно не отличается от таковой у интактных животных. Тенденция к ее повышению с учетом таких признаков снижения активности микропиноцитоза, как неравномерное распределение везикул в цитоплазме, их асимметричное расположение вдоль одного из листков плазматической мембраны при слабом взаимодействии с ней, свидетельствует о пассивном накоплении МПВ в клетке.

Проницаемость 28% межклеточных стыков повышена: осмиофильный материал пятен облитерации оказывается размытым, и межклеточная щель прослеживается на всем протяжении. Расширение межэндотелиальной щели не приводит к разрушению выполняющего ее гликопротеидного фильтра, в связи с чем локусы утечки встречаются довольно редко (рис. 4.7).

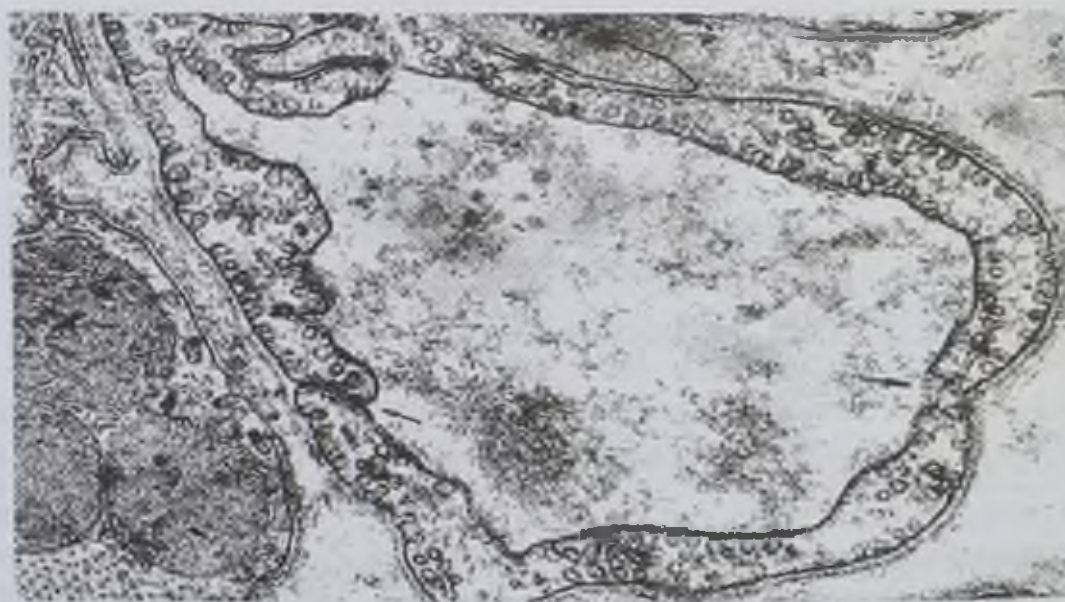


Рис. 4.7. Нарушение проницаемости капиллярной стенки при ОКН: неравномерное асимметричное распределение микропиноцитозных везикул, гиперосмиофилия пятен облитерации в межэндотелиальных стыках, образование локуса утечки (стрелки) (ув. 18 000)

Изменения базальной мембраны кровеносных капилляров, питающих КМЦ, имеют неодинаковый характер. В 30% наблюдений она подвергается гомогенизации и разрыхлению с ослаблением осмиофильных свойств, в 18% — уплотнению, однако связывание ферризоля и, соответственно, концентрация некомпенсированных отрицательных зарядов структурированных в нем ГАГ и сиаловых кислот в обоих случаях заметно ограничены (см. табл. 4.2) Таким образом, полученные

нами данные свидетельствуют о повышении ультрафильтрации по межэндотелиальным щелям, снижении барьерных свойств базальной мембраны, угнетении интенсивности микропиноцитоза и всех других связанных с ним форм трансэндотелиального переноса веществ.

Отводящие кровь сегменты МГЦР расширены, стенки посткапилляров и зияющих венулярных синусов резко истончены. Иногда периваскулярный отек сообщает ей складчатость (рис. 4.8). Деструктивные изменения эндотелиального слоя в капиллярном сегменте становятся более выраженными. Здесь чаще, чем в проксимальных сегментах МГЦР, отмечаются лабильзация межэндотелиальных стыков и признаки активирования лизосом. Дилатация венозного отдела МГЦР нередко сочетается с агрегацией форменных элементов крови и стазом эритроцитов.



Рис. 4.8. Усложнение контуров стенки венулярного синуса при периваскулярном отеке (ув. 4000)

Лимфатическое русло сердца также подвергается существенным изменениям. Обусловленное ОКН повышение пассивной проницаемости стенок элементов МГЦР вызывает компенсаторное усиление лимфотока и дилатацию всех отделов интраорганной лимфатической сети. Сегментарное строение субэпикардальной лимфатической сети усиливается резко выраженными перетяжками в области клапанов в отводящих лимфу сосудах, в местах слияния лимфатических капилляров формируются широкие полигональные лакуны. Просветы интрамуральных лимфатических микрососудов заполнены прозрачной жидкостью, в которой иногда присутствуют неидентифицируемые мембранные комплексы, стенки расправлены, иногда истончены, по-видимому, вследствие повышения интравазального давления. Многие стыки эндотелиоцитов широко раскрыты, якорные филаменты корней

ЛРС напряжены. В зонах выраженного периваскулярного отека контуры просветов тонкостенных микрососудов усложнены, а их просветы деформированы (рис. 4.9).



Рис. 4.9. Дилатация просвета и истончение эндотелиоцитов интрамурального лимфатического капилляра миокарда резорбированной интерстициальной жидкостью (ув. 7000)

Глубина изменений **интерстиция** миокарда определяется прежде всего степенью его гидратации. Отек, неравномерно расширяя околососудистые пространства и межклеточные щели, способствует продвижению жидкости к дренирующим интерстиций лимфатическим и венозным микрососудам. Перемещение отечной жидкости, содержащей продукты нарушенного метаболизма КМЦ и их деструкции в интерстиции, между разрозненными волокнистыми элементами, облегчается при разрушении мелкочаеистой ферризол-позитивной инфраструктуры основного аморфного вещества в расширенных перикапиллярных зонах (рис. 4.10).

На ишемию миокарда активно реагируют структуры интракардиального **нервного аппарата**. Терминали доминирующей в миокарде желудочков симпатической нервной системы подвергаются мозаичным



Рис. 4.10. Отек интерстиция миокарда левого желудочка с деструкцией ферризол-позитивных структур основного аморфного вещества при транзиторной ишемии миокарда (ув. 45 000)

изменениям от весьма умеренной дезвезикуляции до полного опустошения с просветлением цитоплазмы, появления микродефектов цитолеммы, а в отдельных случаях — до ее разрывов с выходом внутриклеточного содержимого в интерстиций (рис. 4.11).



Рис. 4.11. Интрамиокардиальное нервное окончание с явлениями дезвезикуляции, диссоциации гликокаликса и повреждениями плазмолеммы (ув. 15 000)

Сократительный миокард. При исследовании гистотопограмм сердца, окрашенных гематоксилином и эозином, пикрофуксином, азаном по Гейденгайну, на фоне неравномерного отека интерстиция в КМЦ отмечаются явления зернистой дистрофии, перинуклеарный отек, стертость продольной и поперечной исчерченности. Окрашивание парафиновых срезов по методике Ли или железным гематоксилином позволяет выявить диссеминированные фокусы альтерации отдельных сократительных клеток миокарда либо их небольших групп, расположенных преимущественно субэндокардиально в стенке левого желудочка. В поляризованном свете обнаруживаются микроочаги резкого усиления или ослабления анизотропии КМЦ такой же локализации (рис. 4.12).

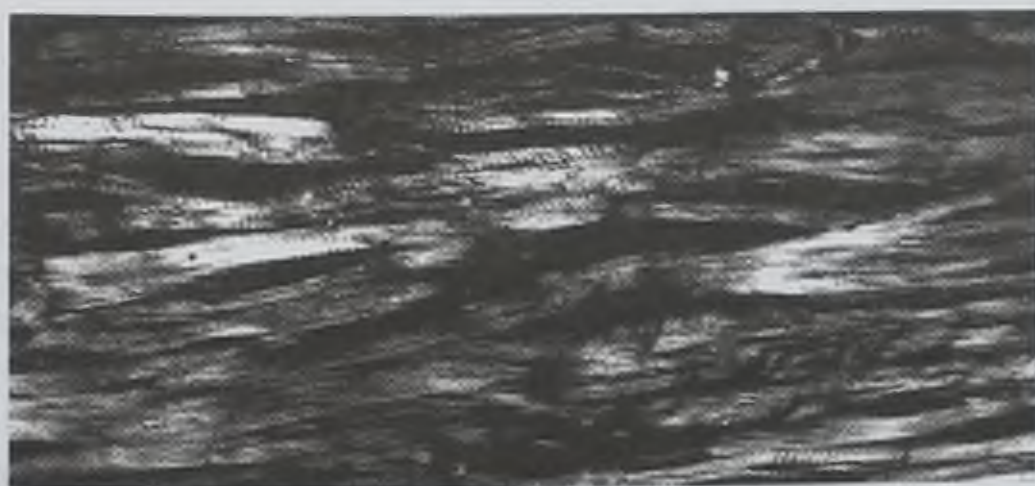


Рис. 4.12. Разнонаправленные изменения двулучепреломляющей способности КМЦ в поляризованном свете при транзиторной ишемии миокарда (ув. 240)

При электронномикроскопическом исследовании обнаруживаются изменения обоих компонентов сарколеммы большинства КМЦ. В базальной мембране клеток отмечается перераспределение свободных анионных групп ГАГ, реагирующих с ферризоле. Ее умеренная рарификация сопровождается увеличением электронноплотных отложений ферризоля, маркирующих некомпенсированные отрицательные заряды ГАГ и сиаловых кислот, тогда как при уплотнении базальной мембраны интенсивность реакции заметно снижается (рис. 4.13). Ca^{2+} -связывающий потенциал базальной мембраны в целом коррелирует с концентрацией свободных анионных групп, колебания которой существенно влияют на конформационное состояние и проницаемость базальной мембраны КМЦ, ее функцию в качестве основного внеклеточного депо Ca^{2+} и способность контролировать транспортные процессы в сарколемме.

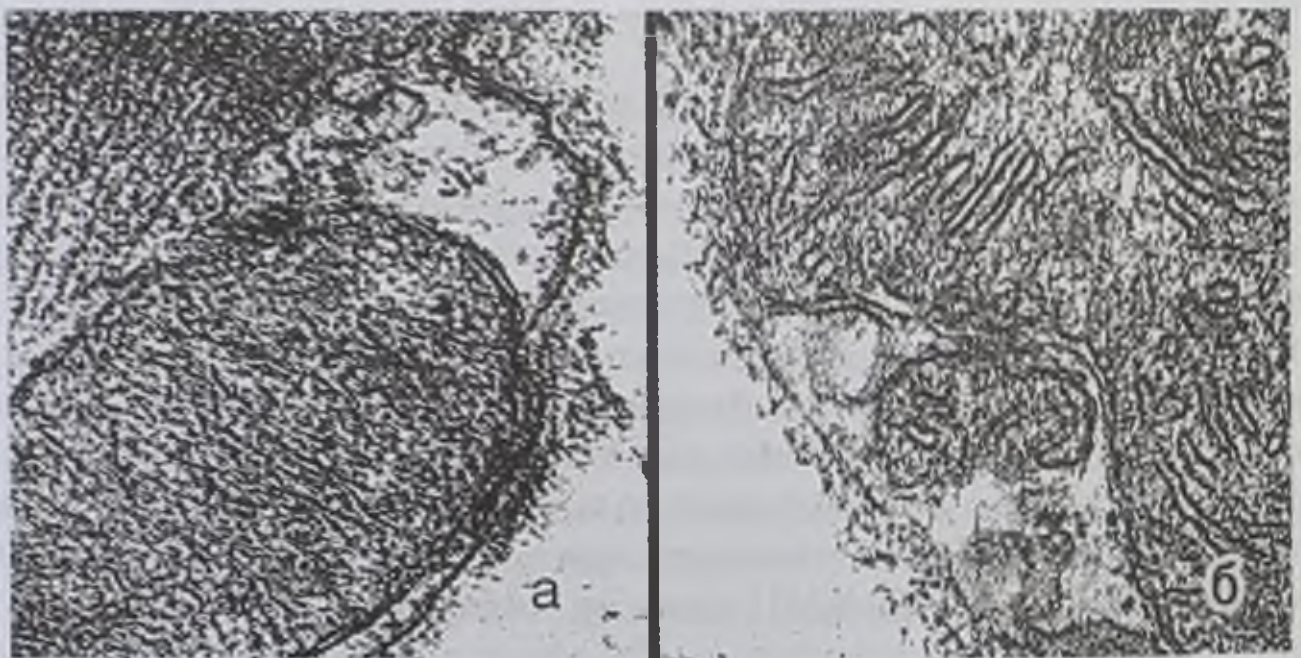


Рис. 4.13. Перераспределение некомпенсированных отрицательных зарядов в гликокаликсе венстрикулярных КМЦ: а — эксперимент; б — контроль (тест с ферризоле; ув. 45 000)

Следует, однако, отметить, что даже полное рассеивание вещества базальной мембраны либо ее уплотнение и гомогенизация с утратой способности связывать ферризол наблюдались не только при выраженных альтеративных изменениях КМЦ, когда сарколемма становится проницаемой для таннина или коллоидного лантана, но и при еще обратимых сдвигах. Плазмолемма КМЦ отличается более высокой структурной стабильностью, сохраняя четкость контуров в подавляющем большинстве клеток. При этом изменения Ca^{2+} -связывающего потенциала плазмолеммы опережают нарушения ее ультраструктуры.

В отличие от контроля, связывание лабильного кальция плазмолеммой нередко приобретает прерывистый характер вследствие чередования зон гипо- и гиперконтрастирования (рис. 4.14).

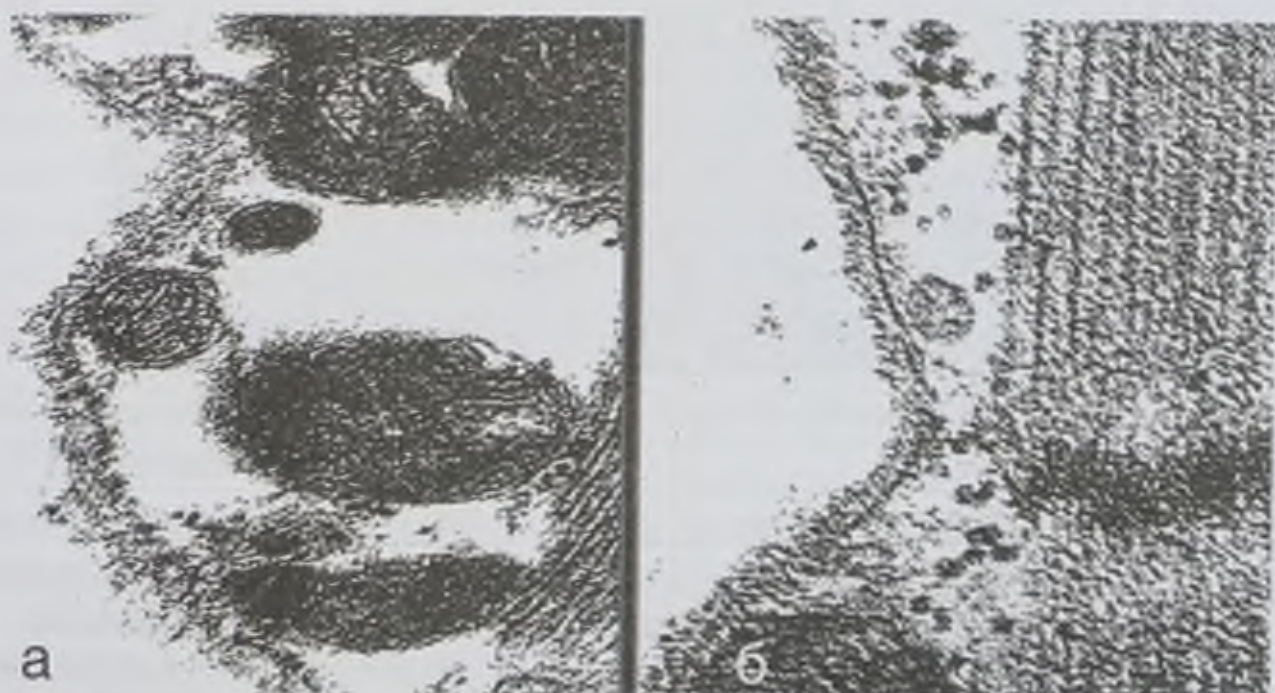


Рис. 4.14. Изменения маркирования сарколеммы КМЦ при ОКН (тест на Ca^{2+} с НГА): а — эксперимент; б — контроль (ув. 40 000)

В целом ее Ca^{2+} -кумуляционная способность несколько снижается. Однако даже при выраженных колебаниях кальциевого гомеостаза КМЦ в любой фазе их морфофункциональной перестройки на плазматической мембране неизменно обнаруживалось некоторое количество катиона, свидетельствуя не только о снижении сродства сарколеммы к Ca^{2+} , но и о сдвиге соотношения между его труднообмениваемой и лабильной фракциями. При этом модификация Ca^{2+} -связывающей способности сарколеммы предшествует нарушениям ее барьерно-транспортной функции, на что указывает поступление таннина или коллоидного лантана в саркоплазму при появлении микродефектов в плазматической мембране клетки.

Описанным изменениям нередко сопутствовало просветление саркоплазмы, обусловленное ее гидратацией, отражающей отклонения в водно-электролитном гомеостазе внутриклеточной среды. Отек, развивающийся вследствие нарушения электролитного гомеостаза КМЦ и барьерно-транспортных свойств сарколеммы, сопровождается деструкцией элементов цитоскелета на уровне Z-линий и ее отслойкой, что еще больше нарушает Ca^{2+} -связывающие свойства клеточной оболочки и способствует появлению в ней микродефектов. Изменения стенок Т-тубул не отличаются от наблюдающихся в сарколемме свободной

поверхности клетки. Вследствие неравномерной дилатации объемная плотность элементов Т-системы возрастает почти в 2 раза (табл. 4.3).

Таблица 4.3. Объемная плотность и объемные соотношения органелл кардиомиоцита при транзиторной ишемии миокарда, %

Параметры	Контроль	Эксперимент
Vv_M	26,23±0,65	30,23±0,75*
$Vv_{Mф}$	51,98±0,69	48,24±0,30*
$Vv_{СПР}$	2,27±0,09	2,12±0,12
Vv_T	1,73±0,11	3,34±0,18*
Vv_l	0,21±0,06	0,24±0,07
$Vv_M / Vv_{Mф}$	0,45±0,03	0,63±0,08*
$Vv_{СПР} / Vv_{Mф}$	0,05±0,01	0,04±0,003
Vv_T / Vv	0,03±0,003	0,07±0,15*
Кф	2,27±0,29	0,66±0,11*

Примечания: * — достоверное отличие показателя от контроля; Vv — объемная плотность; М — митохондрии; Мф — миофибриллы; СПР — саркоплазматический ретикулум; Т — Т-система; Кф — креатинфосфат (мкмоль креатина на 1 г ткани); л — лизосомы.

Реакция КМЦ на ишемию наряду с дисфункцией контрактильного аппарата включает изменения энергетического и электролитного обмена. Гистохимически отмечается общее снижение гликогенового резерва КМЦ, грубоглыбчатое распределение отложений гликогена либо полное их отсутствие в поврежденных КМЦ. На срезах, обработанных амилазой, встречаются очажки резистентной к ней PAS-реакции. При электронной микроскопии этому соответствует резкое уменьшение в саркоплазме гранул лабильного β -гликогена. Под сарколеммой либо рядом с митохондриями появляются скопления относительно инертных гликоген-протеиновых комплексов — гликосом (рис. 4.15).

Активация гликолиза в КМЦ сочетается с изменениями активности окислительно-восстановительных ферментов. Морфологическими признаками ее снижения был переход осадения формазана при гистохимическом тесте с нитро-СТ на активность окислительно-восстановительных ферментов от линейной формы к гранулярной с последующим нарушением цепевидного распределения осадка и уменьшением его общего количества (рис. 4.16, см. цветную вклейку).

В отдельных КМЦ полиморфизм маркерных гранул, их беспорядочное размещение без ориентации на естественную исчерченность клетки, образование грубых глыбок диформазана и их конгломератов и, наконец, резкое уменьшение суммарного количества осадка соответствуют далеко зашедшим структурно-метаболическим изменениям. Как и другие при-



Рис. 4.15. Скопление агрегатов гликосом под сарколеммой и возле митохондрий с явлениями лизиса крист (ув. 18 000)

знаки повреждений сократительного миокарда, подробные нарушения имели диссеминированный, мелкоочаговый характер.

Исследование активности окислительно-восстановительных ферментов свидетельствует о возрастающей, по сравнению с контролем, гетерогенности его рабочих клеток, что, по-видимому, обусловлено функциональной поляризацией КМЦ с соответствующим контрактильной активности уровнем энергетического метаболизма, а также повреждениями некоторых из них. Каталитическая способность ферментов изменяется неоднозначно. СДГ более резистентна к ишемии миокарда, чем МДГ и ЦХО. Активность НАД-диафоразы проявляет тенденцию к очаговому повышению, что у ЛДГ приобретает еще более отчетливый характер, в совокупности с уменьшением запасов гликогена свидетельствуя об усилении гликолиза. Угнетение ЦХО при достаточно высоком уровне активности НАД-диафоразы может расцениваться как показатель накопления восстановленной формы НАД, вследствие более выраженного ингибирования терминального участка окислительно-восстановительной цепи.

При исследовании ультраструктуры КМЦ реакция митохондриального аппарата в целом соответствует результатам гистоэнзимохимических тестов. Во многих клетках митохондрии группируются вокруг ядра, между Мф, под сарколеммой вследствие их вытеснения из зон пересокращения Мф. Несмотря на кратковременное воздействие, активация пролиферативных процессов обуславливает отчетливую тенденцию к повышению объемной плотности митохондрий.

В пространственных взаимоотношениях органелл отмечается увеличение числа прямых межмитохондриальных контактов. В зависимости от выраженности этой адаптационной реакции взаиморасположение митохондрий может соответствовать нескольким его вариантам: преиму-

щественно ассоциативному, который характерен для малоизмененных КМЦ, дискретному, при их повреждениях, и комбинированному, наиболее очевидному в клетках с поверхностными, обратимыми изменениями.

Результаты электронномикроскопических исследований позволяют предположить, что выявляемая на светооптическом уровне при использовании гистохимических тестов морфофункциональная поляризация КМЦ находит отражение в унификации конформационного состояния их митохондрий на значительной территории клетки. Как известно, компенсаторная гиперфункция КМЦ неизбежно сменяется восстановительным периодом со снижением интенсивности метаболических процессов в их митохондриях. Вследствие этого большинство органелл находится в конденсированном либо в ортодоксальном состоянии — в зависимости от функциональной фазы клетки, при небольшой доле переходных форм (рис. 4.17).

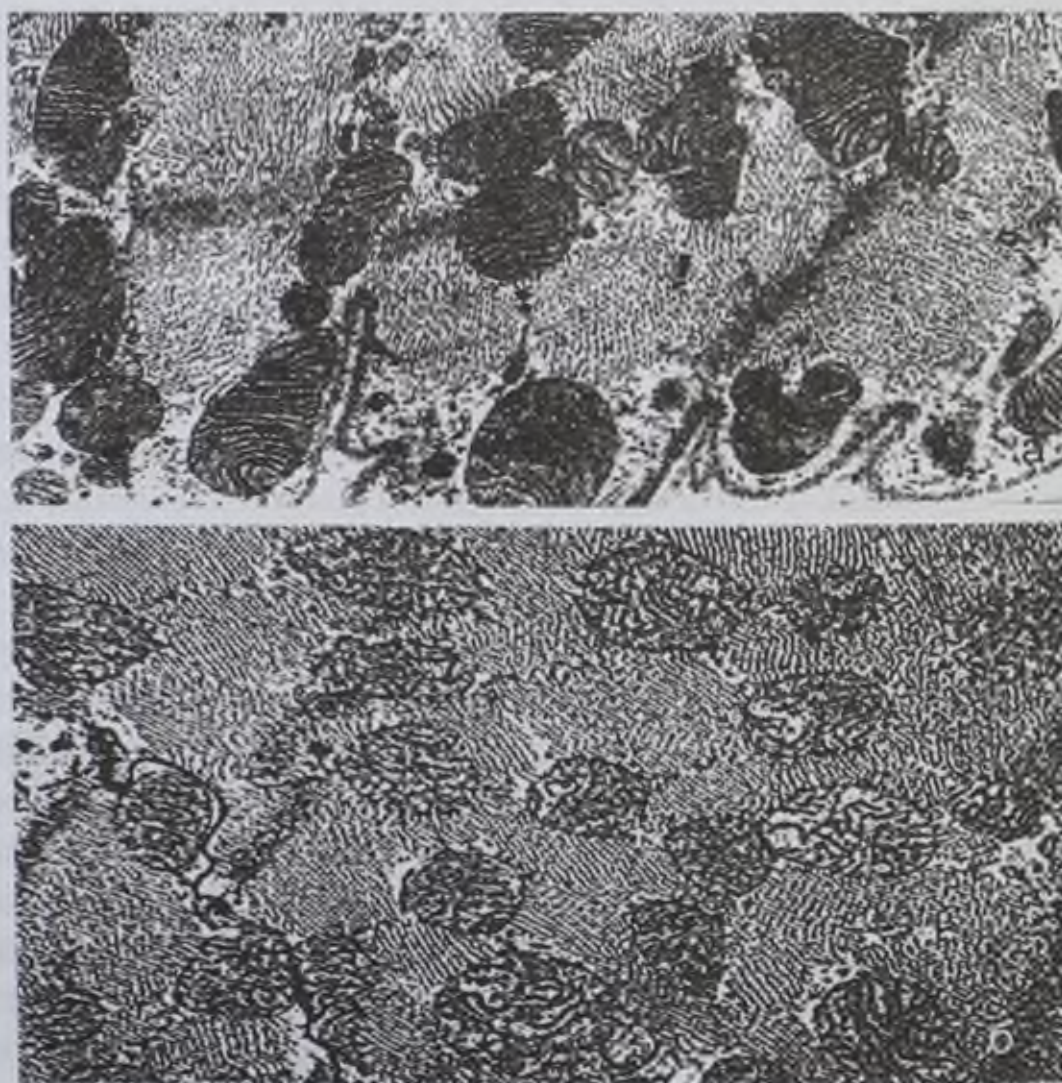


Рис. 4.17. Изменения конформационного состояния митохондрий КМЦ при транзитной ишемии: а — адаптационная унификация органелл в конденсированном состоянии; б — морфофункциональная гетерогенность митохондрий на фоне отека матрикса, фрагментации и очаговой гомогенизации крист (ув. 5000)

При повреждениях КМЦ неадекватность пластических процессов объема функции, выполняемой ими в условиях коронарной недостаточности, обуславливает прогрессирующие альтеративные изменения подвергающихся ускоренному износу органелл, морфофункциональная гетерогенность которых приобретает патологический характер. В отличие от контроля в основе их полиморфизма лежит уже не естественное чередование различных конформационных состояний, отражающее колебания функциональной активности, а описанные выше деструктивные изменения. В результате в каждом таком КМЦ наряду с морфологически малоизмененными митохондриями встречаются как умеренно, так и необратимо поврежденные органеллы. При этом, по видимому, в зависимости от исходного состояния, наблюдается прогрессирующее просветление либо уплотнение их матрикса.

В малоизмененных, активно работающих КМЦ наблюдается умеренное набухание митохондрий с расправлением, ветвлением и анастомозированием их крист. Переход в конденсированное состояние сопровождается повышением электроннооптической плотности матрикса и уменьшением межкристных промежутков. В КМЦ со значительными деструктивными изменениями из органелл исчезают электронноплотные гранулы, происходит пятнистое просветление матрикса, фрагментация и лизис крист, в наружной мембране образуются дефекты, а содержимое вымывается в саркоплазму. В некоторых поврежденных клетках митохондрии содержат крупные плотные включения.

При электронногистохимических тестах на оксидоредуктазы в большинстве КМЦ конформационная монотонность митохондрий соответствует однотипному характеру их маркирования феррицианидом меди. Тем не менее даже в ортодоксальном состоянии несколько набухшие органеллы, как правило, содержат специфический осадок в умеренном количестве, уменьшающемся при их «конденсировании». Однако, несмотря на относительно невысокую активность энзимов в каждой отдельной митохондрии ишемизированных КМЦ, основная масса этих органелл вследствие феномена унификации их конформационного состояния обеспечивает значительную суммарную интенсивность окислительно-восстановительных процессов (рис. 4.18).

Вместе с тем полученные данные свидетельствуют о том, что грань, разделяющая относительно однородные органеллы на еще находящиеся в рамках естественного чередования фаз функциональной активности и восстановления и уже вовлеченные в процесс прогрессирующей дезинтеграции, достаточно условна и далеко не всегда может быть достоверно определена при обычном ультраструктурном анализе. По мере нако-

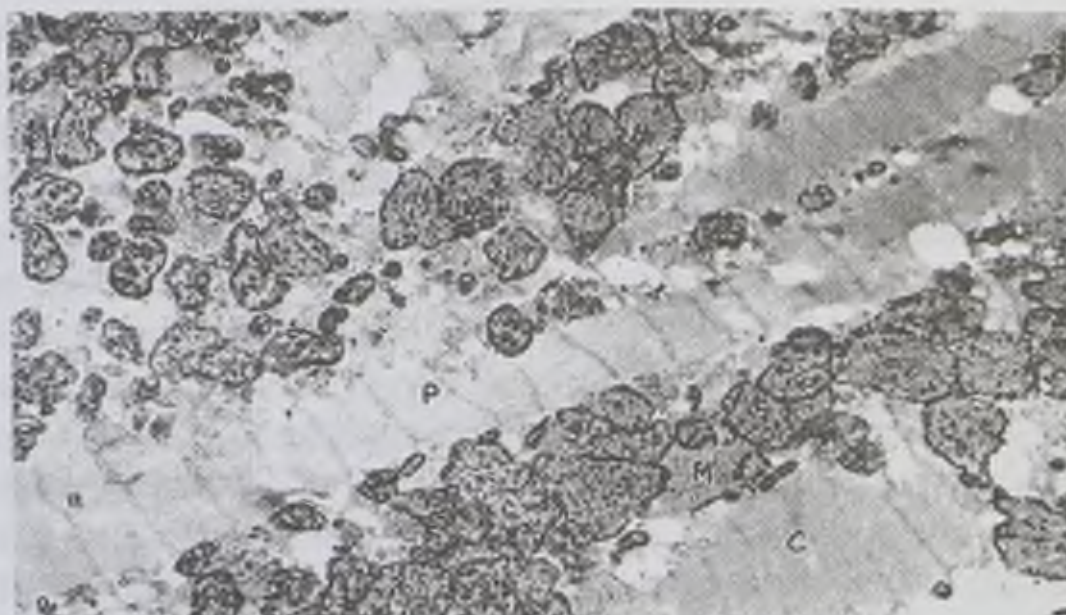


Рис. 4.18. Метаболическая «монотонность» основной массы митохондрий кардиомиоцита при электронногистохимическом тестировании активности СДГ на фоне умеренно выраженных дискинетических явлений при транзиторной ишемии миокарда (ув. 5000)

пления деструктивных изменений обычное распределение продуктов цитохимических реакций в митохондриях нарушается, а их отложения приобретают вид грубых глыбок, лишь условно связанных с разрушающимися мембранами (рис. 4.19а). В значительно поврежденных КМЦ преобладают малоактивные или атипично маркированные органеллы. Иногда они обнаруживаются и в клетках с еще относительно мало измененной цитоструктурой, предшествуя более глубоким сдвигам.

Выше отмечалось, что одним из характерных мест для очаговых скоплений гранул гликогена были не только поврежденные, но и относительно малоизмененные митохондрии. Электронногистохимические данные позволяют предположить, что это лишь внешне интактные органеллы, которые, еще сохраняя «мембранный каркас», уже утрачивают энзиматическую активность (рис. 4.19б).

Изменения энергетического метаболизма митохондрий коррелируют с их Ca^{2+} -связывающей способностью. Как и активность окислительно-восстановительных энзимов, способность к кумулированию Ca^{2+} митохондриями в большинстве КМЦ с обратимыми изменениями становится более равномерной, чем в контроле, компенсаторно увеличивая депонирование катиона. Следует отметить, что повышение Ca^{2+} -связывающей способности более характерно для конденсированных органелл. Напротив, повреждения КМЦ сопровождаются отеком и резкими колебаниями способности митохондрий к связыванию Ca^{2+} . При этом наряду с перегрузкой одних органелл в других концентрация кати-

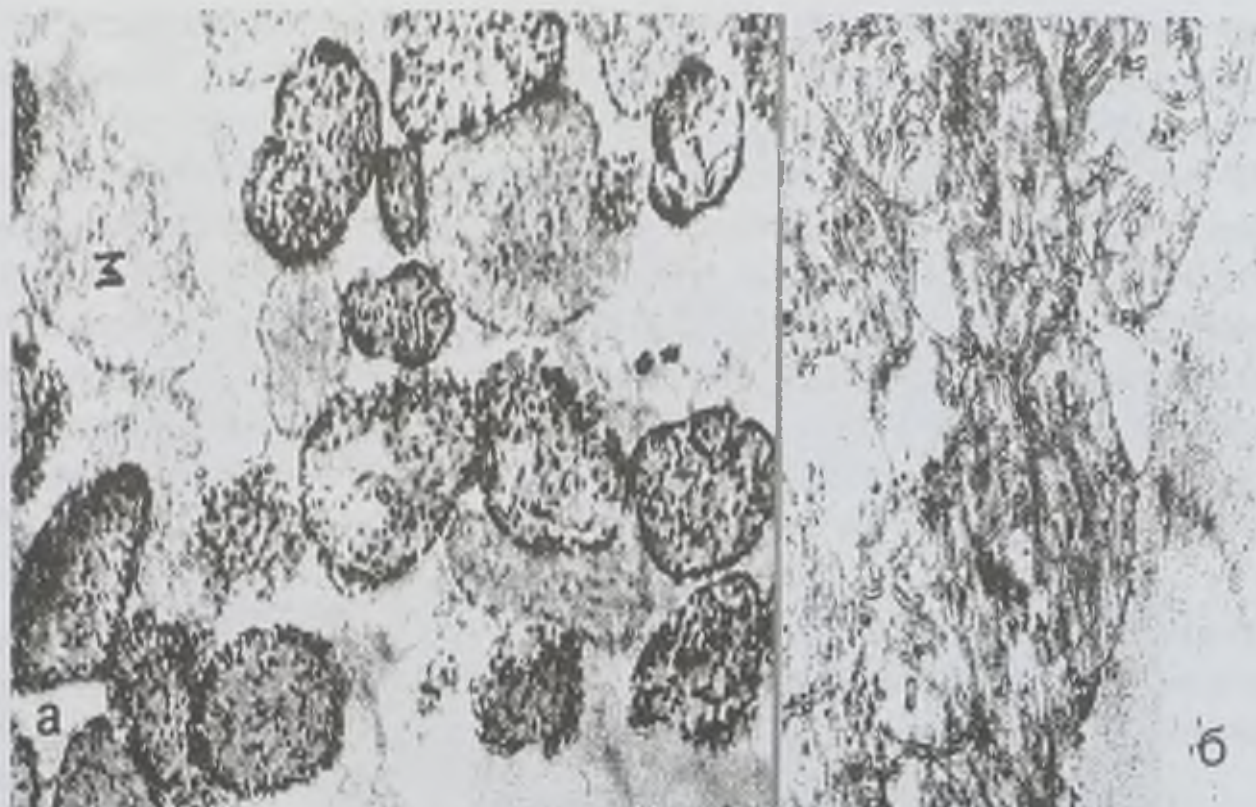


Рис. 4.19. Изменения активности СДГ: а — выраженная метаболическая гетерогенность митохондрий КМЦ при острой ишемии миокарда; б — резкое снижение количества и нетипичное распределение маркерного осадка (ув. 12 000)

она отчетливо снижается (рис. 4.20). В некоторых клетках можно видеть целые группы митохондрий со сравнительно мало нарушенной ультраструктурой, но уже утрачивающих способность к нормальному кумулированию Ca^{2+} и, по-видимому, отдавших в саркоплазму накопленные

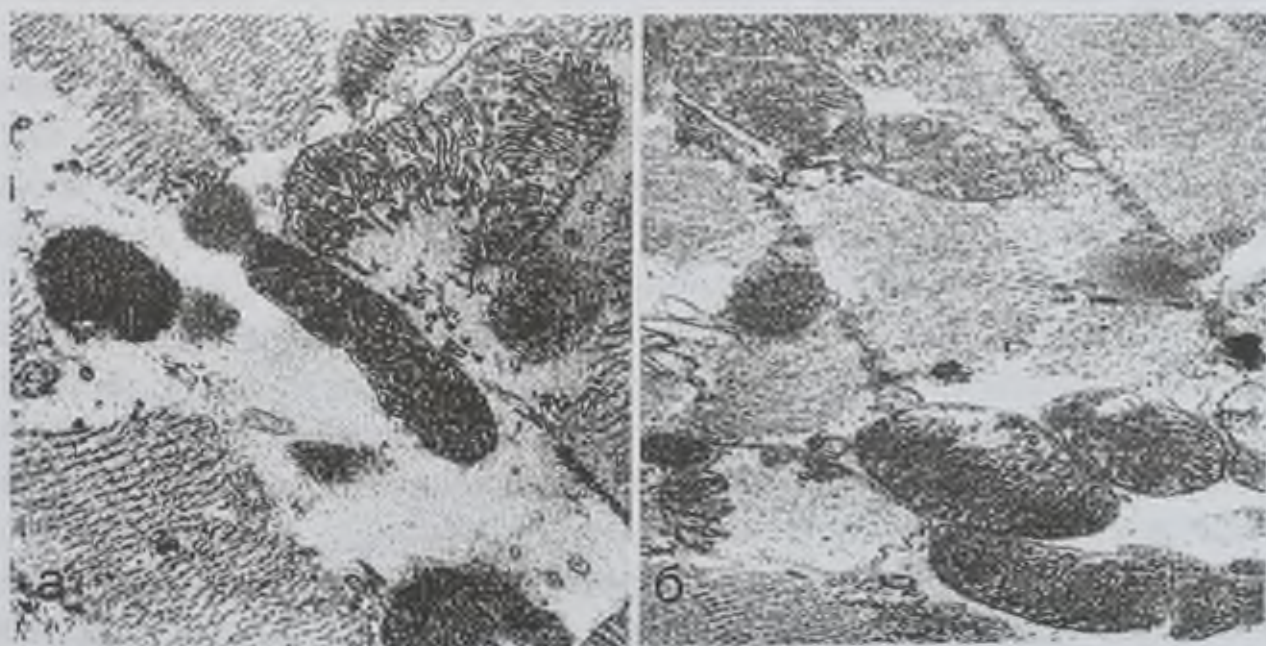


Рис. 4.20. а — выраженные колебания интенсивности специфического контрастирования митохондрий КМЦ, обусловленные изменениями их Ca^{2+} -связывающей способности при ОКН; б — контроль (тест с НГА; ув. 10 000)

ранее ионы. В органеллах с деструктивными изменениями крист Ca^{2+} -связывающая способность, как и активность оксидоредуктаз, подавлена.

В зонах отека саркоплазмы и деструкции миофиламентов элементы СПР подвергаются фрагментации и лизису. Подобные нарушения соответствуют полной утрате органеллой своих функциональных свойств. Цитохимически определяемые изменения Ca^{2+} -связывающей способности СПР предвосхищают большинство описанных ультраструктурных сдвигов. Это показывает, что неравномерная дилатация канальцев, вакуолизация цистерн и тем более разрешаемые на больших увеличениях дефекты мембраны органеллы соответствуют уже достаточно грубым нарушениям функции Ca^{2+} -транспортной системы КМЦ (рис. 4.21).

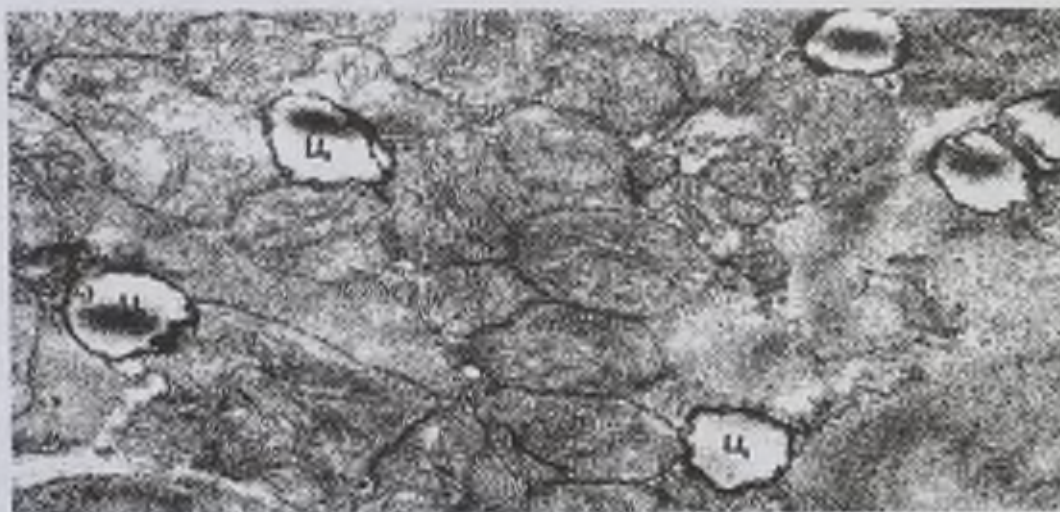


Рис. 4.21. Расширенные цистерны (Ц) СПР с тонкозернистыми осмиофильными отложениями Ca^{2+} на внутренней поверхности их мембран (тест с НГА; ув. 17 000)

Наиболее раннее морфофункциональное свидетельство реакции СПР при ОКН — умеренное накопление Ca^{2+} различными фрагментами органеллы, по-видимому, компенсаторно-адаптационного характера. При явлениях альтерации КМЦ относительно равномерное кумулирование Ca^{2+} в СПР сменяется нарастающими колебаниями Ca^{2+} -связывающей способности его различных участков, причем чаще всего отмечается тенденция повышения сродства к катиону. При использовании электронногистохимического теста на Ca^{2+} с НГА наблюдается усиление либо снижение специфического контрастирования цистерн и канальцев органеллы (рис. 4.22).

Появление в мембране СПР деструктивных изменений сопровождается резким уменьшением содержания Ca^{2+} в поврежденных элементах органеллы. Таким образом, перегрузка ионами Ca^{2+} одних отделов СПР при слабом специфическом маркировании других свидетельствует о том, что ограничение функционального потенциала органеллы обу-



Рис. 4.22. Различное содержание Ca^{2+} во фрагментах СПР (стрелки) при ОКН (тест с НГА; ув. 45 000)

словлено не только снижением способности ее канальцев элиминировать Ca^{2+} из саркоплазмы, но и нарушением транспортных процессов в них, а также повреждением механизмов освобождения Ca^{2+} при инициации сокращения Мф.

Ингибирование окислительного фосфорилирования и компенсаторная активация анаэробного гликолиза ишемизированных КМЦ, создающие предпосылки для дефицита макроэргических фосфатов и дисфункции ионообменных механизмов, способствуют закислению внутриклеточной среды с накоплением в ней неорганического фосфора, провоцируют оксидативный стресс, а также снижают активность миозиновой АТФ-азы, нарушая сократимость КМЦ.

Начальным проявлением дисфункции **контрактильного аппарата** КМЦ, нередко еще до появления каких-либо признаков повреждения, становится дискоординация цикла сокращения и расслабления Мф. При этом наблюдается сдвиг их латерального регистра, несовпадение функциональной фазы на протяжении одной или смежных Мф, размытость и искривление Z-линий, деформация дисков саркомеров. Изменения имеют локальный характер и включают отдельные саркомеры и Мф (рис. 4.23).

Отсутствие деструкции мембранных комплексов клетки, гидратации саркоплазмы позволяет отнести такие дискинетические явления за счет поверхностных, компенсируемых клеткой отклонений в энергетическом и электролитном обмене, которые еще не связаны с патогенетически значимыми нарушениями барьерно-транспортных свойств сарколеммы. В КМЦ с более выраженными изменениями отмечается пересокращение саркомеров, патологическая релаксация Мф и их выключение из цикла «сокращение—расслабление». Такая релаксация Мф часто сопровождается появлением хорошо выраженных Н-полос рядом с несколько



Рис. 4.23. Деформация саркомеров релаксированных Мф, несовпадение их дисков, зияние цистерн СПР при ОКН (ув. 5500)

размытой Z-линией. Характерно, что при пассивном растяжении Мф, например, между контрактурами, подобное явление не встречалось.

В связи с изменением длины продолжающих сокращаться КМЦ обездвиженные Мф деформируются дополнительно: наблюдается их волнообразная изогнутость, разволокнение протофибрилл. Нарушение кинетики клеток, объединенных в одном мышечном волокне, способствует расхождению интеркалированных поверхностей их вставочных дисков. В отдельных случаях в КМЦ формируются контрактуры различного объема и степени выраженности — от резкого сближения еще различных дисков и линий до беспорядочного переплетения протофибрилл (рис. 4.24).

В немногочисленных необратимо поврежденных клетках, маркируемых таннином или коллоидным лантаном, а следовательно, практически не защищенных от неконтролируемого поступления Ca^{2+} из окружающей среды, можно наблюдать обширные сегментарные контрактуры, явления миоцитолитизиса либо зернисто-глыбчатого распада миофиламентов. Образование в КМЦ значительных фокусов пересокращения Мф сопровождается вытеснением саркоплазмы и органелл в другие участки клетки, иногда с образованием грыжеподобных выбуханий сарколеммы и ее разрывами.

Наряду с дискоординацией, пересокращением и патологической релаксацией Мф острая ишемия миокарда обуславливает их лизис, самый распространенный вариант деструкции контрактивных структур. Этот процесс облегчается предварительной релаксацией и часто сочетается



Рис. 4.24. Пересокращение Мф ventрикулярного КМЦ при ОКН (ув. 8000) с отеком саркоплазмы (рис. 4.25). В таких зонах нередко присутствуют цитогранулы, поврежденные митохондрии, встречаются лизосомы.

Наиболее неблагоприятные последствия для контрактальной функции КМЦ имеет формирование в клетке множественных ригорных комплексов, мультифокальный или крупноочаговый лизис Мф, их выключение из сократительного цикла при деструкции релаксированных концевых саркомеров с их отделением от вставочного диска. Однако очевидно, что уже в фазе обратимых дискинезий, характеризующихся поверхностной десинхронизацией еще не поврежденных Мф, адекватная функция контрактального аппарата КМЦ может обеспечиваться

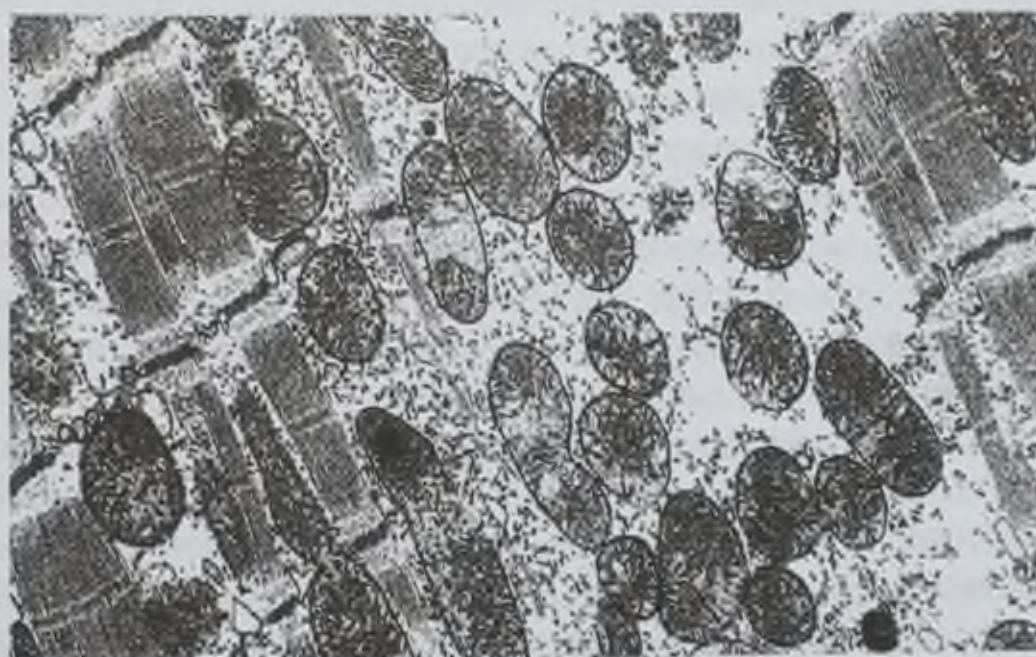


Рис. 4.25. Дислокация поврежденных митохондрий в зону лизиса релаксированных контрактальных элементов КМЦ (ув. 8000)

только посредством перераспределения нагрузки между его различными элементами, а кордиона в целом — между в различной степени измененными КМЦ.

Таким образом, морфологическими свидетельствами снижения суммарной мощности сокращения миокарда в условиях ОКН являются как дискоординация цикла «сокращение—расслабление», так и деструктивные изменения Мф.

Морфофункциональная реакция **ядерно-рибосомной** системы большинства КМЦ — появление на поверхности ядер мелких и крупных складок, образованных четко контурирующейся нуклеолеммой с зияющими порами, переход большей части гетерохроматина в эухроматин. Гранулярный компонент ядрышек полностью маскирует их фибриллярные структуры, отмечается тенденция к увеличению числа аргентофильных ядрышковых организаторов. В поврежденных клетках независимо от конфигурации нуклеолеммы в просветленной нуклеоплазме присутствуют неравномерно распределенные конгломераты гетерохроматина с явлениями его маргинации, ядрышко фрагментируется или резко уплотняется. Изменения сочетаются с распадом полисом и снижением концентрации рибосом в саркоплазме. В пластинчатом комплексе КМЦ неизменно выявляются признаки повышения функциональной активности: диктиосомы расширяются, их окружают многочисленные вакуоли с однослойной оболочкой и содержимым, уплотняющимся по мере увеличения их размеров. Объемная плотность лизосом достоверно не увеличивается, однако отчетливый сдвиг в сторону их вторичных форм, часто обнаруживающихся рядом с поврежденными митохондриями и Мф, может рассматриваться как признак активирования процессов внутриклеточного катаболизма.

Саркоплазма некоторых КМЦ подвергается гидратации с явлениями перинуклеарного или субсарколеммного отека. Иногда встречаются крупные вакуоли, окруженные одноконтурной мембраной. Разобщение ультраструктур КМЦ качественно измененной внутриклеточной средой представляет существенный фактор нарушения их структурно-функциональной стабильности.

Основываясь на результатах, полученных в данной серии экспериментов, можно заключить, что острая транзиторная ишемия миокарда, приводящая к метаболическим и мозаичным альтеративным изменениям вплоть до необратимого повреждения отдельных КМЦ, наряду с ограничением центрального кровотока в органе и циркуляторной гипоксией, обусловлена сложным причинно-следственным комплексом местных факторов, возникающих и реализующихся на тканевом и клеточном уровнях.

4.2. ТРАНСПОРТНО-ТРОФИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МИОКАРДА И ЕГО СТРУКТУРНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Клинические проявления хронической ИБС прежде всего определяют повторяющиеся приступы неадекватной гемоперфузии сердечной мышцы, которые, далеко не всегда вызывая ее инфарктирование, неизбежно приводят к прогрессирующей перестройке сократительного миокарда и кардиосклерозу. Изменения развиваются на фоне неравномерно выраженных нарушений процессов транспортно-трофического обеспечения миокарда, во многом обусловленного существенной дисфункцией интрамиокардиальной сосудистой системы.

В экспериментах с моделированием повторяющихся «коронарных кризов» на гистотопограммах сердца отмечаются неравномерное кровенаполнение сосудов различного калибра, отек интерстиция, явления диффузного и мелкоочагового кардиосклероза. Большинство терминальных ветвей интрамуральных артерий и артериол подвергается паретической дилатации или спазму. При электронномикроскопическом исследовании этих сосудов наблюдаются гипертрофия, деформация или отек эндотелиоцитов и ГМК, зоны расширения и гомогенизации эластической мембраны, явления интрамурального и периваскулярного склероза, обуславливающие утолщение сосудистой стенки. Ядродержащие зоны эндотелиальных клеток, выступая в просвет спазмированных сосудов, нарушают пристеночный кровоток и при небольшом калибре дополнительно ограничивают проходимость их просветов (рис. 4.26).

Межэндотелиальные контакты часто повышено проницаемы, а базальная мембрана утолщена и разрыхлена. Из-за отека субэндотелиальное пространство неравномерно расширяется, в нем нередко содержатся аморфно-фибрилярные субстанции, реагирующие с ферризолом. Интрамуральный отек и склероз способствуют разобщению межэндотелиальных контактов. Изменения в различных сосудах стереотипны, но существенно различаются по степени выраженности.

В МГЦР отчетливо выражены признаки расстройства МГД, во многом обусловленные нарушением тонуса стенок артериол и ограничением проходимости просветов отводящих кровь микрососудов. Количество открытых кровеносных капилляров сокращается с 66,7% в контроле до 53%, что на 3% ниже, чем при острой ишемии миокарда. Закрытых капилляров примерно столько же, а плазматических на 3%

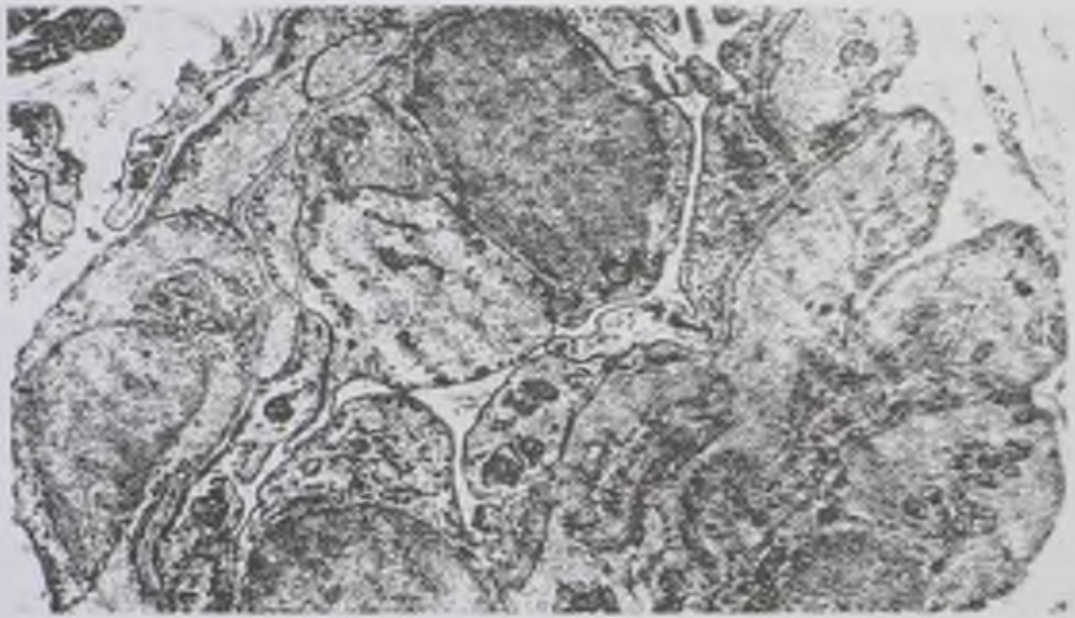


Рис. 4.26. Рецидивирующая коронарная недостаточность; обтурированная артериола с деформацией эндотелиоцитов и ГМК (ув. 5000)

больше, чем в предыдущей серии наблюдений, причем эта функциональная подгруппа микрососудов почти на 70% представлена капиллярами с патологически сниженной проходимостью просветов (табл. 4.4).

Среди непосредственных причин нарушения гемоперфузии трофических микрососудов ведущая роль принадлежит интравазальным факторам, в частности агрегации эритроцитов и адгезии форменных элементов крови к люминальной поверхности эндотелия (рис. 4.27).

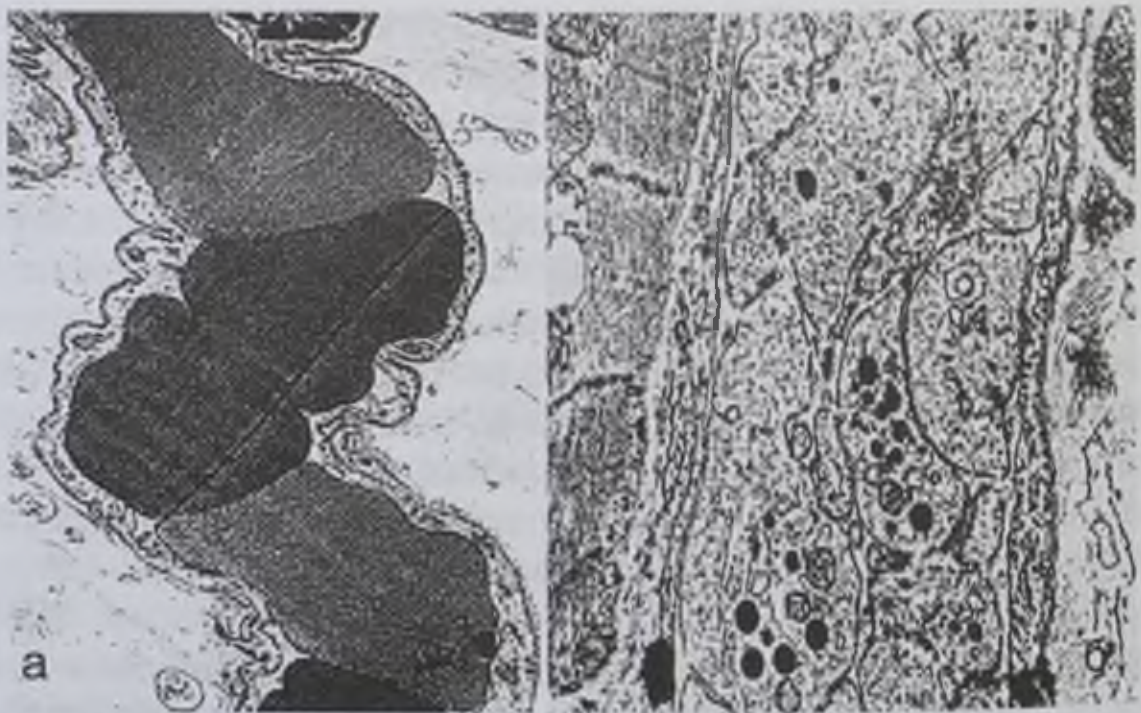


Рис. 4.27. Рецидивирующая коронарная недостаточность. Выключение кровеносных капилляров из кровотока вследствие агрегации форменных элементов крови и их агглютинации к эндотелию: а — сладж эритроцитов с разной электронооптической плотностью (ув. 7500); б — тромбоцитарный микротромб (ув. 12 000)

Таблица 4.4. Количественные показатели проходимости просветов кровеносных капилляров миокарда при рецидивирующей ишемии, %

Закрытые капилляры										Плазматические капилляры		Открытые
Эксперимент	Резервные	Интравазальные нарушения				Интрамуральные нарушения		Экстравазальная компрессия		Обычные	Патологически измененные	
	7,70±0,95	Агрегация форменных элементов крови			Адгезия форменных элементов крови к эндотелию	Отек эндотелия	Гиперпластические нарушения	Отек и склероз интерстиция	Повреждения КМЦ	4,11±0,48	7,87±0,53	
		Э	Т	Э+Т								
		10,64±0,72			7,47±0,29		9,26±0,36					
		35,10±0,74*										
Контроль	14,61±1,11								19,09±1,04		66,77±1,21	

Примечания: Э — эритроциты, Т — тромбоциты, * — показатель достоверно отличается от контроля.

Интрамуральные факторы ограничения нутритивного кровотока по своему значению перемещаются с ведущего места при острой ишемии на третье в данной серии наблюдений. Отек и набухание эндотелиоцитов, приводившие к окклюзии 12% всех капилляров и представлявшие при транзиторной коронарной недостаточности главную причину блокирования их просветов, в данных наблюдениях встречаются в 2 раза реже. В то же время среди причин обтурации капилляров появляются гиперпластические выступы, образуемые гипертрофирующимися и пролиферирующими органеллами, формирование которых в эндотелиоцитах требует определенного времени (рис. 4.28). Толщина стенки большинства капилляров неравномерна. Утолщения содержат цитоплазму, органеллы, нитчатые филаменты цитоскелета. Нередко один выступ служит как бы основанием другого. Истончения эндотелия варьируют от узких щелеподобных втяжений плазматической мембраны до зон, занимающих значительную часть периметра микрососуда, где иногда возникают фенестры.



Рис. 4.28. Гиперпластический выступ и «фенестрирование» эндотелия кровеносного микрососуда миокарда (ув. 15 000)

Частота выключения капилляров из кровотока из-за отека или пересокращения КМЦ остается на том же уровне, что и при ОКН, причем постепенно к такой компрессии микрососудов присоединяется и периваскулярный склероз (рис. 4.29).

Стенка большинства открытых, «зияющих» капилляров напряжена и истончена, внутренняя плазматическая мембрана их эндотелиоцитов максимально расправлена. В плазматических или закрытых микрососудах она образует неровности, выступы, крупные маргинальные складки и микроворсины, местами множественные. Микроворсины формируются даже в ядродержащей области клеток и из массивных цитоплазматических вы-

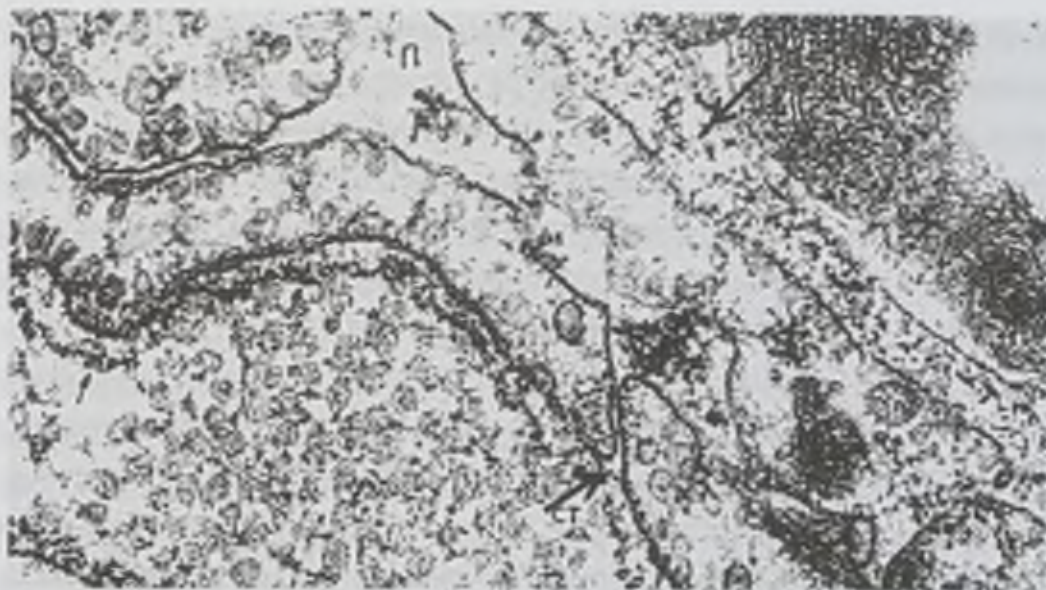


Рис. 4.29. Перикапиллярный склероз с компрессией кровеносного капилляра миокарда. Неравномерное распределение и снижение концентрации некомпенсированных отрицательных зарядов в его базальной мембране (стрелка). Дилатация межэндотелиальной щели (стрелка) (тест с ферризодем; ув. 24 000)

ступов, образуя аркады и кольцевидные фигуры. Иногда плазматическая мембрана эндотелиоцитов скручивается в многослойные миелиноподобные структуры, однако разрывы ее возникают редко (рис. 4.30).

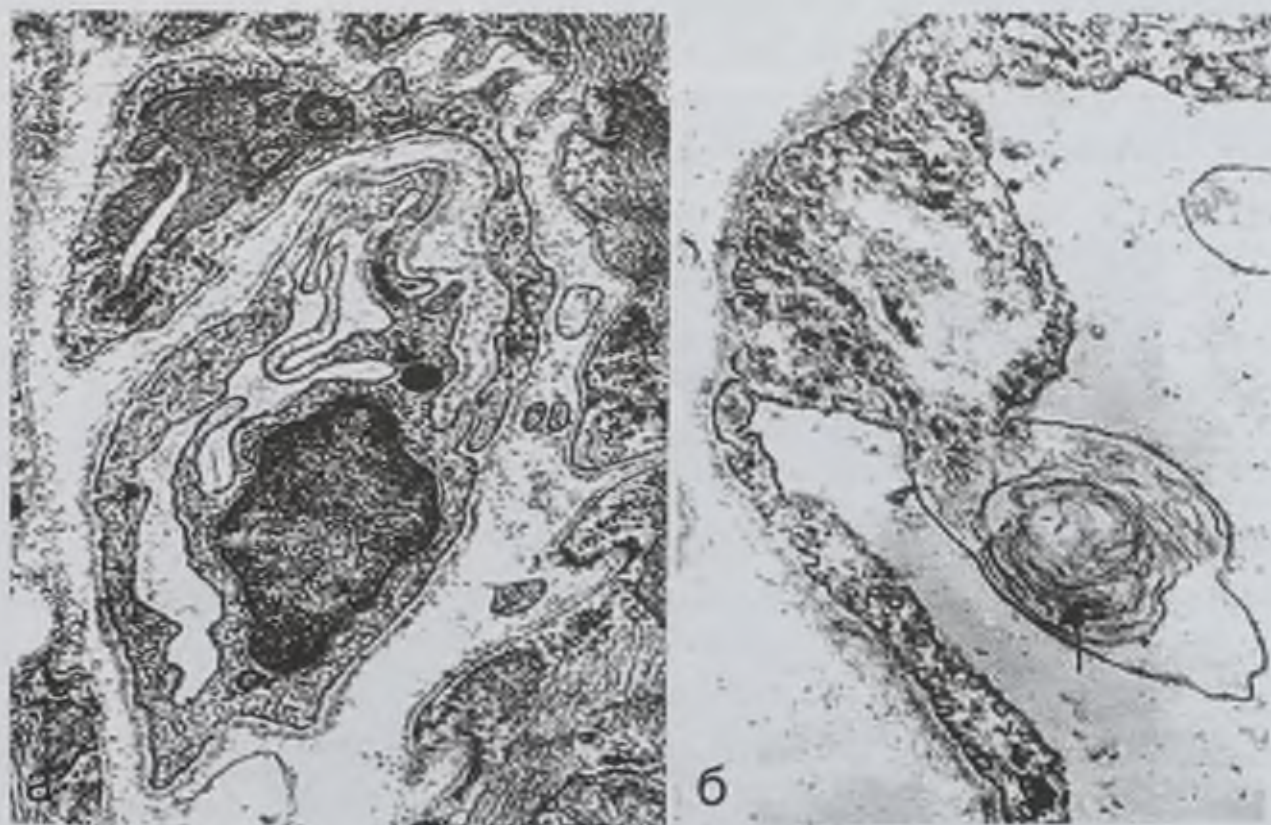


Рис. 4.30. Деформирование люминальной поверхности эндотелиального слоя кровеносных микрососудов миокарда при рецидивирующей коронарной недостаточности: а — крупные микроворсины (ув. 11 000); б — миелиноподобная фигура, сформированная плазмолеммой эндотелиальной клетки (ув. 18 000)

Основным морфофункциональным вариантом эндотелиоцитов в МГЦР остаются «серые» клетки. В то же время различие «светлых» и «темных» клеток по электроннооптической плотности цитоплазмы значительно возрастает. Причина патологического просветления эндотелиоцитов — их прогрессирующий отек (рис. 4.31). Интенсивный микроклазматоз также часто сопровождается резким снижением электроннооптической плотности цитоплазматического матрикса, уменьшением объема и истончением тела клетки, деструктивными изменениями ее органелл. В «темных» клетках, напротив, патологическое уплотнение цитоплазмы приводит к концентрации органелл и МПВ, что в некоторых случаях сопровождается преципитацией фибриллярных элементов цитоскелета, интенсивным микроклазматозом, гомогенизацией ультраструктур, истончением и деструктивными изменениями эндотелиоцитов.

Перестройка ультраструктуры эндотелиоцитов определяется соотношением пластических и деструктивных процессов. При преобладании первых в цитоплазме накапливаются моно- и полирибосомы, наблюдается гипертрофия шероховатого и гладкого ЭПР, неравномерно расширенные каналы которых располагаются не только в околоядерной зоне, но и в периферических отделах клетки. Размеры и количество митохондрий, как и элементы ЭПР, «расселяющиеся» из зоны перикариона по всей территории эндотелиоцита, также возрастают. Органеллы различаются размерами, формой, количеством крист,

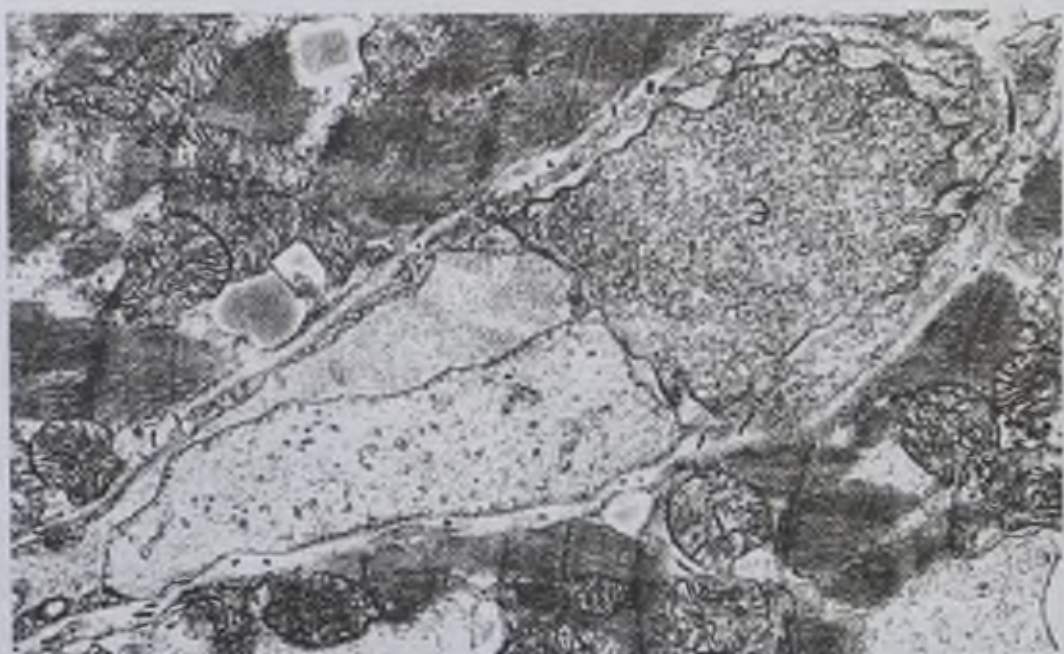


Рис. 4.31. Тотальный отек с резким снижением электроннооптической плотности цитоплазмы эндотелиоцита и истончение стенки кровеносного капилляра миокарда с выщелоченным эхиноцитом (Э) в просвете (ув. 7500)

интенсивностью их специфического контрастирования при электронногистохимических тестах на окислительно-восстановительные ферменты, электроннооптической плотностью матрикса. Активная пролиферация органелл иногда становится причиной локального утолщения эндотелиоцита с гемодинамически значимым ограничением проходимости просвета соответствующего капилляра, стойко трансформирующегося в плазматический и даже закрытый.

Объемная плотность МПВ в эндотелиоцитах достоверно от контроля не отличается, однако их распределение становится отчетливо неравномерным. В цитоплазматических скоплениях везикул или при распределении их преимущественно вдоль внешнего или люминального листов плазмолеммы преобладают МПВ, в которых активность АТФ-азы и окислительно-восстановительных энзимов практически отсутствует. Часто встречаются полиморфные объединения и радиально ориентированные цепочки МПВ, а количество образуемых ими диафрагмированных и свободных трансэндотелиальных каналов по сравнению с контролем возрастает на 15% (табл. 4.5). Формированию подобных коммуникаций способствуют также истончения капиллярной стенки.

Таблица 4.5. Количественные показатели проницаемости кровеносных капилляров при рецидивирующей ишемии миокарда, %

Элементы ультраструктуры капиллярной стенки		Контроль	Эксперимент	
Эндотелиоциты	Объемная плотность МПВ	22,18±0,88	22,8±1,81	
	Пройодимость межэндотелиальных щелей	Без изменений	79	30
		Повышена	13	30
		Понижена	8	40
	Фенестры	—	35	
	Трансэндотелиальные цепочки из МПВ	94	104	
	Свободные трансэндотелиальные каналы из МПВ	8	13	
Локусы утечки	—	2		
Базальная мембрана	Без изменений	76	30	
	Уплотненные	12	50	
	Рарификация	12	20	

Примечания: проходимость межэндотелиальных щелей — расчет произведен на общее число обнаруженных межэндотелиальных стыков; нижеследующие показатели пересчитывались на 100 капилляров. МПВ — микропиноцитозная везикула.

Прогрессирование деструктивных изменений в эндотелиоцитах характеризуется снижением концентрации цитогранул, набуханием мито-

хондрий, появлением мелких органелл с единичными кристами, гомогенизацией и фрагментацией цитомембран, уменьшением числа МПВ. Цитоплазма таких клеток выглядит опустошенной, а маркирование МПВ и митохондрий при электронногистохимических реакциях на АТФ-азу и оксидоредуктазы отличается повышенной неравномерностью.

Базальная мембрана микрососудов нередко разрыхляется либо уплотняется. Ее истончение и очаговая диссоциация отмечаются в 20% наблюдений. Накапливающиеся в интерстиции рыхлые слабоосмиофильные массы, наслаиваясь на внешнюю поверхность базального слоя, нивелируют его границу с перикапиллярной зоной. При конденсации этих субстанций формируется как бы еще один, дополнительный слой базальной мембраны. Другой характерный вариант перестройки базальной мембраны, который отмечается в 50% случаев, состоит в гомогенизации ее вещества, иногда с неравномерным утолщением, сопровождающимся блокадой ферризол-позитивных групп ГАГ и сиаловых кислот (см. табл. 4.5). Клеточный компонент базального слоя микрососудистой стенки, перициты, как правило, изменяются односторонне с эндотелиоцитами. Вместе с тем иногда удается наблюдать признаки мобилизации этих клеток из микрососудистой стенки с формированием собственной базальной мембраны (см. рис. 4.30а).

Несмотря на ограничение проходимости большей части межэндотелиальных щелей и проницаемости базальной мембраны на большем протяжении кровеносных капилляров, результаты морфометрического анализа свидетельствуют о возросшем в целом значении пассивного, по градиенту давления, транскапиллярного массопереноса веществ (см. табл. 4.5). В местах впадения кровеносных капилляров в посткапилляры часто встречаются клапаноподобные цитоплазматические экстрезии, формируемые эндотелием, а иногда и всей стенкой микрососуда. Здесь же закономерно обнаруживаются резко утолщенные, отечные эндотелиоциты с многочисленными переплетающимися волокнами цитоскелета, а иногда и стресс-фибриллы. Просветы посткапилляров, венулярных синусов и мельчайших интрамуральных вен расширены, нередко содержат комплексы форменных элементов, секвестрирующие внутрисосудистое пространство. Эндотелиоциты образуют многочисленные втяжения и выступы, усложняющие рельеф внутренней поверхности сосудистой стенки.

Плазмолемма эндотелиальных клеток местами изрезана формирующимися МПВ, распределение которых и в этих отделах МГЦР очень неравномерно, однако уровень каталитической способности оксидоредуктаз и АТФ-азы весьма значителен. Трансэндотелиальные каналы

из МПВ встречаются редко, но признаки повышенной проходимости межклеточных стыков обнаруживаются систематически. Базальный слой изменяется так же, как в капиллярах. Подвижность стенки и смещаемость некоторых венулярных синусов ограничивается периваскулярным склерозом. При его значительной выраженности происходит деформация микрососудов, а образующиеся при этом складки их стенки утрачивают способность расправляться.

Морфологические изменения различных отделов ЛРС: интрамуральных микрососудов и субэндокардиальной сети — свидетельствуют о нарушениях лимфообразования и недостаточности лимфооттока. На всех его уровнях отмечаются неравномерно выраженные периваскулярный отек и склероз, ограничивающий подвижность и снижающий эластичность сосудистой стенки. Экстравазальная компрессия и повышенное внутрисосудистое давление приводят к деформации капилляров и сосудов, усложняя очертания их просветов (рис. 4.32).

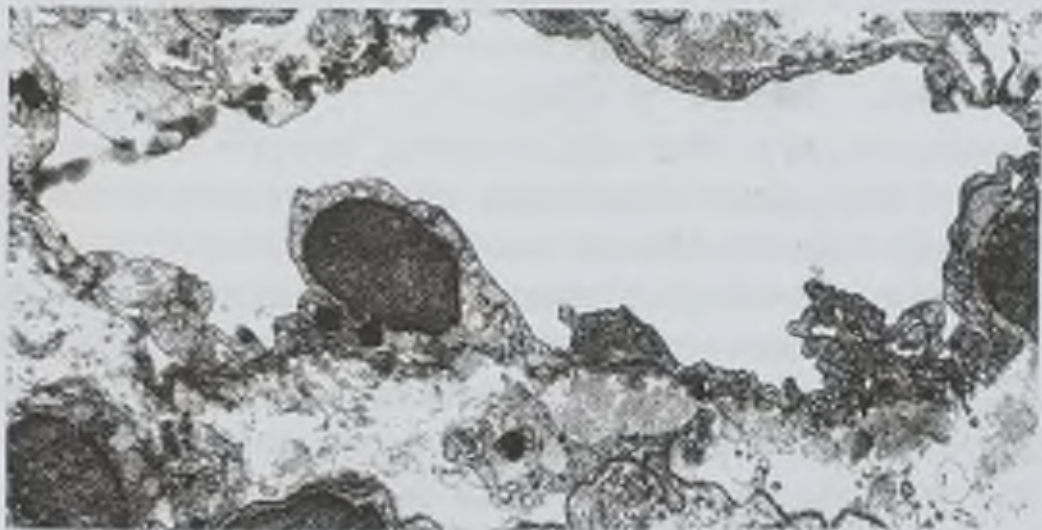


Рис. 4.32. Периваскулярный отек и склероз, усложнение контуров стенки интрамурального лимфатического капилляра (ув. 6500)

Вокруг интрамиокардиальных корней лимфатической сети конденсируются аморфно-фибрилярные субстанции, накапливаются хаотично расположенные новообразованные коллагеновые фибриллы. Это затрудняет резорбцию интерстиция, обуславливая задержку в нем остатков поврежденных клеток. На люминальной поверхности некоторых микрососудов появляются микроворсинки, отшнуровывающиеся в просвет. Немногочисленные, разные по величине МПВ связаны с плазмолеммой либо свободно взвешены в цитоплазме, иногда встречаются кавеолы.

В большинстве эндотелиоцитов лимфатических капилляров и сосудов активируются процессы внутриклеточной регенерации или развиваются деструктивные изменения. Для преобладания пластиче-

ских процессов характерно расширение зоны перикариона. Поры нуклеолеммы умеренно набухших ядер таких клеток хорошо различимы, нуклеоплазма выполнена эухроматином, ядрышки увеличены. Гипертрофированные митохондрии, лизосомы, элементы ЭПР, более многочисленные, чем обычно, рибосомы, накапливаясь в зоне органелл и появляясь в периферических отделах клетки, обуславливают ее утолщения, иногда с образованием небольших выступов.

При доминировании деструктивных изменений ядра эндотелиоцитов отекают либо уплотняются и сморщиваются, а цитоплазма просветляется или становится более осмиофильной. В первом случае нуклеолемма напряжена, перинуклеарная цистерна имеет вид узкой щели. Нуклеоплазма по своей электроннооптической плотности мало отличается от гипергидратированного цитоплазматического матрикса, хроматин частично вымывается, гранулярный компонент ядрышка подвергается диссоциации. Сморщивание ядра сопровождается резким усложнением его контуров, конденсацией хроматина. Независимо от изменений объема и плотности цитоплазмы, в клетке резко уменьшается содержание рибосом, повреждаются органеллы, интенсивность микропиноцитоза, и в обычных условиях значительно менее активного, чем в кровеносных капиллярах, еще более снижается. Иногда в стенке микрососудов возникают сквозные дефекты.

Под влиянием хронически повышенного давления как в собирающих, так и в отводящих лимфу участках ЛРС конфигурация межэндотелиальных стыков усложняется. В интрамиокардиальных капиллярах некоторые из них широко открыты, в других, напротив, формируются пятна облитерации. Склерозирование перикапиллярной зоны часто приводит к фиксации части межклеточных стыков в открытом или закрытом состоянии. В межэндотелиальных стыках лимфатических сосудов появляются зоны окклюзии, что, повышая прочность межэндотелиальных контактов, ограничивает при этом их проницаемость.

При стереоангиоскопическом исследовании субэпикардиальной лимфатической сети, инъецированной массой Герота, отмечается неравномерная дилатация и деформация ее элементов. В местах слияния капилляров и посткапилляров появляются лакуны. Межклапанные сегменты, а нередко и клапансодержащие участки лимфатических сосудов небольшого калибра неравномерно дилатированы, контуры более крупных неровные. В периферических отделах сети, образуемых капиллярами, посткапиллярами и мелкими лимфатическими сосудами, наблюдается новообразование лимфатических капилляров (рис. 4.33). На уровне сосудов 2-го и 3-го порядков пролиферация лим-

фатических капилляров становится вялой и спорадической. Наряду с этим в лимфатической сети встречаются зоны запустевания и атрофии ее деформированных участков.

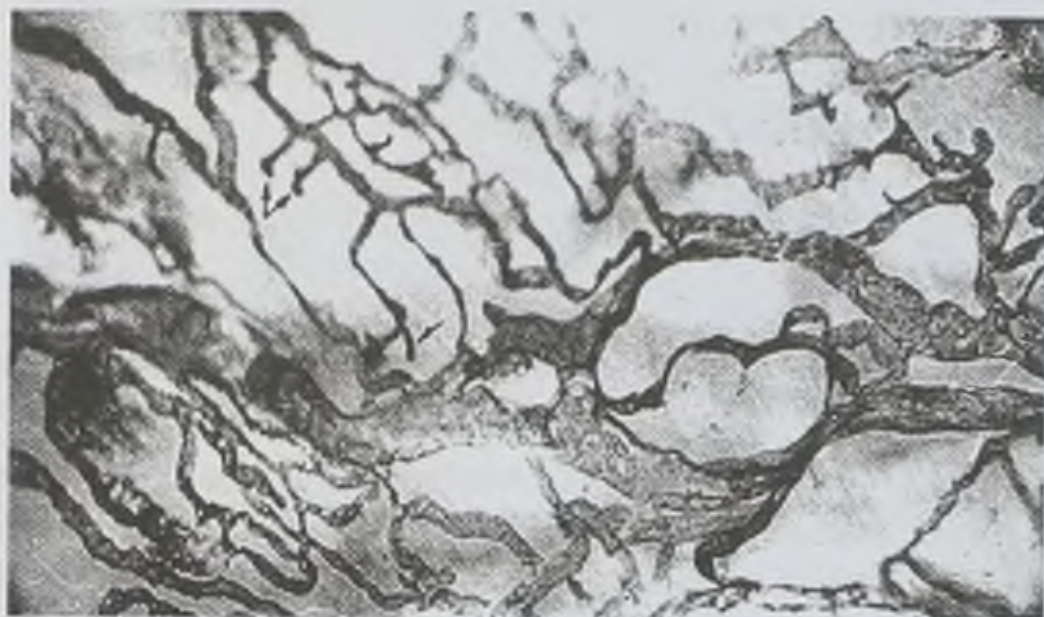


Рис. 4.33. Фрагмент субэпикардиальной лимфатической сети миокарда с расширением, деформацией ее элементов и признаками пролиферации капилляров (стрелки) (инъекция массой Герота 1:100; ув. 32)

Интерстиций миокарда вследствие нарушений проницаемости ГГБ и дренажа внутренней среды кордиона подвергается прогрессирующей перестройке, в которую вовлекаются все его компоненты. На гистопограммах отмечается огрубение эндомизиума, неравномерное расширение прослоек рыхлой соединительной ткани, формирующей перемизиум, разграничивающий мышечные фасцикулы и окружающей интрамуральные артерии. В межмышечных и перикапиллярных пространствах скапливаются отежная жидкость, рыхлые слабоосмиофильные и реагирующие с ферризоном фибриллярные субстанции, иногда встречаются элементы разрушенных клеток, произвольно ориентированные и уже оформленные в пучки коллагеновые фибриллы, часто обнаруживаются активированные фибробласты с множественными цистернами ШЭР, элементами пластинчатого комплекса и относительно крупными митохондриями (рис. 4.34).

Избыточная гидратация интерстиция разрушает ячеистую инфраструктуру основного аморфного вещества, а накапливающиеся аморфные ГАГ-протеиновые субстанции заполняют сохранившиеся ячейки сети (рис. 4.35). По мере уплотнения этой массы связывание ферризола уменьшается. Во внутритканевой среде накапливаются ГАГ-протеиновые ассоциации, нарушая ультрациркуляторные процессы. Их протеиновым компонентом являются белки плазмы, продукты



Рис. 4.34. Скопление коллагеновых фибрилл между активированным фибробластом и КМЦ (ув. 10 500)

катаболизма КМЦ и макрофагов, смешивающиеся с ГАГ, которые продуцируются активированными фибробластами. Уплощенные тела и цитоплазматические отростки этих клеток в перикапиллярных пространствах становятся дополнительным препятствием для транспорта жидкости и содержащихся в ней веществ.

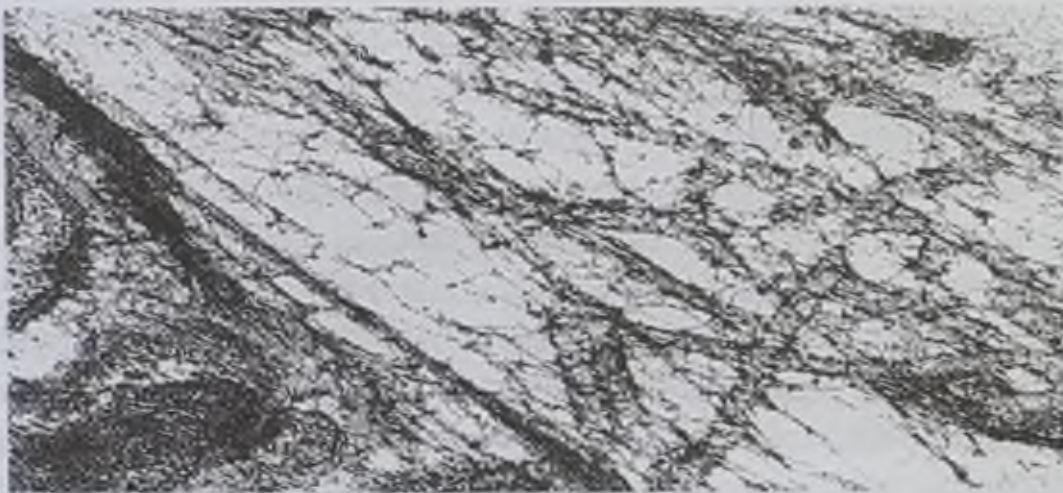


Рис. 4.35. Отек интерстиция миокарда с дезинтеграцией ферризол-позитивной инфраструктуры основного аморфного вещества (ув. 24 000)

В интерстиции часто встречаются активированные макрофаги с гипертрофированным лизосомным аппаратом. Их крупные вторичные лизосомы, нередко сливающиеся в полиморфные конгломераты, иногда содержат грубоглыбчатые осмиофильные включения, напоминающие остаточный материал апоптоза КМЦ (рис. 4.36). Часть макрофагов, перегруженных поглощенными субстанциями, разрушается, освобождая в интерстиций продукты незавершенного внутриклеточного расщепления и биологически активные вещества своих многочисленных секреторных гранул и лизосом.

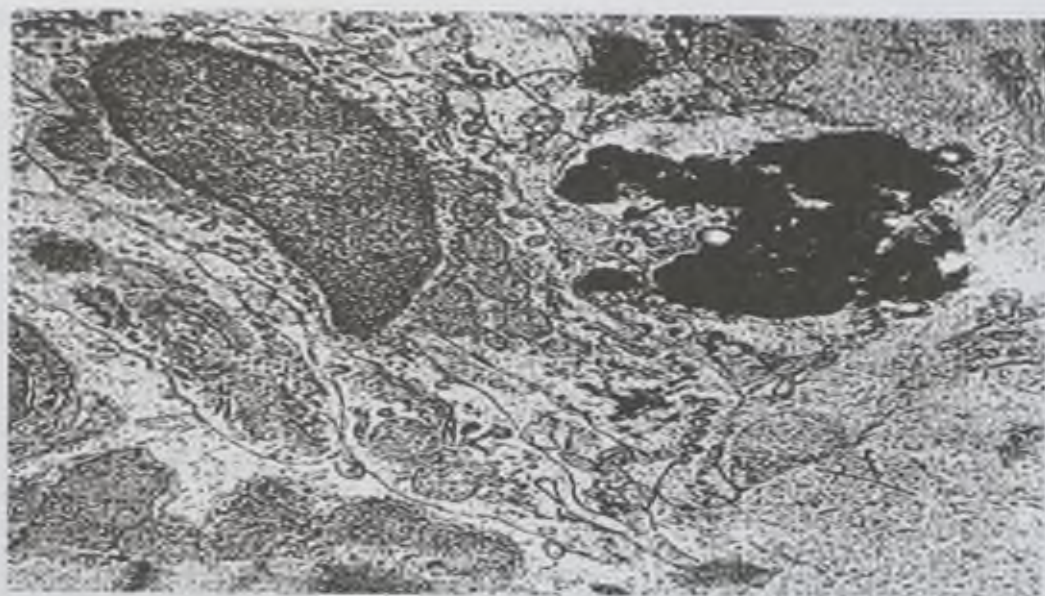


Рис. 4.36 Активированный макрофаг в интерстиции миокарда с резорбированным гиперосмиофильным материалом (ув. 7500)

Увеличение содержания вторичных лизосом характерно для всех клеток кордиона, в том числе для эндотелиоцитов, перицитов, а в резистивных сосудах — и для ГМК. Частой находкой бывают лизосомы, взвешенные в интерстициальной жидкости среди разрозненных волокнистых структур, подвергающихся дезинтеграции под воздействием энзимов, освобождаемых этими органеллами. Помимо того, избыточный денатурированный коллаген резорбируется активированными фиброкластами и макрофагами. В зонах выраженного склероза фибробласты сдавливаются новообразованным коллагеном, подвергаются атрофии и деструкции. Иногда периваскулярно, реже в межфасцикулярных прослойках рыхлой соединительной ткани встречаются тучные клетки с явлениями дегрануляции. В целом же перестройка интерстиция определяется преобладанием десмопластических процессов над десмолитическими, что приводит к прогрессирующему диффузному кардиосклерозу с разобщением различных структурно-функциональных компонентов миокарда.

Как и в предыдущей серии наблюдений, объектом ишемии миокарда становится и его нервная система. Ее деструктивные изменения сходны с теми, которые были отмечены при ОКН, но выражены больше. Сочетание альтеративных изменений нервных окончаний со снижением содержания секреторных везикул указывает не только на их интенсивное освобождение, но и на нарушение транспортных механизмов, обеспечивающих обратный захват и кумулирование катехоламинов. При этом выраженный полиморфизм секреторных везикул, разнящихся как размерами, так и электроннооптической плотностью содержимого, со-

ответствует нарушению процессов интраневрального воспроизводства биогенных аминов. Помимо того, гидратация и накопление в межклеточной среде продуктов тканевого дисметаболизма, а также включение в эти зоны фибротизации интерстиция способствует разобщению нервных терминалей с КМЦ и элементами МГЦР (рис. 4.37).

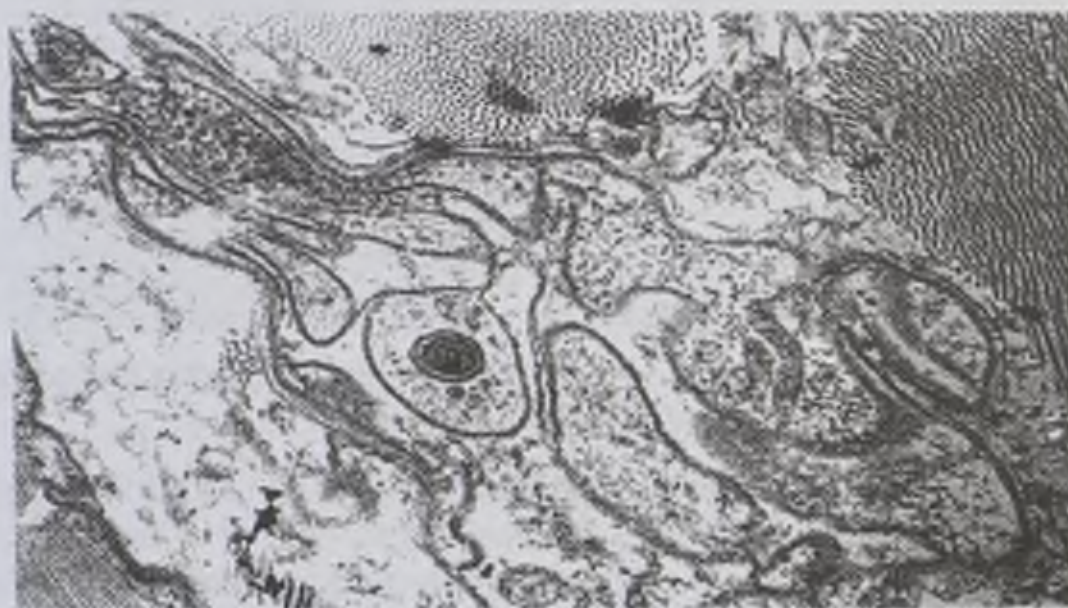


Рис. 4.37. Интрамиокардиальная нервная терминаль в зоне межклеточного отека и склероза (ув. 18 000)

Сократительный миокард в условиях рецидивирующей коронарной недостаточности подвергается изменениям, качественно отличающимся от возникающих при транзиторной ишемии. Часть мышечных пучков извиты на протяжении, мышечные волокна имеют неодинаковую толщину, отмечается нечеткость исчерченности и зернистая дистрофия саркоплазмы КМЦ, выявляются мелкофокусные диссеминированные повреждения сократительного миокарда с замещением погибших КМЦ новообразованными волокнистыми элементами. В поляризованном свете наблюдается очаговое усиление двулучепреломляющих свойств при пересокращении контрактильных структур КМЦ и их ослабление в релаксированных клетках с исчезновением свечения в фокусах их деструктивных изменений (рис. 4.38).

При гистохимическом анализе наименьшее снижение каталитической способности наблюдается у ЛДГ и диафораз при тенденции к повышению у Г-6-ФДГ. Из дегидрогеназ цикла Кребса несколько менее других снижается активность СДГ. В целом при гистохимических реакциях на оксидоредуктазы диформазан в клетках сократительного миокарда распределяется неравномерно, с мелкоочаговыми выпадениями. Интенсивность PAS-реакции в КМЦ мозаично ослаблена, с очаговыми повышениями резистентности к амилазе. При реакции Браше на РНК

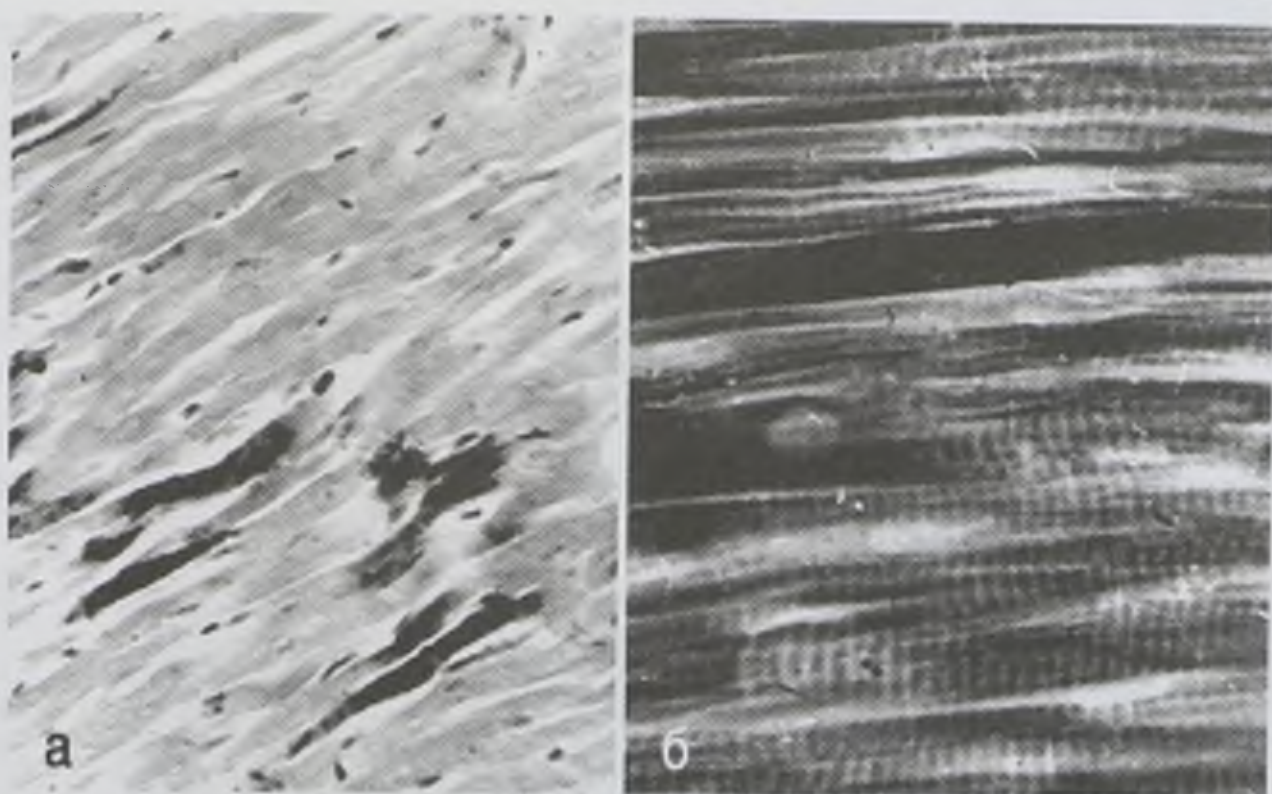


Рис. 4.38. Микрофокальные повреждения и дискоординация контрактильной функции венстрикулярных КМЦ при рецидивирующей коронарной недостаточности: а — железный гематоксилин по Генденгайну (ув. 120); б — поляризованный свет (ув. 600)

в части КМЦ отмечается усиление пиронинофилии, не во всех клетках исчезавшей после обработки гистологических срезов РНК-азой. Под электронным микроскопом на свободной поверхности клеток выявляются поверхностные и глубокие втяжения **сарколеммы**, выступы различного объема и конфигурации. Наиболее массивные выбухания расположены продольно и по ультраструктуре не отличаются от других участков клетки. Наряду с этим встречаются выбухания меньшего объема, выполненные компактно расположенными пролиферирующими митохондриями либо гидратированной саркоплазмой со взвешенными органеллами и цитогранулами.

Расщепление апикальных отделов КМЦ чаще встречается при гипертрофии клеток. Перестройка вставочных дисков приводит к сглаживанию неровностей их горизонтального сегмента и накоплению осмиофильных субстанций вдоль контактирующих листков плазмолеммы смежных КМЦ. Эти изменения предшествуют разъединению десмосом и разобщению нексусов. Последующее расширение межклеточной щели вплоть до диссоциации КМЦ часто сочетается с увеличением ступенчатости вставочного диска вследствие удлинения его продольных сегментов, обусловленного неравномерным продольным наращиванием массы миофибрил. По мере разъединения КМЦ обнажающаяся плазмолемма покрывается

базальной мембраной, «наползающей» с боковой поверхности клетки, что свидетельствует о постепенном развитии этого процесса.

Слой гликокаликса на свободной поверхности КМЦ часто подвергается разрыхлению с наслаиванием на него рыхлых аморфно-фибриллярных субстанций, накапливающихся в интерстиции. Рарификация иногда сопровождается очаговым рассеиванием его вещества с обнажением плазмолеммы. Помимо того, встречаются зоны уплотнения гликокаликса различной площади. И в том, и в другом случаях при реакции с ферризолеом наблюдается в различной степени выраженное снижение концентрации некомпенсированных отрицательных зарядов и Ca^{2+} -связывающей способности (рис. 4.39).

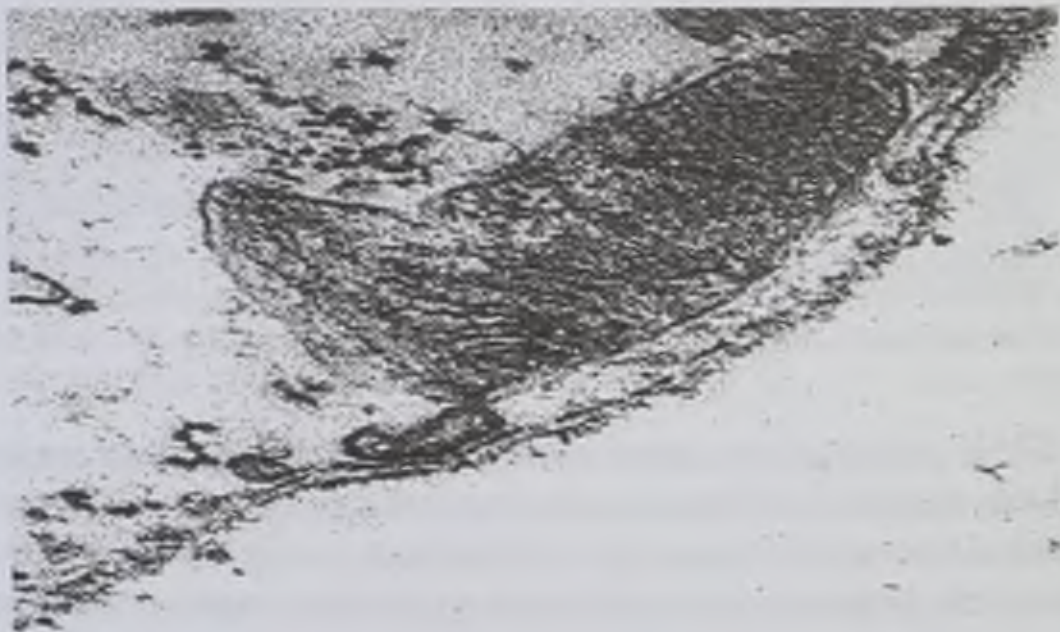


Рис. 4.39. Рарификация и микрофокальная диссоциация гликокаликса КМЦ со снижением Ca^{2+} -связывающей способности (тест с НГА; ув. 45 000)

Плазмолемма лишь в отдельных случаях утрачивает четкость контуров, подвергаясь видимым конфигурационным изменениям, например, в зонах субсегментарных контрактур или при отслаивании ее субсарколеммным отеком. По данным электронногистохимической реакции с использованием НГА, кальциевая емкость плазмолеммы снижена, зоны ее достаточно четкого и сравнительно равномерного контрастирования иногда чередуются с участками прерывистого маркирования. Просветы неравномерно расширенных Т-тубул выполнены разрыхленным гликокаликсом, а их устья содержат аморфные хлопьевидные массы, что, надо полагать, ограничивает их дренажную функцию в аксиальных отделах КМЦ. Специфическое контрастирование сарколеммы Т-тубул при электронногистохимических тестах не отличается от наблюдаемого на свободной поверхности клетки.

У основной массы КМЦ сарколемма непроницаема для мелкодисперсного маркера коллоидного лантана или для таннина. При нарушениях ее барьерных свойств, выявляемых лишь у единичных клеток, саркоплазматический матрикс и часть митохондрий поврежденных КМЦ интенсивно контрастируются солями тяжелых металлов после предварительной обработки образцов ткани таннином (рис. 4.40).

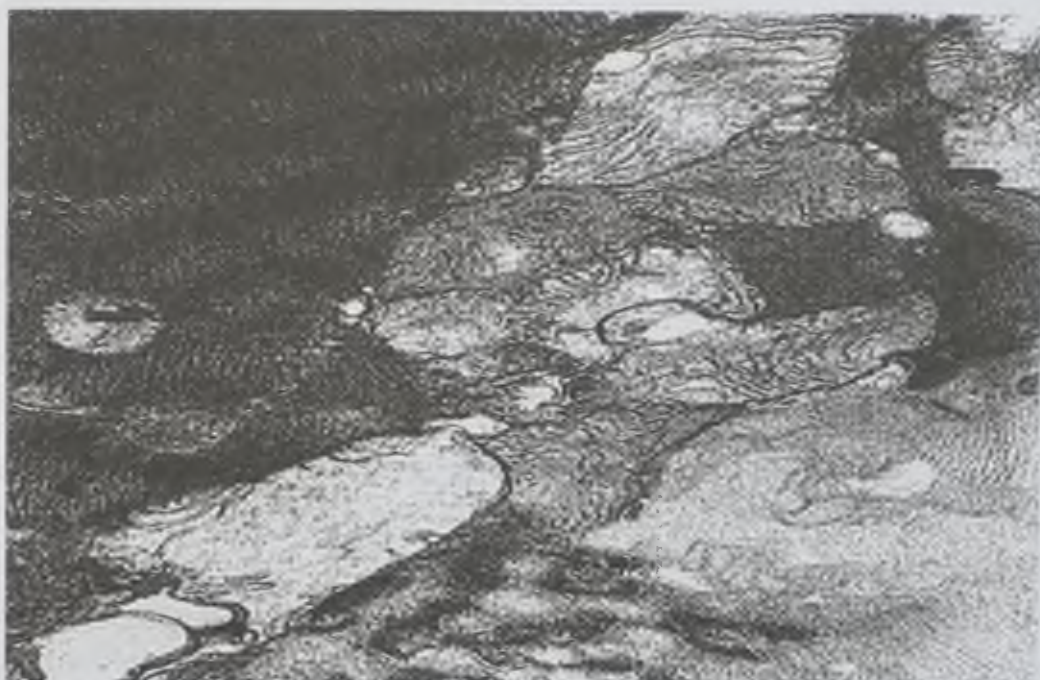


Рис. 4.40. Проникновение таннина в саркоплазму необратимо поврежденного КМЦ левого желудочка (ув. 25 000)

И при острой, и при рецидивирующей коронарной недостаточности изменения ультраструктуры КМЦ происходят на фоне дефицита энергетического обеспечения их функции. На это, в частности, указывает снижение производства Кф до еще более низкого уровня, чем при острой ишемии миокарда, наступающее несмотря на наращивание суммарной массы митохондрий, уменьшение объемной плотности Мф и, соответственно, увеличение показателя $V_v M/V_v M\Phi$ по сравнению с контролем (табл. 4.6).

В этих условиях изменения митохондрий могут быть квалифицированы как деструктивные, гипопластические и адаптационные. Гипопластические изменения проявляются уменьшением объема и полиморфизмом митохондрий, малочисленностью и хаотичностью расположения их крист, снижением активности окислительно-восстановительных ферментов. Для адаптационных изменений характерна компактная упаковка дугообразно изогнутых, извитых на протяжении параллельно уложенных крист, образование межкристных анастомозов, интенсивное специфическое маркирование внутренней

Таблица 4.6. Объемная плотность и объемные соотношения ультраструктур кардиомиоцитов при рецидивирующей ишемии миокарда, %

Параметры	Контроль	Эксперимент
Vv_M	26,23±0,65	29,16±1,52*
$Vv_{Mф}$	51,98±0,69	45,32±1,56*
$Vv_{СПС}$	2,27±0,09	1,05±0,10*
Vv_T	1,73±0,11	1,17±0,09*
Vv_l	0,21±0,06	0,37±0,06*
$Vv_M / Vv_{Mф}$	0,45±0,03	0,68±0,06*
$Vv_{СПС} / Vv_M$	0,05±0,01	0,04±0,01
Vv_T / Vv	0,03±0,003	0,04±0,01
Кф	2,27±0,29	0,62±0,17*

Примечания: * — достоверное отличие показателя от контроля; Vv — объемная плотность; М — митохондрии; Мф — миофибриллы; СПР — саркоплазматический ретикулум; Т — Т-система; Кф — креатинфосфат (мкмоль креатина на 1 г ткани); л — лизосомы.

мембраны органелл при электронноцитохимических тестах на оксидоредуктазы.

Деструкция органелл, наряду с прогрессирующим угнетением активности этих ферментов, сопровождается резкими колебаниями электроннооптической плотности матрикса, фрагментацией и лизисом крист, в различной степени выраженным снижением активности окислительно-восстановительных ферментов и Ca^{2+} -связывающей способности вплоть до их полной утраты органеллами. В просветленном матриксе некоторых митохондрий появляются атипичные электронноплотные отложения, иногда отмечаются явления миелинизации органелл. Поврежденные митохондрии или их группы могут окружаться мембраной, изолирующей их от внутриклеточной среды, причем при рутинной трансмиссивной электронной микроскопии изменения таких органелл могут быть минимальными.

В каждом КМЦ, независимо от его объема и степени внутриклеточной перестройки, представлены практически все отмеченные выше структурно-метаболические варианты митохондрий, количественные соотношения между которыми в значительной степени определяют морфофункциональное состояние клетки. Так, в КМЦ без значительных деструктивных изменений и существенных отклонений в цитоархитектонике изменения имеют преимущественно адаптационную направленность. Однако, несмотря на относительную монотонность конформационного состояния и ультраструктуры митохондрий, при цитохимическом определении активности ЛДГ, СДГ, МДГ и ЦХО группы интенсивно маркирующихся органелл в таких клетках переме-

жаются зонами, где электронноплотный осадок феррицианида меди в органеллах не превышает следового уровня (рис. 4.41).

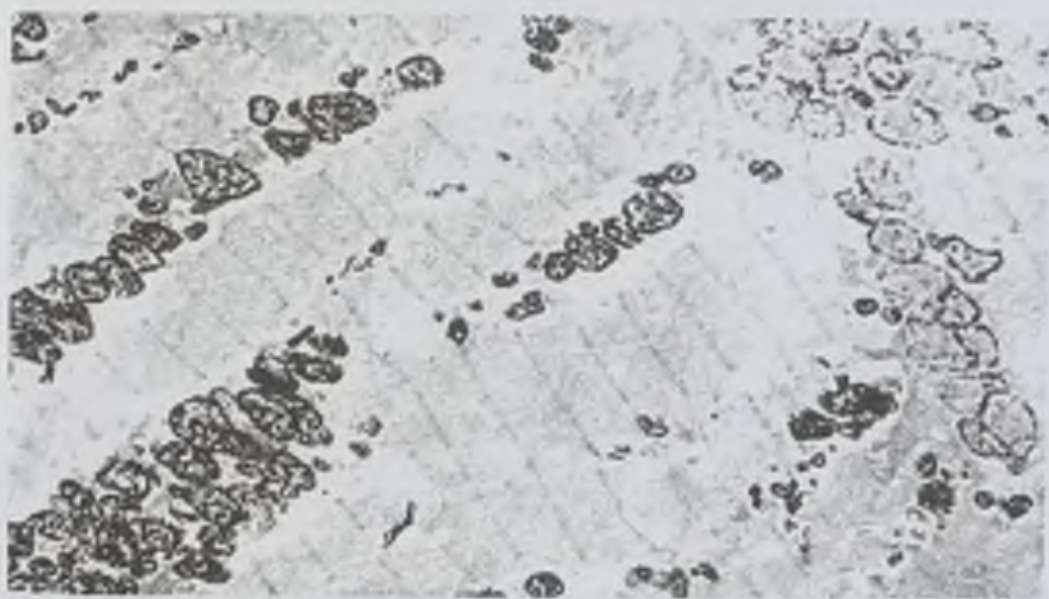


Рис. 4.41. Рецидивирующая коронарная недостаточность. Различная каталитическая активность СДГ, полиморфизм и неравномерное распределение митохондрий гипертрофированного вентрикулярного КМЦ (ув. 4000)

При нарастающих явлениях альтерации комбинированный и ассоциативный варианты размещения митохондрий в КМЦ трансформируются в дискретный, повышается морфофункциональная гетерогенность органелл, обусловленная колебаниями энзиматической активности и степенью их повреждения. Одним из следствий хронического энергетического дефицита становится образование в КМЦ более или менее значительных скоплений этих органелл, чаще всего в околоядерной зоне либо под сарколеммой.

В клетках с поверхностными деструктивными явлениями часто встречаются компактные конгломераты митохондрий, формирующиеся вследствие их компенсаторной гиперплазии. Они состоят из органелл гипопластического типа, со сниженной активностью оксидоредуктаз и Ca^{2+} -связывающей способностью. Накапливаясь, активно пролиферирующие митохондрии деформируют друг друга, раздвигая, сдавливая и вытесняя Мф (рис. 4.42). Рядом с такими скоплениями органелл часто встречаются вторичные лизосомы, возможно, в связи с ускоренным износом гипоплазированных митохондрий.

При невозможности адаптации КМЦ к новым условиям функционирования при перинуклеарном или субсарколеммном отеке в фокусах расплавления Мф скапливаются поврежденные митохондрии, вместе с цитогранулами и продуктами деструкции других ультраструктур, свободно взвешенные в просветленном матриксе.



Рис. 4.42. Компактное межмиофибрилярное скопление «гипоплазированных» митохондрий с выраженными в различной степени деструктивными изменениями (ув. 9500)

Деструктивные изменения КМЦ часто сопровождаются активацией ЛДГ и сокращением резерва лабильного гликогена, появлением его атипичных гранулярно-фибрилярных отложений, метоболически малоэффективных белково-полисахаридных комплексов — гликосом, а также липидных капель. Типичная локализация гликосом — рядом с митохондриями и под сарколеммой. Часто они объединяются в линейные либо розеткообразные комплексы, формируют плотные конгломераты. Ассоциирование гликосом, по-видимому, отражает качественные изменения внутриклеточной среды. Признаки активирования гликолиза пропорциональны нарушениям тканевого дыхания и также отличаются мозаичностью, гистохимически подтверждаемой результатами PAS-реакции.

Перестройка **контрактильного аппарата** КМЦ сопровождается достоверными изменениями его объемной плотности в клетке и пространственных взаимоотношений с митохондриями (см. табл. 4.6). Некоторые Мф подвергаются неравномерному утолщению и продольному расщеплению. При их выраженной гипертрофии митохондрии и другие органеллы «вытесняются» из зон новообразования сократительных структур. Иногда вследствие дискоординации пластической функции в КМЦ одновременно обнаруживаются продольно, тангенциально и поперечно ориентированные пучки протофибрилл и даже целые Мф, а под сарколеммой или на размытых Z-линиях различных саркомеров образуются атипичные отложения осмиофильного материала (рис. 4.43).



Рис. 4.43. Патологическая дислокация миофиламентов (Мф) и перераспределение Z-материала в КМЦ левого желудочка (ув. 10 000)

Дискоординация сократительного цикла часто приобретает распространенный характер, обуславливая волнообразность мышечных волокон и релаксированных Мф. Наряду с поверхностными свидетельствами нарушения сократительной способности КМЦ в виде взаимного смещения дисков смежных саркомеров, на ультратонком срезе одной клетки нередко можно видеть мелкие участки пересокращения, полной релаксации и растяжения Мф.

Нередко наблюдающиеся явления лизиса контрактильных структур отличаются полиморфизмом. В одних случаях деструкции подвергаются главным образом I-диски релаксированных Мф, что иногда сопровождается их отрывом от вставочных дисков или фрагментацией Мф на уровне соответствующих саркомеров, в других случаях происходит лизис А-дисков, в третьих — обнаруживаются поля тотального расплавления органелл, в которых постоянно встречаются первичные лизосомы и аутофагосомы. Иногда лизис релаксированных саркомеров сочетается с пересокращением смежных участков тех же Мф, что в обоих случаях косвенно указывает на причастность к этим изменениям нарушений обмена Ca^{2+} . Множественные мелкие диссеминированные фокусы альтерации КМЦ, различные по характеру и фазе своего развития, чаще встречаются в гипертрофированных КМЦ и в клетках с выраженными изменениями цитоархитектоники.

В отдельных случаях, при необратимых повреждениях клеток, наблюдается мультифокальное расплавление контрактильных элементов или формируются сегментарные контрактуры. Однако для данной серии наблюдений обширные повреждения КМЦ значительно менее характерны, чем мелкие, мультифокальные, обратимые, ликвидирующиеся при активном участии репаративных механизмов КМЦ. При

этом можно наблюдать ассоциирование рибосом с восстанавливаемыми протофибриллами, рядом с тесно контактирующими между собой митохондриями (рис. 4.44).

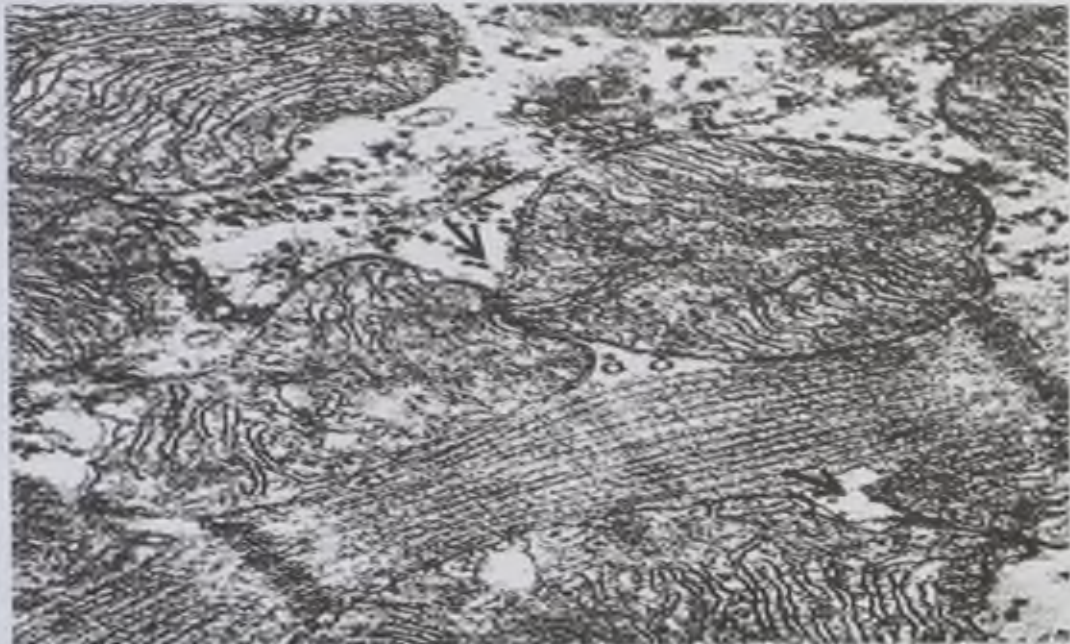


Рис. 4.44. Ассоциирование рибосом с регенерирующими протофибриллами; межмитохондриальные контакты (стрелки) (ув. 34 000)

Изменениям сократительных структур КМЦ неизменно сопутствует перестройка СПР. Согласно морфометрической оценке, объемная плотность органеллы, несмотря на неравномерное расширение канальцев, а нередко и ее терминальных цистерн, достоверно снижается (см. табл. 4.6). Мембрана некоторых цистерн приобретает мелкозубчатые контуры. В отдельных случаях она утрачивает четкость рисунка и фрагментируется. Электроннооптическая плотность содержимого чаще всего не изменяется, но иногда оно становится повышено осмиофильным, а на мембране со стороны просвета цистерны появляются тонкозернистые отложения. При выявлении Ca^{2+} и в сокращенном состоянии, и при релаксации Мф в СПР определяются зоны повышенного сродства к катиону и значительного снижения Ca^{2+} -связывающей способности. В просветах канальцев наряду с электроннопрозрачной жидкостью обнаруживаются гомогенные слабоосмиофильные субстанции, реагирующие с НГА при электронно-гистохимическом тесте на Ca^{2+} .

Деструктивные изменения КМЦ сопровождаются активацией катоболических механизмов, в том числе лизосом. Общее число этих органелл заметно возрастает, главным образом за счет вторичных форм, широко варьирующих по размерам и соотношению плотного и электроннопрозрачного компонентов. Подлежащий аутофагии материал

окружается одноконтурной мембраной, что соответствует одной из фаз образования типичной аутофаголизосомы.

Наиболее характерная локализация органелл — перинуклеарная зона, где наряду с первичными и вторичными лизосомами встречаются группы пигментных гранул. Часто активированные органеллы можно видеть среди поврежденных, в том числе миелинизированных митохондрий, в контакте с ними и липидными каплями (рис. 4.45). Лизосомы и элементы гипертрофированного пластинчатого комплекса постоянно обнаруживаются рядом с ядром КМЦ, в межмиофибриллярных пространствах и под сарколеммой.



Рис. 4.45. Вторичные лизосомы и миелиновые фигуры среди митохондрий КМЦ с деструктивными изменениями (ув. 20 000)

Ядерно-рибосомный аппарат КМЦ отчетливо реагирует на испытываемые клеткой воздействия изменениями содержания РНП, выявляемыми в саркоплазме посредством реакции Браше с рибонуклеазным контролем, а на субклеточном уровне — колебаниями соотношения моно- и полирибосом. Их скопление в фокусах альтерации органелл, по-видимому, отражает потребность в оптимизации пластических процессов при восстановлении поврежденных миофиламентов или при гиперплазии митохондрий.

Контуры ядер большинства КМЦ усложнены, причем иногда складки ядерной оболочки глубоко проникают в нуклеоплазму, по большей части заполненную мелкогранулярным эухроматином. Рядом с ядрами располагаются митохондрии, выполняя ниши, образуемые нуклеолеммой. В гипертрофированных КМЦ эти изменения наиболее демонстративны. Повышение функциональных возможностей ядер таких клеток достигается максимальным переходом гетерохроматина в эухроматин, увеличением площади поверхности ядра, сечение которого приближается по форме к прямоугольнику либо приобретает причудливую конфигурацию. Ядрышки нередко подвергаются гипер-

трофии и гиперплазии, причем в их структуре преобладает гранулярный компонент.

Показателем напряжения пластических процессов также является мультипликация аргентофильных ядрышковых организаторов, гипертрофия, гиперплазия и вакуолизация элементов ШЭР, часто обнаруживаемых не только в аксиальной зоне, но и на периферии клетки. При наличии в КМЦ двух ядер они лежат не только друг за другом, как это наблюдается в интактном миокарде, но и рядом (рис. 4.46). Перестройка внутренней архитектоники КМЦ иногда сопровождается смещением ядра под сарколемму. При нарастающей альтерации ядра КМЦ обычно подвергаются набуханию с расправлением мелких складок нуклеолеммы. Их нуклеоплазма просветляется, в ядрышках происходит лизис гранулярного компонента.

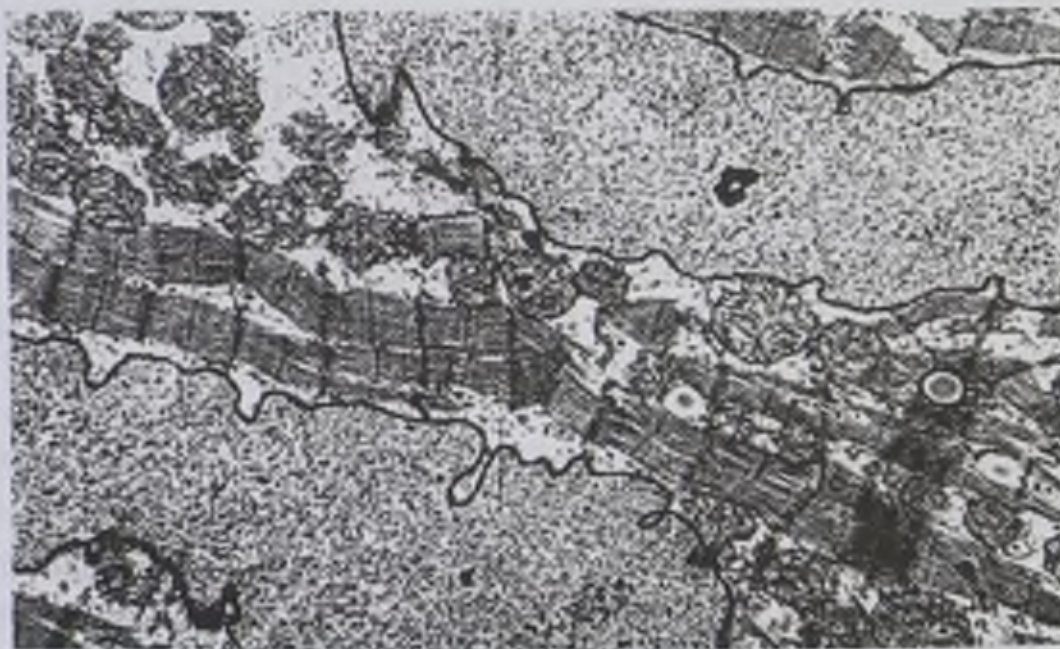


Рис. 4.46. Двухъядерный КМЦ с явлениями гидратации саркоплазматического матрикса и повреждениями органелл при рецидивирующей ишемии миокарда (ув. 6000)

При явлениях кариопикноза хроматин осаждается в просветленной нуклеоплазме и под нуклеолеммой в виде грубых осмиофильных скоплений, что, вместе с резким усложнением ее рельефа, рассматривается как начальная фаза апоптоза (Погодина Л.С. и др., 2006). На более позднем этапе патологического процесса наблюдается дегидратация саркоплазмы, резкое просветление матрикса митохондрий, деструктивные изменения их дезориентированных, уменьшенных в количестве крист. гомогенизация и резкое повышение осмиофильности Мф (рис. 4.47, 4.48).

В случае прогрессирующих деструктивных изменений в большинстве КМЦ возрастает суммарный объем в той или иной сте-

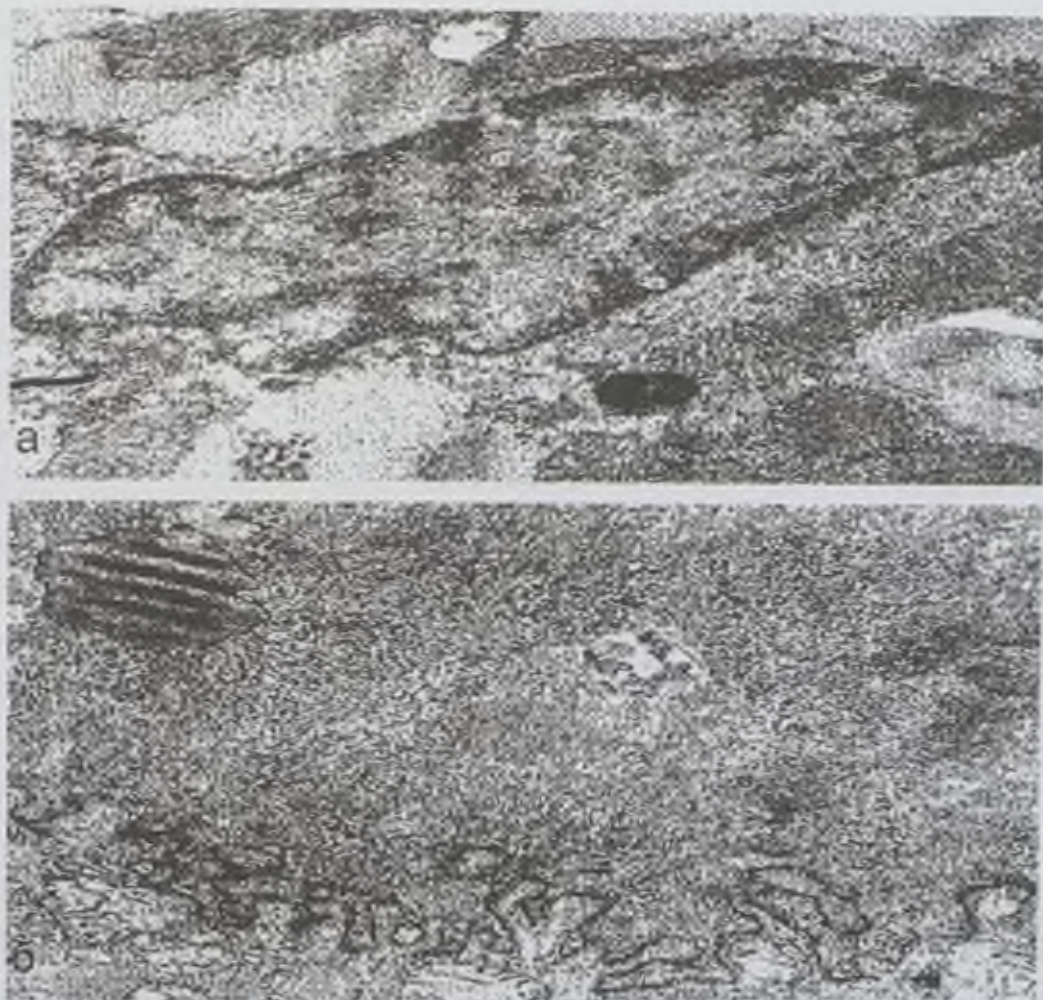


Рис. 4.47. Рецидивирующая коронарная недостаточность. КМЦ левого желудочка: а — конденсация хроматина в ядре; б — усложнение рельефа нуклосомы, нестипичные внутриядерные включения (ув. 16 000)



Рис. 4.48. Деструктивные изменения митохондрий, атрофия, дискинезия и гиперосмиофилия вытесняемых ими Мф. Рецидивирующая коронарная недостаточность (ув. 9500)

пени просветленной саркоплазмы, что приводит к повреждениям фибриллярных элементов их цитоскелета, отслойке сарколеммы,

разобшению функциональных связей между клеточными органеллами. Избыточная гидратация саркоплазматического матрикса КМЦ свидетельствует о нарастающих изменениях водно-электролитного гомеостаза таких клеток.

Иногда в КМЦ появляются липидные капли и вакуоли различного объема. В отличие от фокусов расплавления, они ограничены одно-контурной мембраной. Вакуоли располагаются перинуклеарно, между поврежденными или разобшенными отеком Мф, их содержимое — электроннооптически прозрачная жидкость, иногда содержащая взвешенные в ней цитогранулы и митохондрии (рис. 4.49).



Рис. 4.49. Вакуоль в КМЦ, заполненная электроннопрозрачной жидкостью со взвешенными митохондриями и цитогранулами. Рецидивирующая коронарная недостаточность (ув. 6000)

Между структурной перестройкой КМЦ и появлением вакуолей существует определенная взаимосвязь. Они встречаются тем чаще, чем выраженнее отклонения в цитоархитектонике КМЦ, в клетках с метаболически малоэффективными, преимущественно гипоплазированными митохондриями, которые часто подвергаются деструктивным изменениям, атрофичными или неравномерно утолщенными Мф, формирующими при расщеплении решетчатые конструкции. В их саркоплазме происходит диссоциация полисом, снижается концентрация РНП, наряду с признаками угнетения пластических процессов отмечается активирование лизосомного аппарата. Можно предположить, что в основе этих явлений лежат различные причины: нарушения водно-электролитного баланса клетки, образование сегрессом, парциальный некроз.

Проведенные исследования показали, что в реакциях структурно-функциональных звеньев ткани миокарда при острых и хронических нарушениях его кровоснабжения имеется тесная патогенетическая взаимосвязь. При этом изменения, которые возникают в резистивных сосудах и МГЦР миокарда, способны определять прогрессирующее течение ИБС еще на тех этапах, когда гипоксия, обусловленная коронарным атеросклерозом, не имеет ведущего патогенетического значения.

При экспериментально индуцированной острой ишемии миокарда в СМЦ возникают преимущественно обратимые изменения, в основе которых лежат нарушения тонуса спазмированных либо паретически зияющих резистивных сосудов и застойная гиперемия венулярных звеньев сосудистой системы с агрегированием форменных элементов крови вплоть до микротромбоза. Ангиодистония мозаично изменяет объем крови, поступающей в трофический отдел МГЦР по спазмированным или открытым резистивным сосудам. Однако гемоперфузию капилляров, кроме этого, нарушает и комплекс интра-, экстравазальных и интрамуральных факторов. Наиболее значимые из этих факторов — отек и набухание эндотелиоцитов, а также агрегация форменных элементов крови, обтурирующих капилляры. Уже на этом этапе патогенеза заболевания появляется порочный круг локальных патологических процессов. Наряду с чисто механическими явлениями экстравазальные факторы включают и гуморальный компонент в виде освобождаемых форменными элементами крови, эндотелиоцитами и активированными тромбоцитами биогенных аминов. Среди них — серотонин и гистамин, влияющие на проницаемость ГГБ и тонус ГМК, прекапиллярные сфинктеры и на эндотелиоциты, а также АТ, эндотелин, NO и другие биорегуляторы и гормоны. Появляются ангиотропные продукты деградации адениннуклеотидов и оксидативных процессов, индуцированных в КМЦ циркуляторной гипоксией (Марков М.Х., 2009). В реализации этих взаимопотенцирующихся эффектов участвуют также интрамуральные нервные терминали. Морфофункциональная реакция внутриорганной нервной системы отличается мозаичностью, обусловленной неравномерностью дисфункции МГЦР даже в пределах одного кордиона и, соответственно, циркуляторной гипоксии, что обуславливает гетерогенность изменений миокарда в этих условиях.

В цели патологических явлений, вызываемых в сердце острой ишемией, нарушения микрогемодинамики не могут не быть связанными с изменениями транскапиллярного обмена, которые потенцируют застой крови в МГЦР и гипоксию самой сосудистой стенки, а де-

полимеризация ГАГ базальной мембраны способствует повышению ее проницаемости и развитию отека периваскулярного интерстиция. Избыток жидкости в интерстиции указывает на преобладание фильтрации плазмы крови из МГЦР над ее реабсорбцией МГЦР и лимфооттоком. Отек интерстиция достигает значительной степени и вместе с выключением из кровотока части кровеносных капилляров увеличивает радиус диффузии, затрудняя обменные процессы в ткани. Механическое разобщение КМЦ и микрососудов сопровождается разрушением ячеисто-фибриллярной инфраструктуры основного аморфного вещества, что нарушает интерстициальный транспорт. Помимо этого, внутритканевая среда изменяется качественно, показателем чего являются продукты клеточной деструкции в отечной жидкости. В итоге, наряду с ухудшением кровоснабжения ткани и доставки кислорода и других субстратов непосредственно в КМЦ, нарушаются процессы внутритканевой ультрациркуляции, затрудняется резорбция и отведение продуктов тканевого обмена. Поэтому в ряде случаев причиной выключения микрососудов из кровотока становится их компрессия из-за отека интерстиция или повреждения КМЦ. Продукты нарушенного тканевого метаболизма, биологически активные факторы, доставляемые кровью, а также нейромедиаторы интракардиальной нервной системы, связываясь с рецепторным аппаратом КМЦ, нарушают координацию их сигнал-трансдукторной системы, усиливая их реакцию на циркуляторную гипоксию и тем самым усугубляя ее негативное влияние (Симоненков А.П., Федоров В.Д., 2008). Нарушение внутритканевого гомеостаза в интерстиции активирует лизосомальный аппарат всех клеточных элементов миокарда. Гипоксическое закисление внутритканевой среды, повышая активность гидролаз, поступающих в нее, в том числе и при деструкции клеток, способствует очищению интерстиция. Тем не менее острая транзиторная коронарная недостаточность нарушает филогенетически сложившуюся систему транспортно-трофического обеспечения КМЦ, способствуя повреждениям одних клеток и обуславливая компенсаторную гиперфункцию других.

Реакция сократительного миокарда на ОКН определяется стереотипными патологическими и адаптационными изменениями, соотношение которых широко варьирует в различных клетках, обуславливая мозаичность происходящих изменений. Ведущий фактор морфофункциональных нарушений, в той или иной степени присутствующих в каждом КМЦ, — «гипоксическая» перестройка энергетического метаболизма, в основе которой лежит нарушение баланса между тканевым

дыханием и гликолизом в пользу гликолиза с резким ограничением воспроизводства Кф.

Комплекс компенсаторных, приспособительных, дистрофических и деструктивных изменений КМЦ формируется на мембранно-молекулярном, субклеточном и клеточно-тканевом уровнях. Наиболее ранние механизмы защиты ишемизированного миокарда в ответ на снижение воспроизводства макроэргических фосфатов направлены прежде всего на ограничение расхода АТФ посредством перераспределения энергетических ресурсов клетки с контрактильной функции на поддержание пластических процессов и электрического потенциала цитомембран КМЦ — сарколеммы, СПР и митохондрий на докритическом уровне. Биологический смысл этого состоит в поддержании структурной основы КМЦ и ограничении внутриклеточного воспроизводства агрессивных продуктов гипоксического дисметаболизма для максимального пролонгирования периода переживания в данных условиях.

Механизмы такого рода — открытие АТФ-зависимых кальциевых каналов с выходом кальция из клеток и укорочением потенциала действия, что уменьшает поступление в саркоплазму Ca^{2+} , активирующего контрактильную функцию, ее ограничение при закислении внутриклеточной среды продуктами активирующегося гликолиза, снижение Ca^{2+} -связывающей способности Мф под прямым воздействием продолжающихся производиться тканевым дыханием H^+ и ионов фосфата, освобождающегося при распаде молекул АТФ, а также формирование моно- и гетеромембранных контактов для переброски электрического потенциала в зоны его критического снижения, в том числе и для блокирования «митохондриальной поры» поврежденных органелл, раскрытие которой сопряжено для клетки с необратимыми изменениями (Бра М. и др., 2005).

При неадекватности энергосберегающих и поддерживающих электролитный гомеостаз защитных реакций подвергающихся ишемии КМЦ повреждение локализованной в кристах их митохондрий окислительно-восстановительной цепи и разобщение окислительного фосфорилирования наряду с ограничением воспроизводства АТФ нарушают утилизацию даже того уменьшенного объема кислорода, который в этих условиях доставляется к митохондриям. Рассогласование работы митохондриальных уни-, антипортеров и анионных переносчиков в какой-то мере поддерживает электролитный баланс между матриксом органелл и внутриклеточной средой (Акопова О.В. и др., 2007). Последующее стимулирование оксидативных процессов в деэнергизированных органеллах с деполяризацией их мембран влечет явления их

диссоциации, раскрытие «митохондриальной поры» с освобождением Ca^{2+} и комплекса различных апоптогенов (Сарис Н.-Е., Карафоли Э., 2005; Зоров Д.Б., 2007).

Дисфункция окислительно-восстановительной цепи с разобщением окисления и фосфорилирования обуславливает накопление в матриксе митохондрий, а затем и в саркоплазме H^+ вместе с генерируемым гликолизом лактатом и другими недоокисленными продуктами обмена, снижает рН внутриклеточной среды, блокируя дальнейшую утилизацию гликогена, что усугубляет энергетический дефицит. При этом избыток протонов выводится из клетки через Na^+/H^+ -обменник с избыточным входом Ca^{2+} посредством $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена, что потенцирует инициальные негативные эффекты некомпартментализованного Ca^{2+} в КМЦ (Писаренко О.И., 2005; Капелько В.И., 2005).

Накапливаясь в саркоплазме и интерстиции, метаболиты и биологически активные вещества воздействуют на сигнал-трансдукторную систему КМЦ, вызывая «вторичную» дискоординацию внутриклеточных процессов (Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2005; Писаренко О.И., 2005). Морфологически этому соответствуют деструктивные изменения митохондриома, десинхронизация и повреждения контрактильного аппарата КМЦ, изменения ультраструктуры и электронногистохимически выявляемые нарушения Ca^{2+} -связывающей способности СПР, сарколеммы и митохондрий. Поступление Ca^{2+} через поврежденную сарколемму необратимо повреждает КМЦ. Возникающее при этом пересокращение или отек мышечных клеток усиливают компрессию микрососудов, что имеет непосредственное отношение к феномену «no-reflow», в той или иной степени присутствующему при каждом эпизоде транзиторной ишемии.

Перераспределение нагрузки и компенсаторная гиперфункция КМЦ предъявляют повышенные требования к их пластическому обеспечению, не всегда компенсирующему разрушение внутриклеточных структур. Полиморфизм вариантов альтерации одних и тех же структур КМЦ может свидетельствовать о неоднозначности ее механизмов либо о разных этапах стереотипных изменений. Ситуация усугубляется гипоксическим активированием катаболических механизмов, в частности лизосомного аппарата клетки. Микрорегиональные особенности тканевой гемоперфузии сообщают мозаичность морфофункциональным изменениям КМЦ. Снижение уровня энергетического метаболизма лишь в некоторых КМЦ соответствует фазе их «отдыха и восстановления», тогда как в других это определяется альтеративными изменениями митохондриома и других внутриклеточных структур. В то же время в значительной части

клеток функциональная активность органелл поддерживается на компенсаторно повышенном уровне. Морфологическим эквивалентом этого являются унификация конформационного и метаболического состояния митохондрий гиперфункционирующих клеток либо массовое повреждение органелл при деструкции КМЦ, обуславливающие патологическую гетерогенность сократительного миокарда. Наряду с микроциркуляторными нарушениями и локальными нейрогуморальными эффектами это, по-видимому, зависит и от того, в какую фазу функции КМЦ развился «ишемический криз»: либо в контрактильную фазу, когда метаболически более активные клетки более чувствительны к альтеративным воздействиям кислородного дефицита, либо в их восстановительный период, в который КМЦ более устойчивы к патологическим воздействиям.

Рецидивирующая коронарная недостаточность приводит к качественно иным, по сравнению с острой ишемией миокарда, структурным изменениям во всех функциональных звеньях кордиона. Результаты, полученные в этой серии наблюдений, свидетельствуют о структурной перестройке и функциональной дискоординации всех элементов СМЦ миокарда. Провоцируемые гуморальными факторами преходящие нарушения сосудистого тонуса — ангиоспазм либо паретическое сужение просветов приносящих и отводящих кровь сосудов — дополняются явлениями интра- и периваскулярного склероза, стойко изменяющими гемотранспортные возможности большинства структурно-функциональных единиц МГЦР миокарда. Расстройства микрогемодинамики характеризуются прежде всего явлениями застойного полнокровия. В трофическом отделе МГЦР они обусловлены совокупностью сосудистых и вневазкулярных факторов, соотношение которых существенно нарушается, в том числе и за счет присоединения изменений, требующих более или менее продолжительного периода для своего формирования, таких, как гиперпластические выступы эндотелиоцитов или явления паравазального склероза. Среди причин блокады микрососудов ведущее место занимает сладж-синдром, который можно рассматривать как перманентно текущий патологический процесс, тогда как роль набухания и отека эндотелиоцитов, значительная в предыдущей серии наблюдений, резко снижается. Это указывает на их прямую связь с «коронарным кризом». Тем не менее суммарное количество открытых, перфузируемых кровью капилляров в период «ремиссии» оказывается ниже, чем при единичном эпизоде транзиторной ишемии миокарда.

Нарушения проницаемости ГГБ также приобретают несколько иные структурно-функциональные основы. Менее существенное, чем при ОКН, увеличение степени везикуляции эндотелиоцитов крове-

носных микрососудов сочетается с признаками угнетения активного массопереноса веществ и повышенной адгезивности МПВ. Следствием этого было достоверное увеличение количества диафрагмированных и свободных трансэндотелиальных канальцев, что вместе с дилатацией межэндотелиальных щелей, иногда вплоть до образования локусов утечки, снижает селективность ГГБ. В результате, несмотря на разнонаправленный характер перестройки межэндотелиальных стыков и базальной мембраны кровеносных микрососудов, баланс между активным трансэндотелиальным транспортом и пассивным, по градиенту гемотканевого давления перемещением жидкости между кровью и внутритканевой средой смещается в сторону последнего, что вместе с недостаточностью лимфооттока способствует интерстициальному отеку и внутритканевой ретенции метаболитов.

Внутритканевый застой лимфы приобретает прогрессирующий характер. Укрепление межэндотелиальных стыков на различных уровнях лимфатической сети ведет к снижению их проницаемости и нарушению трансформации интерстициальной жидкости, резорбируемой ее корнями, в лимфу. Несоответствие конечного объема лимфы транспортным возможностям отводящих ее сосудов, дополнительно ограничиваемых периваскулярным склерозом и относительной недостаточностью их клапанного аппарата, представляет существенный фактор вторичной деформации лимфатической сети сердца.

Очевидное следствие нарушения гомеостаза внутритканевой среды — неравномерно выраженный прогрессирующий диффузный, «стромогенный», и мелкоочаговый, «заместительный», кардиосклероз, одной из причин мозаичности которого может быть «фиксированная» патологическая неоднородность СМЦ и повреждения интрамиокардиальных элементов симпатической нервной системы сердца. В результате в интерстиции микарда формируется дополнительный барьер, ухудшающий условия обмена между кровью, внутритканевой средой, КМЦ и лимфой.

В перестройку интерстиция вовлекаются все клетки тканевого микрорайона, об участии которых в этом процессе свидетельствуют такие морфофункциональные признаки изменения их секреторно-пластической активности, как множественные гиперпластические выступы эндотелиоцитов на всем протяжении МГЦР миокарда, содержащие элементы ГЭЛП, присутствие не только долго-, но и короткоживущих фибробластов-коллагенобластов, секреторная способность которых, как известно, не ограничивается только синтезом склеропротеидов и ГАГ, макрофагов, активирующихся вплоть до распада, в различной степени

дегранулированных мастоцитов и иногда — секвестрированных в микрососудах и выходящих в ткань тромбоцитов и других форменных элементов крови с их широкой гаммой биологически активных веществ.

Редукция нутритивного кровотока, расстройства интермедиарного обмена и нейрорегуляторных механизмов регуляции функции миокарда стимулируют диффузный и мелкоочаговый кардиосклероз, обуславливают существенные изменения гомеостаза внутритканевой среды, которые становятся основной последующей морфофункциональной перестройки сократительного миокарда.

Изменения вентрикулярных КМЦ при рецидивирующей коронарной недостаточности отличаются неоднозначностью, связанной с условиями их функционирования и в определенной степени отражающей микрорегиональные особенности транспортно-трофического обеспечения сократительного миокарда, со временем приобретающие «фиксированный», постоянный характер. Отчетливо выраженный морфофункциональный полиморфизм рабочих клеток миокарда обусловлен сочетанием в различной мере представленных деструктивных и адаптивных явлений, определяющих способность к долговременной компенсаторной гиперфункции одних КМЦ, прогрессирующую атрофию и необратимую альтерацию — других. Во всех случаях фоном для возникающих в КМЦ обратимых и необратимых повреждений становится постепенно усугубляющаяся перестройка их внутренней структуры, происходящая в условиях неравноценного транспортно-трофического обеспечения функции клеток, существенно влияющего на темпы и глубину этой перестройки.

В результате у значительной части КМЦ отмечаются явления гиперплазии и гипертрофии органелл еще без значительных отклонений в их распределении в саркоплазме, что расширяет базу перемежающейся функциональной активности одноименных клеточных структур, в частности элементов митохондрия. Однако в некоторых клетках подобная перестройка ультраструктуры постепенно приводит к диспропорциям в распределении органелл, снижению их «качественных» характеристик и тем самым — к существенному ограничению основной, контрактильной, функции КМЦ.

По мере накопления отклонений в цитоархитектонике КМЦ их резистентность к повторным эпизодам ишемии, наслаивающихся на эти изменения, снижается, о чем свидетельствует большее присутствие в таких клетках множественных полиморфных, как правило, еще обратимых повреждений. Не исключено, что атрофия КМЦ может сменять их гипертрофию по мере истощения компенсаторно-приспособительного

потенциала постоянно гиперфункционирующей клетки и дезорганизации транспортно-трофических процессов в миокарде.

Возрастающая патологическая структурно-функциональная гетерогенность КМЦ влечет постоянное перераспределение нагрузки между в различной степени измененными рабочими клетками кордиона. Морфофункциональные особенности митохондриального аппарата и низкий уровень КФ в сократительном миокарде свидетельствуют о том, что основная масса КМЦ работает в режиме энергетического дефицита и обусловленного этим нарушения регуляторных и пластических процессов. В результате все более хрупкий баланс адаптивных возможностей и дезинтегративных процессов, постепенно смещающийся в сторону последних, может быть необратимо нарушен либо вследствие долговременного функционального перенапряжения и недостаточности пластического обеспечения функции КМЦ, либо при рецидиве ишемии миокарда.

Во всех случаях критически важный фактор развития необратимых альтераций КМЦ — ограничение доставки кислорода и возможностей его рациональной утилизации в клетке с неизбежным нарушением редокс-гомеостаза внутриклеточной среды (Октябрьский О.И., Смирнова Г.В., 2007). Развивающийся оксидативный стресс, по-видимому, существенным образом лимитирует позитивные эффекты так называемого ишемического прекондиционирования (ИП) миокарда, наблюдаемые при кратковременных ограничениях коронарного кровотока и реперфузии сердечной мышцы (Писаренко О.И., 2005). В результате в КМЦ отмечаются изменения, которые могут быть квалифицированы как явления аутофагии, некроза или апоптоза (Погодина Л.С. и др., 2006; Манских В.Н., 2007; Мойбенко А.А. и др., 2008).

Таким образом, прогрессирующий характер перестройки миокарда при рецидивирующей коронарной недостаточности обусловлен не только систематическим наслоением изменений, связанных с очередным «коронарным кризом» на остаточные явления предыдущего. На основе изменений СМЦ, интерстиция и сократительного миокарда постепенно формируется устойчивый комплекс — порочный круг патологических причинно-следственных взаимосвязей, постоянно взаимодействующих на тканевом уровне.

Неравномерность этой перестройки неодинаково сказывается на чувствительности различных КМЦ к действию патологических факторов, связанных с острой ишемией. Нарастающая мозаичность изменений ведет к дальнейшему перераспределению функциональной нагрузки между КМЦ, а следовательно, к их прогрессирующей внутриклеточной

перестройке с гипертрофией, атрофией или альтерацией в зависимости от микрорегиональных особенностей состояния системы транспортно-трофического обеспечения функции миокарда. При этом следует отметить принципиальное сходство большинства изменений, наблюдающихся у человека и развивающихся в миокарде животных при моделировании рецидивирующей коронарной недостаточности, несмотря на отсутствие каких-либо видимых структурных отклонений в крупных артериях сердца, что свидетельствует о патогенетическом значении первично возникающих интрамиокардиальных факторов и об относительной «автономности» их формирования при хронической ИБС.

Глава 5

Структурно-функциональные механизмы развития ишемической кардиомиопатии

Как известно, патогенетическую основу ИБС составляет несоответствие кислородно-трофического обеспечения миокарда его потребностям, значительно варьирующим в соответствии с потребностями организма. Огромный адаптационный потенциал сосудистой системы здорового сердца обеспечивает его эффективную компенсаторно-приспособительную перестройку в широком диапазоне изменяющихся условий функционирования. При ИБС дисфункция этого сложно организованного сосудистого комплекса в одних случаях приводит к фатальным последствиям — асистолии, некупируемой фибрилляции желудочков, инфаркту миокарда, в других — реализуется как накопление все более глубоких патологических и все менее эффективных компенсаторно-приспособительных изменений (Кактурский Л.В., 2000; Пальцев М.А. и др., 2013).

Растянутый во времени, далеко зашедший процесс прогрессирующей патологической модификации всех структурно-функциональных компонентов миокарда сегодня рассматривается как ИКМП — клиничко-морфологический вариант хронической ИБС с соответствующей кодировкой в МКБ-10. Однако анализ становления и развития данной ситуации свидетельствует о том, что ИКМП, по сути, си-

ноним хронической ИБС, не отягощенной явлениями острой «коронарной катастрофы». В течение более или менее длительного времени патологические изменения в сердце маскируются компенсаторно-приспособительными механизмами, заложенными в системе транспортно-трофического обеспечения функции миокарда, и лишь по мере их истощения появляется клиничко-морфологическая симптоматика в виде сердечной недостаточности, эксцентрической гипертрофии и миогенной дилатации левого желудочка на фоне выраженного ангио- и кардиосклероза (Chon J., 1995; Осовская Н.Ю., 2011). В результате морфофункциональная перестройка сосудистого русла, интерстиция и сократительного миокарда достигает такой степени, когда даже относительно небольшое повышение требований к насосной функции сердца может спровоцировать его декомпенсацию.

Уровень коронарного, а точнее, гемотранспортного резерва сосудистого русла сердца — интегральный показатель морфофункционального состояния всех его структурных звеньев: магистральных артерий, интрамуральных сосудов различного калибра и МГЦР. При ИБС ограничение проходимости центральных и периферических отделов сосудистой системы сердца представляет собой единый патологический комплекс, который лежит в основе коронарной недостаточности и определяет патогенез заболевания.

Наши исследования показали, что структурно-метаболическая перестройка миокарда людей при ИКМП и животных при воздействии характерных для этого заболевания факторов имеет однонаправленный характер, причем в экспериментах гемодинамически значимые нарушения в магистральных артериях сердца не определялись. Прежде всего реагируют на воздействие проатерогенных метаболических и нейрогуморальных факторов непосредственно контактирующие с ними форменные элементы крови и эндотелиальный слой интимы. При этом негативные эффекты генерализованной реакции эндотелия реализуются как в центральных, так и в периферических отделах сосудистого русла в виде повреждения эндотелиальных клеток. Однако если в сосудах значительного калибра деформация эндотелиоцитов не оказывает заметного влияния на кровоток, то на уровне резистивных сосудов и МГЦР это уже существенно нарушает гемоперфузию высоко энергозависимой ткани миокарда. Таким образом, на начальном, доклиническом этапе заболевания будущая «коронарная недостаточность» формируется в периферическом отделе органной сосудистой системы, опережая, а в дальнейшем усугубляя гемодинамически значимые изменения стенки магистральных артерий сердца.

Многочисленные функции крови, поступающей в МГЦР, реализуются главным образом на уровне интегральных структурно-функциональных единиц ткани сердца — кордионов. Это определяет роль МГЦР как важнейшего структурно-функционального звена СМЦ миокарда, наряду с нутритивным кровотоком и селективной проницаемостью ГГБ, включающей отток лимфы и интермедиарный обмен. Однако именно состояние кровотока в МГЦР оказывает ключевое влияние на работу остальных звеньев этой системы, определяющих гомеостаз внутритканевой среды, а следовательно, и работу сократительного миокарда. Кооперативный характер функции компонентов МГЦР предполагает зависимость микрогемодинамики от состояния терминальных артерий. Изменения сосудов этого калибра патогномоничны и для ИКМП, и для всех других болезней группы ИБС. Перестройке подвергаются все слои сосудистой стенки. При этом морфофункциональная реакция эндотелиального слоя сосудов МГЦР в целом соответствует картине проатерогенной эндотелиопатии, наблюдающейся при атеросклеротическом поражении магистральных артерий (Гавриш А.С., 2009). Следствием эндотелиальной дисфункции становится нарушение ауто- и паракринных свойств эндотелиоцитов, их роли как антигемостатической поверхности, ключевого звена ГГБ, регулятора тонуса сосудистой стенки и секреторно-пластической функции всех ее клеток, а также как антигенпредставляющей клетки, продуцирующей ряд цитокинов, провоспалительных и противовоспалительных в том числе.

Инсудация плазмы из просвета в субэндотелиальную зону и подлежащие слои сопровождается реакцией клеточных элементов артериальной стенки. Вероятно, высвобождающиеся при повреждении эндотелия провоспалительные цитокины стимулируют фибробласты адвентиции. Проникая своими отростками из адвентиции до субэндотелиального пространства, активированные фибробласты вместе с ГМК обуславливают прогрессирующий пери- и интрамуральный ангиосклероз. Об участии в этом процессе ГМК свидетельствует модификация части из них по секреторно-пластическому типу, тогда как другие подвергаются гипертрофии или атрофии с накоплением между ними волокнистых элементов соединительной ткани. При этом эластическая мембрана интрамуральных артерий, независимо от их калибра, подвергается утолщению и фрагментации, а в межклеточных пространствах и в субэндотелиальной зоне происходит конденсация аморфно-фибриллярных ферризол-позитивных субстанций. По мере развития интрамуральный ангиосклероз разобщает клеточные элементы, нарушая мио-миоцитарные и мио-эндотелиальные контакты,

что в совокупности с ингибированием конституативных NO-синтаз, ангиотропными эффектами гормонов и провоспалительных цитокинов нарушает способность сосудов путем изменения тонуса адекватно реагировать на региональные трофические потребности ткани миокарда. Кроме того, в бассейне гипоперфузируемого магистрального сосуда снижение кровотока способствует нарушению тонуса мелких интрамуральных артерий и артериол, что ведет к рефлекторной гиперемии (Каро К. и др., 1981; Джонсон П., 1982; Мойбенко О.О. и др., 2003).

Степень выраженности изменений широко варьирует. Ангиосклеротическое ограничение проходимости сосудов МГЦР в связи с уменьшением ширины просвета артериол и прекапилляров дополняется набуханием эндотелиоцитов, усложнением контуров их люминальной поверхности с выбуханием ядродержащих зон клеток. Стенозирование просветов резистивных сосудов создает дополнительный барьер для периферического тока крови, который по мере прогрессирования ИБС дополнительно затрудняется из-за деформирования тонкостенных посткапилляров и венул нарастающим периваскулярным склерозом. Уменьшение емкости просветов и повышение жесткости сосудистой стенки ограничивают депонирование крови в веноулярных синусах, затрудняют их опорожнение. В связи с особенностями кровотока в дистальных отделах МГЦР и максимальной концентрацией здесь поступающих в кровь тканевых факторов агрегация ее форменных элементов и микротромбоз наиболее часты именно в этих микрососудах. Изменения резистивных и отводящих кровь сосудов, неодинаково выраженные в различных участках миокарда, разграничивают его на микрзоны венозной, реже артериальной гиперемии или ишемии, сообщая изменениям тканевых структур характерную для ИКМП мозаичность. Более того, такая микрофокальная ишемизация миокарда, сочетаясь с другими нарушениями транспортно-трофического обеспечения его функции, в какой-то момент, особенно при усилении функции сердца, может оказаться решающим фактором для повреждения КМЦ.

В начальной фазе патологического процесса нарушения микрогемодинамики имеют лабильный характер и в значительной степени компенсируются благодаря кооперативному взаимодействию функциональных единиц МГЦР миокарда, снабжающих кровью соответствующую фасцикулу: кровь любой артериолы поступает в различные веноулярные синусы, каждый из которых, в свою очередь, принимает ее из нескольких артериол. Однако по мере прогрессирования заболевания эти изменения приобретают все более устойчивый характер.

Доставляемая артериолой кровь распределяется между капиллярами в соответствии с их проходимостью, вследствие чего эндотелиоциты открытых, «зияющих» трофических микрососудов, транспортирующих наибольший объем крови, подвергаются повышенной нагрузке. Неравномерность микрогемоперфузии, при ИБС изначально отличающаяся расстройства периферического кровотока в миокарде, подчеркивает значение местных причин их развития. В соответствии с состоянием просвета кровеносные капилляры подразделяются на гиперперфузируемые, гипоперфузируемые и неперфузируемые, в том числе изредка встречающиеся — резервные. Данные, представленные в табл. 5.1, свидетельствуют о функциональной поляризации капилляров миокарда с преимущественным увеличением группы закрытых микрососудов, обтурация которых при длительном патологическом воздействии часто имеет стойкий характер. Следует отметить, что широко открытый просвет микрососуда не обязательно соответствует интенсивной гемоперфузии и его дилатация может быть обусловлена обтурацией дистальных отделов МГЦР.

Морфофункциональный полиморфизм внутри- и внесосудистых изменений, дезорганизующих нутритивный кровоток, указывает на многообразие факторов, нарушающих функцию МГЦР. В условиях прогрессирующей ишемии миокарда кровеносные капилляры представляют собой мишень не только для гемодинамических или гуморальных влияний, но и для гистиогенных воздействий. Среди них имеются механизмы, связанные с ограничением магистрального органного кровотока, нарушениями липидного гомеостаза организма или с влиянием местно образующихся биологически активных веществ и продуктов тканевого дисметаболизма, относительно автономное воздействие которых способно провоцировать негативные эффекты в структуре и функционировании МГЦР. В результате этот сегмент МГЦР из тонко координированного функционального комплекса микрососудов, постоянно изменяющих свою «специализацию» в соответствии с потребностями обслуживаемых КМЦ, трансформируется в как бы случайную совокупность несогласованно работающих элементов, ориентированных на фильтрацию либо на реабсорбцию.

Факторы, нарушающие нутритивный кровоток, могут быть условно разграничены на интравазальные, интрамуральные и экстравазальные. К интравазальным факторам прежде всего должны быть отнесены изменения условий гемоперфузии МГЦР, обусловленные перестройкой приносящих и отводящих кровь микрососудов, нарушением реологических свойств крови, агрегацией и агглютинацией ее форменных

Таблица 5.1. Количественные показатели проходимости просветов кровеносных капилляров миокарда при изучавшейся патологии, %

Функциональное состояние капилляров и влияющие на него факторы	Эксперимент							Кардиобиопсии	
	К	ФН	ОИМ	РИМ	ДЛП			ВИЗМ	ЗГПМ
					2 нед	8 нед	16 нед		
Открытые капилляры	66,8±1,2	75,0±0,5*	56,0±2,0*	52,9±1,2*	61,4±1,0*	58,5±1,0*	50,5±1,2*	52,4±0,7	35,71±1,2
Плазматические капилляры	19,1±1,0	11,0±0,7*	9,1±0,5*	12,0±0,5*	12,6±0,6*	9,8±0,7*	11,6±0,7*	16,1±0,6	13,31±0,9
• Обычные	19,1±1,0	—	4,1±0,2	4,1±0,5	5,1±0,4	4,1±0,6	4,9±0,5	6,3±0,5	3,2±0,4
• Патологически измененные	—	—	5,0±0,4	7,9±0,5	7,5±0,9	5,7±0,5	6,9±0,3	9,7±0,4	10,1±0,5
Закрытые капилляры	14,6±1,1	14,01±0,1	34,9±0,9*	35,1±0,8*	26,2±1,1*	31,8±1,3*	38,0±0,6*	31,5±0,8	50,8±1,8
• Интравазальные факторы	—	—	8,1±0,6	10,6±0,7	9,3±0,8	11,1±1,8	13,6±2,1	2,8±0,2	6,4±0,4
• Интрамуральные факторы	—	—	12,1±2,4	7,5±0,3	4,9±0,2	5,5±0,7	7,2±0,5	8,4±0,4	18,9±1,1
• Экстравазальные факторы	—	—	11,6±0,8	9,3±0,4	6,0±0,6	9,3±1,4	9,3±0,3	18,6±0,7	24,3±1,2
• Резервные капилляры	14,6±1,1	14,0±0,1	3,0±0,3*	7,7±1,0*	5,9±0,5*	5,7±0,6*	8,0±0,4*	1,7±0,1	1,2±0,1

Примечания: * — достоверное отличие от контроля; К — контроль; ФН — физическая нагрузка; ОИМ — острая ишемия миокарда; РИМ — рецидивирующая ишемизация миокарда; ДЛП — дислиппротеидемия; ВИЗМ — внеишемическая зона миокарда; ЗГПМ — зона хронической гипоперфузии миокарда.

элементов (Baskurt O., 2008; Аникеева Т.В., 2010). В результате в МГЦР систематически возникает прерывистый, зернистый, кровоток, стаз крови, микротромбозы и тромбоемболии, формирующие характерную для хронической ИБС картину вялотекущего сладж-синдрома (Панченко Е.П., 1981; Покалев Г.М. и др., 1983). Многочисленные и разнообразные локальные препятствия, формирующиеся в микрососудах на всех этапах развития ИКМП, усиливают нарушения гемоперфузии функциональных единиц МГЦР и реологических свойств крови. Группа внутрисосудистых факторов включает весь комплекс изменений конфигурации эндотелиоцитов, ограничивающих проходимость капилляров: увеличение маргинальных складок, формирование крупных микроворсин, а также полиморфных дислокационных выступов, обусловленных деструктивными изменениями цитоскелета, гиперпластическими или отеочно-дистрофическими явлениями. В последнем случае нарушение водно-электролитного баланса эндотелиальной клетки приводит к ее парциальному, а иногда и к тотальному отеку с блокированием просвета микрососуда. Нередко клапаноподобные структуры, образуемые эндотелиоцитами в устьях капилляров, чрезмерно увеличиваясь или отекая, уже не столько предохраняют микрососуды от травматичной для них систолической регургитации крови, сколько затрудняют нормальный кровоток.

Характерное для ИКМП усиление пластических процессов в эндотелиальных клетках становится непосредственной причиной нарушения гемоперфузии трофического сегмента МГЦР, и это — экспериментально подтвержденная закономерность (см. табл. 5.1). Гипертрофия и гиперплазия органелл эндотелиоцита наряду с расширением его перикариона сочетается с появлением в периферических зонах некоторых клеток «трофических островков» — выступов разнообразной конфигурации, величины и строения. Возникая как адаптационный процесс, эти изменения постепенно становятся причиной стойкого ограничения проходимости просвета капилляров и, приобретая патологический характер, усугубляют нарушения нутритивного кровотока и проявления гипоксии в поврежденной области кардиона. В эндотелиальных клетках накапливаются нитчатые филаменты и гомогенные, умеренно осмиофильные массы. Вместе с гипертрофией органелл это сообщает им сходство с артериальным эндотелием, наиболее приспособленным к гемодинамическим воздействиям. Обусловленная гиперфункцией компенсаторная «артериализация» эндотелиоцитов происходит главным образом в проксимальных отделах капилляров, тогда как в дистальных преобладает истончение стенки микрососудов.

Однако и здесь иногда наблюдаются локальные утолщения клеток эндотелия, что может быть обусловлено как гиперплазией внутриклеточных органелл, так и перемещением значительных масс цитоплазмы в зону деструкции цитоскелета с образованием «дислокационных» выступов различного объема.

Комплекс экстравазкулярных воздействий на МГЦР также полиморфен. Он включает как местные гуморальные влияния — поступление из ткани метаболитов, биологически активных веществ, продуктов расщепления коллагена, так и механическое воздействие — компрессию микрососудов поврежденными КМЦ, гипергидратированным и склерозирующимся интерстицием. В результате кровь транспортирует все меньше открытых капилляров. Ее перераспределение между микрососудами — «капиллярное шунтирование» — неизбежно увеличивает скорость кровотока, что ограничивает время контакта с диффузионной поверхностью МГЦР и влечет «капилляротрофическую недостаточность» со снижением артериовенозной разницы. Сброс артериальной крови, повышая давление в веноулярных синусах, ухудшает микрогемодинамику в сопряженно работающих функциональных единицах МГЦР.

Наряду со сложностью разграничения воздействий, оказываемых на МГЦР интра-, экстравазальными и интрамуральными факторами, нетрудно видеть патогенетическую взаимообусловленность и способность к взаимопотенцированию многих из них по принципу прямых и обратных порочных связей. Некоторые интрамуральные факторы непосредственно взаимодействуют с интравазальными нарушениями. Например, изменение антикоагуляционной функции и адгезивных свойств эндотелия вследствие дислиппротеидемической модификации плазмолеммы, повреждения гликокаликса или микрокламатов и деструкция эндотелиоцитов способствуют агрегации форменных элементов крови и микротромбозу. Секвестрированные форменные элементы освобождают широкий комплекс биологически активных факторов, воздействующих на микрососуды и мышечную ткань миокарда. Нарушение проницаемости эндотелиального пласта — интрамуральный фактор, обусловленный перестройкой эндотелиоцитов, — способствует изменениям состава плазмы крови, внутритканевой среды и кооперированию интра- и экстравазальных факторов.

Между нарушениями транспортно-трофического обеспечения функции миокарда и альтеративными изменениями КМЦ также существует как прямая, так и обратная связь. Поврежденные КМЦ не только «поставляют» своему микроокружению продукты катаболизма

и биологически активные факторы, но и механически ограничивают нутритивный кровоток, сдавливая резистивные сосуды и все другие элементы МГЦР.

В условиях патологически неравномерного кровотока гемоперфузия миокарда сопряжена с более интенсивным использованием «магистральных» микрососудов, что увеличивает нагрузку на их эндотелий. Это приводит к формированию порочного круга: ускоренный износ наряду с деструкцией части эндотелиоцитов стимулирует в них компенсаторно-приспособительные процессы, в том числе гипертрофические утолщения. В конечном итоге это стойко выключает из кровотока гиперфункционалирующие микрососуды, способствуя дальнейшей перестройке капиллярной сети. В результате наряду с ее редуцированием нарушается механизм совместного обслуживания КМЦ артериальными и веноулярными сегментами кровеносных капилляров, обусловленный архитектурой МГЦР миокарда.

Активирование пластических процессов в динамике адаптации эндотелиоцитов к изменяющимся условиям функционирования сопряжено не только с существенной перестройкой их ультраструктуры, но и с изменениями их ауто- и паракринной активности, которая существенно модифицируется из-за дополнительного стимулирования. Это чрезвычайно важно, так как эндотелий не только в экстремальных, но и в физиологических условиях продуцирует промоутеры роста фибробластов и их ингибиторы, металлопротеиназы, молекулы адгезии, ГАГ и склеропротеиды, ИЛ, ПНУП, оксид азота, гормоны и медиаторы, воздействующие на форменные элементы крови, клеточные и неклеточные компоненты интерстиция, КМЦ (Малая Л.Т. и др., 2000; Фролькис В.В. и др., 2003).

Таким образом, выключение части кровеносных капилляров из кровотока не просто сокращает количество трофических микрососудов, увеличивая радиус диффузии, но и дезорганизует транспортно-трофическое обеспечение функции КМЦ, определяя патогенетические основы кардиального X-синдрома как микроциркуляторного компонента ИКМП (Wacker C., Bauer W., 2003; Рустамова Я.К. и др., 2008; Копица Н.П. и др., 2009; Гогин Е.Е., 2011).

Реакции МГЦР, регулируемые миогенными механизмами и метаболическими факторами, значительно изменяются по мере увеличения глубины и экспозиции ишемии. Ранее выполненные исследования с моделированием острой крупноочаговой ишемии миокарда посредством дозированного ограничения гемоперфузии огибающей ветви левой коронарной артерии сердца собаки показали, что уже при ге-

моперфузии одной из магистральных артерий сердца в объеме 50% от исходного уровня во всех регионах сердца отмечаются нарушения суспензионной стабильности форменных элементов крови, повышается адгезивность стенок микрососудов. Морфологически выявляются признаки прерывистого нутритивного кровотока, часто встречаются плазматические микрососуды, явления гемостаза, с наибольшим постоянством обнаруживающиеся в дистальных отделах МГЦР. В этих наблюдениях, как и при ИБС, сочетались два момента: центральное, на уровне магистральной артерии сердца снижение объема крови, доставляемой ткани миокарда, и морфологически подтвержденное ограничение проходимости его периферических отделов, причем адаптационная артериальная гиперемия в бассейне гипоперфузии к 30-й минуте эксперимента сменяется венозной. Дальнейшее ограничение магистральной гемоперфузии приводит к более выраженным нарушениям «текучести» крови и структурным изменениям всех элементов МГЦР. При снижении кровотока до 70% изменения в бассейне гипоперфузируемого сосуда и вне его по-прежнему стереотипны и отличаются лишь степенью выраженности. Резидуальный кровоток, составлявший всего 10% от его начального объема, не приводил к запустеванию, спадению и резервированию микрососудов ишемизированной зоны, которые в большинстве случаев находятся в состоянии венозной гиперемии, что, по-видимому, пролонгирует сроки гибели КМЦ (Гавриш А.С., 1984; Фуркало Н.К. и др., 1986).

При хронизации патологического процесса, по мере прогрессирования ИКМП, нарушения периферического кровотока в миокарде также реализуются на основе «центральных» и «периферических» механизмов. Косвенным подтверждением их относительной автономности является в целом стереотипный характер изменений микрососудов в зонах гипо- и акинезии миокарда при хронической ИБС, несмотря на более выраженные нарушения микроциркуляции в бассейне стенозированной коронарной артерии. Вместе с тем их различные количественные соотношения в неодинаково кровоснабжаемых зонах сердечной мышцы обуславливают определенные качественные отличия транспортно-трофического обеспечения функции КМЦ, усугубляемые на микрорегиональном уровне. Общее для всех регионов большого миокарда явление — снижение степени его «капилляризации» — имеет как относительный, вследствие наращивания суммарного объема клеточных и не клеточных компонентов ткани, так и абсолютный характер, обусловленный редуцированием трофического отдела МГЦР. Однако если во внеишемической зоне количество кровеносных капилляров

уменьшено на 1/5 по сравнению с их физиологическим для миокарда левого желудочка человека уровнем, в бассейне магистральной артерии, стенозированной вплоть до акинезии кровоснабжаемого ею региона сердечной мышцы, он составляет не более 50% от среднестатистической нормы. С учетом функциональной дифференцировки кровеносных капилляров на «открытые», «плазматические» и «закрытые», приобретающей аномальный характер, количество микрососудов, реально участвующих в трофике неодинаково кровоснабжаемых зон миокарда, разнится еще существенно (см. главу 2). Число перфузируемых кровью капилляров вне зоны акинезии миокарда, по-видимому, соответствует минимуму, необходимому для поддержания контрактильной функции КМЦ. При этом различна и сама структура факторов, блокирующих капиллярный кровоток: в активно сокращающемся миокарде это преимущественно лабильные нарушения, такие, как гидропическая дистрофия эндотелиоцитов или периваскулярный отек, тогда как в зоне гибернирования значительно возрастает удельный вес более стабильных изменений, связанных с активацией пластических процессов в эндотелиоцитах и с явлениями диффузного кардиосклероза. В связи с тем, что в очаге акинезии количество «открытых» кровеносных капилляров отличается именно на число микрососудов, блокада которых обусловлена долговременными факторами, данное обстоятельство может рассматриваться как одна из существенных причин отсроченного восстановления сократимости миокарда после операционной оптимизации коронарного кровотока.

Параллельно с нарушением микрогемодинамики изменяются барьерно-транспортные свойства стенки кровеносных капилляров. Перестройке подвергаются все механизмы трансэндотелиального переноса веществ: активный диссептивный транспорт посредством микропиноцитоза, диффузионные процессы и парацеллюлярная ультрафильтрация. Расстройству везикулообразования при микропиноцитозе соответствуют значительные отличия МПВ по величине, их подчеркнута неравномерное, атипичное распределение в эндотелиальной клетке, слабое взаимодействие с ее плазмолеммой, появление крупных кавеол, на основе которых иногда формируются локусы утечки. Отмеченные отклонения сочетаются со снижением каталитической способности АТФ-азы и оксидоредуктаз на плазмолемме эндотелиоцитов и в везикулах. При этом доля транспортных МПВ снижается, а представляющих мембранный резерв плазмолеммы и, по-видимому, секреторных везикул — возрастает. Накопление в цитоплазме везикул, лишенных энзиматической активности, влияя на объемную плотность МПВ в

цитоплазме, маскирует подавление активного транспорта в эндотелии. Подобная картина наблюдается и при моделировании острой ишемии миокарда, и при хронической ИБС. Несмотря на угнетение микровезикулярного транспорта, способность МПВ к ассоциированию между собой возрастает. Исходя из предположения о прямой взаимосвязи между активностью плазмолеммальных энзимов и мембранным потенциалом, образование мультивезикулярных комплексов может рассматриваться как одно из следствий его снижения. Результат этого — компенсаторное формирование трансэндотелиальных везикулярных цепочек и свободных канальцев. Очевидно, что чем меньше элементов включают везикулярные канальцы, тем выше вероятность их образования и устойчивость. Транспорт веществ по таким коммуникациям зависит от времени их существования, эффективного диаметра и градиента давления, определяющего участие в процессах фильтрации и реабсорбции. Частые и протяженные истончения эндотелиоцитов, сокращая дистанцию межмембранного пробега транспортных МПВ, в известной мере облегчают их функцию, а также способствуют формированию диафрагмированных и свободных трансэндотелиальных канальцев.

Процессы парацеллюлярной ультрафильтрации также перестраиваются. В наблюдениях, связанных с дислиппротеинемией, часть межэндотелиальных щелей микрососудистой стенки заполнена осмиофильными гомогенными субстанциями, вероятно, грубодисперсными атерогенными липопротеидными комплексами, которые задерживаются протеогликановой «ловушкой». В пользу данного предложения свидетельствует отсутствие подобного явления при моделировании острой и рецидивирующей ишемии миокарда. Помимо того, часть межэндотелиальных контактов уплотняется, что отражает возросшую нагрузку на стенку микрососудов при капиллярном шунтировании крови.

Другая тенденция состоит, напротив, в повышении проходимости межклеточных щелей. Чрезмерная активация протеинкиназы С, которая стимулирует фосфорилирование β -катенина и плаксоглобина, обуславливает деполимеризацию и разрушение узловой системы, формируемой актиновыми волокнами цитоскелета контактной зоны. Это существенно влияет на механическую стабильность межэндотелиальных контактов как один из сигнальных механизмов регуляции транцитоза (Kreis T. et al., 1993; Drayer R. et al., 1995). Процесс начинается формированием протеина — фокальной киназы адгезии — цГМФ-зависимой актиноассоциированной тирозинпротеинкиназы, определяющей состояние фокальных межклеточных контактов. Вследствие последующего снижения электроннооптической плотности пятен облитерации плаз-

молема смежных эндотелиоцитов отчетливо контурируется на всем протяжении их стыка, за чем следует дилатация и самой межклеточной щели (Romer L.H. et al., 1994; Lee J. et al., 1995). Целесообразно различать две фазы процесса ее расширения: с сохранением протеогликанового фильтра, еще позволяющего эндотелиальным клеткам влиять на проходимость межклеточного стыка, и образование локуса утечки с полной утратой селективности эндотелиального компонента ГГБ.

В связи с отсутствием морфологических подходов для достоверной оценки третьего, диффузионного, механизма проницаемости, об его изменениях можно судить лишь на основании косвенных признаков. Так, адаптационное усложнение контуров плазматической мембраны увеличивает обменную поверхность эндотелия. На диффузионные процессы влияет неравномерность параплазмолеммального слоя и дислипидопротеидемическая модификация фосфолипидного бислоя плазмолеммы, качественные и количественные изменения цитоплазматического матрикса, документируемые колебаниями его объема и электроннооптической плотности, частое образование цепочек из МПВ, способствующее миграции липотропных субстратов, истончения эндотелиоцитов, иногда с появлением фенестр, обычно не встречающихся в миокарде левого желудочка. На проницаемость микрососудов определенное влияние оказывает перестройка их базальной мембраны, которая сопряжена с перераспределением ферризол-позитивных анионных групп, определяющих порозность внешнего макромолекулярного фильтра капиллярной стенки. Морфологически это проявляется гомогенизацией, уплотнением или рарификацией и очаговым рассеиванием его вещества. Отмечаемая иногда многослойность базальной мембраны может свидетельствовать о повторной замене поврежденных эндотелиоцитов новыми клетками. При атерогенной дислипидопротеидемии в базальной мембране, так же как и в межэндотелиальных щелях, обнаруживаются гомогенные субстанции, резко усиливающие ее осмиофильные свойства. В целом при хронической ИБС и характер перестройки, и количественная оценка морфофункциональных эквивалентов транскапиллярного переноса веществ свидетельствуют об изменении соотношения между обеспечивающими его механизмами: угнетении микропиноцитоза и повышении роли пассивного транспорта — диффузии и ультрафильтрации.

Таким образом, патогенез коронарной недостаточности с точки зрения транспортно-трофического обеспечения функции сократительного миокарда включает «центральный», определяемый степенью фиксированного ограничения гемоперфузии магистральной артерии

сердца, периодически усугубляемого явлениями «динамического стеноза», и «периферический» компоненты. Первый барьер, обусловленный атеросклеротическим повреждением крупной артерии сердца, органично сочетается со вторым, который формируется на уровне перфорирующих миокард интрамуральных ветвей и МГЦР. Его морфофункциональная реализация манифестируется подчеркнуто неравномерным кровенаполнением миокарда, обусловленным неадекватным состоянием приносящих и отводящих кровь отделов его МГЦР.

Патогенетически важными составляющими периферического компонента коронарной недостаточности при хронической ИБС также являются: нарушение естественной функциональной дифференцировки капилляров на открытые, закрытые и плазматические с реализацией феномена «капиллярного шунтирования» крови, искажающее эволюционно сложившуюся схему одновременного обслуживания КМЦ артериальными и венозными отделами трофических микрососудов, а также перестройка ГГБ с дезорганизацией интермедиарного обмена, потенцирующей циркуляторную гипоксию, оказывая гистотоксический эффект. Ангиосклеротическая ригидность резистивных сосудов и редукция трофических элементов МГЦР ограничивают коронарный резерв, необходимый для нормальной работы сердца при физической нагрузке или в других экстремальных ситуациях. В связи с этим и внешнеишемическая зона миокарда, функционирующего в режиме компенсаторной гиперфункции, также периодически оказывается в ситуации циркуляторной гипоксии, усугубляемой микрорегиональными нарушениями кровотока. Нагрузка на механизмы, обеспечивающие дренаж интерстиция миокарда и saniрующие внутритканевую среду, резко возрастает. Жидкость, насыщенная грубодисперсными компонентами плазмы крови и продуктами тканевого дисметаболизма, скапливается в расширенных периваскулярных и межклеточных пространствах. Осмитические сдвиги затрудняют резорбцию истинных растворов дистальными сегментами МГЦР, а макромолекулярные комплексы и материал клеточной деструкции, насыщающие межклеточную жидкость, перемещаются вместе с ее избытком на периферию фасцикулы, к корням ЛРС, обуславливая прогрессирующую перестройку всех его отделов. В бедных органеллами эндотелиальных клетках тонкостенных лимфатических капилляров и сосудов даже гипертрофия отдельных митохондрий усложняет рельеф плазмолеммы. В то же время растяжение микрососудистой стенки нередко сопровождается возникновением в ней микродефектов. Изменения тесно связаны с состоянием периваскулярного пространства, подвергающегося забо-

лачиванию ультрафильтратом крови, продуктами деструкции ткани на фоне в различной степени выраженных явлений склероза. На уровне интрамуральных корней лимфатической сети наблюдается либо дилатация межэндотелиальных щелей вплоть до зияния, либо их закрытие и «замуровывание» при явлениях прогрессирующего кардиосклероза. Оба состояния часто приобретают стойкий характер вследствие включения стропных филаментов в зоны сегментарного или циркулярного склероза, иммобилизирующего и деформирующего стенку микрососуда. Формирование патологического барьера вокруг лимфатической сети с уменьшением емкости ее корней, иммобилизацией их стенок и межэндотелиальных стыков затрудняет заполнение жидкостью и проникновение в лимфатические капилляры грубодисперсных субстанций и детрита, как бы фильтрующихся через склерозированное околососудистое пространство. Периваскулярный склероз препятствует ортоградному продвижению лимфы и полноценному опорожнению ЛРС. Вследствие микродефектов в эндотелии и постоянного зияния части стыков резорбируемая капиллярами жидкость при систолической компрессии выжимается не только в вышележащие отделы лимфатической сети, но и обратно в интерстиций.

По существующим представлениям, несоответствие между объемом поступившей в капилляры интерстициальной жидкости и оттекающей от органа лимфы устраняется в процессе ее образования посредством отфильтровывания воды на уровне посткапилляров и мелких отводящих лимфу сосудов (Куприянов В.В. и др., 1983; Чернышенко Л.В., 1983; Castenholz A., 1984). Между тем ригидность стенок на всех уровнях лимфатической сети усиливает колебания внутрисосудистого давления, резко возрастающего в момент систолического сжатия ее корней, суммарный объем которых значительно превосходит емкость вышележащих сосудов. Повышение плотности межэндотелиальных контактов лимфатических сосудов, равно как и «огрубение» сосудистой стенки вследствие фибротизации адвентиции, иницируясь как средство адаптации, со временем снижает ее эластичность и проницаемость, нарушая лимфообразование и лимфоотток с растущей в кардиофугальном направлении перегрузкой избыточным объемом всей сети, включая и ее субэпикардальный отдел. Прямым следствием этого становится стойкая дилатация и деформация стенок лимфатических сосудов, не содержащих ГМК, относительная недостаточность их клапанов, что дезорганизует лимфоток. Дальнейшее перераспределение нагрузки в лимфатической сети сопровождается образованием лимфатических капилляров в одних ее участках, запустеванием и редукцией других.

Нарушение лимфооттока ведет к накоплению в интерстиции грубодисперсных продуктов нарушенного гемотканевого обмена, тканевого метаболизма и детрита. Застой лимфы, стимулирующий склеротические процессы в интерстиции, усугубляет циркуляторную гипоксию и субстратную недостаточность, способствуя повреждениям сократительного миокарда и кардиосклерозу. Постепенно лимфогенный отек становится результатом сочетания различных механизмов нарушения лимфооттока: гиперфльтрационного, динамического, резорбционного, эвакуационного, его механической недостаточности, которые сочетаются между собой при хроническом течении патологического процесса (Гавриш А.С., Пауков В.С., 1991).

Нарушение гемолимфатического равновесия и метаболизма КМЦ приводит к прогрессирующей перестройке интерстиция миокарда, усугубляя циркуляторную гипоксию. Снижение рН внутритканевой среды ограничивает диссоциацию анионных групп ГАГ, определяющих конформационную ригидность микрофибриллярной основы аморфного вещества. Это дополняется блокированием реакционноспособных анионных групп ГАГ катионами. Различный по выраженности интерстициальный отек расширяет перикапиллярные зоны и межмышечные щели, что сопровождается деструкцией ферризол-позитивной ячеисто-фибриллярной инфраструктуры основного аморфного вещества рыхлой соединительной ткани, формирующей интерстиций миокарда. В физиологических условиях подобная ситуация предупреждается регуляторными механизмами, координирующими гемоперфузию, трансмуральный массоперенос в МГЦР и дренаж ткани.

Накопление метаболических шлаков, детрита, продуктов секреции активирующихся клеток, плазморрагии значительно изменяют условия внутритканевой ультрациркуляции биологических жидкостей. Облигатный компонент перестройки интерстиция — изменения концентрации ГАГ — весьма существенно влияет на проницаемость интерстициального геля. Смешиваясь с избытком белка, ГАГ повышают осмотическое давление, ассоциируясь с полианионами-протеинами, поступающими из МГЦР или с продуктами клеточного катаболизма и деструкции тканевых структур. Образующиеся самоуплотняющиеся ГАГ-протеиновые субстанции заполняют микроячейки, формируемые основным аморфным веществом, нарушая его свойства в качестве макромолекулярного фильтра. Грубодисперсный ферризол-позитивный продукт атипичного комплексования макромолекул в виде рыхлых, слабоосмиофильных масс осаждается на базальных мембранах и волокнистых элементах. При этом наблюдается объединение случайно

ориентированных новообразованных или дезинтегрированных отеком предсуществовавших коллагеновых фибрилл в компактные конгломераты, а эластические силы, обычно выжимающие воду при набухании интерстициального геля, уменьшаются. Гидратация, выходящая за рамки «гидрофильной емкости» интерстициального геля, ведет к дифференцировке его коллоидной и жидкостной фаз. Свободная жидкость устанавливает своеобразные коммуникации между микрозонами преобладания фильтрации и реабсорбции по пути наименьшего сопротивления. При этом страдает один из главных принципов тканевой ультрациркуляции — непосредственное «обтекание» КМЦ фильтратом крови. В результате трофика клеток сократительного миокарда осуществляется посредством вторичного обмена между их качественно измененным микроокружением и свободной жидкостью, уносящей субстраты, необходимые КМЦ. К капиллярному сбросу крови присоединяется феномен «интерстициального» шунтирования, дополняющий гипоксию субстратной недостаточностью и усиливающий цитотоксическое воздействие метаболических шлаков.

Перестройка интерстиция в силу неравномерности микроциркуляторных нарушений отличается мозаичностью. В результате в одном и том же наблюдении отмечается неравномерно выраженный межуточный отек; накопление во внутриклеточной среде ГАГ-протеиновых субстанций с примесью детрита и разрозненных коллагеновых фибрилл; участки с преобладанием фибриллярных структур, образующих войлокоподобные скопления или интегрирующихся в коллагеновые комплексы и, наконец, очаги фибротизации миокарда. Фокусы максимальной выраженности таких изменений — перикапиллярные зоны и околосоудистые пространства, где накопление многокомпонентной самоуплотняющейся массы, труднопроницаемой для любых веществ, постепенно формирует периваскулярный склеротический футляр. С учетом феномена интерстициального шунтирования разобщение микрососудистого ложа и КМЦ определяются значительно более сложными механизмами, чем простое удлинение внутритканевых транспортных коммуникаций. Кроме того, огрубение и гипертрофия эндомизиума, межфасцикулярных и периваскулярных прослоек, формирование перикапиллярных и перицеллюлярных футляров соединительной ткани, хаотичное новообразование «перемычек» между ними не только ограничивают транспортно-трофические процессы, но и нарушают естественные регуляторные взаимосвязи отдельных структурных звеньев кордиона.

Изменения «стромального» компонента ИЕТ миокарда при хронической ИБС определяются как стимулирующим воздействием цирку-

ляторной гипоксии и адаптативной реакцией КМЦ на долговременную гиперфункцию, так и широким спектром гуморальных воздействий. Описанные преобразования осуществляются при участии всех клеток тканевого микрорайона. В интерстиции обнаруживаются фибробласты, окруженные новообразованными фибриллами, фиброциты и разрушающиеся, уже неидентифицируемые клетки, запаянные в очагах фиброза. Чаше других встречаются «долгоживущие коллагенобласты» с длинными, далеко проникающими лентовидными отростками. Биосинтез коллагена осуществляется как центральными, так и периферическими участками клетки. Закономерная особенность — «вазофильная» ориентация фибробластов, отростки которых окружают микрососуды и, продуцируя коллаген, увеличивают патологический барьер между кровью и КМЦ. Активная вазофильная ориентация фибробластов и продуцирование коллагена их длинными отростками, систематически встречающимися на значительном удалении от клеточного тела, часто вне видимой связи с отдающей их клеткой, не исключают и «дистанционный» фибриллогенез в механизмах диффузного кардиосклероза, развивающегося при хронической ИБС.

При ИБС и сердечной недостаточности нарушения внутрисердечной гемодинамики тесно сопряжены с повышением как «митогенной» и склерогенной активности интерстициальной жидкости миокарда, так и с накоплением в ней факторов внеклеточного катаболизма (Weihrauch D. et al., 1998; Müller-Werdan U., Wedan K., 2000). Изменения внутритканевой среды провоцируют десмолитическую реакцию, в которую вовлекаются гематогенные элементы и все клетки миокарда, включая вентрикулярные КМЦ. Универсальная форма их участия в процессах внеклеточного катаболизма — активирование лизосомного аппарата и воспроизводства матриксных маталлопротеиназ в ответ на нарушение тканевого гомеостаза с последующим освобождением энзимов во внутритканевую среду, в том числе и при деструкции клеток (Shirwany A., Weber K., 2006). Полиморфное семейство металлопротеиназ вместе с сериновой протеазой, плазмином, лизосомными гидролазами и другими катаболическими ферментами диполимеризует грубодисперсные субстанции, накапливавшиеся в интерстиции, облегчая их резорбцию корнями ЛРС. Не исключено, что эти же катаболические факторы способствуют поперечной диссоциации мышечных волокон сократительного миокарда (Michael O. et al., 2005; Crahan H. et al., 2008; Копиця М.П. и др., 2010).

Клеточная резорбция фибриллярных структур, представляющая более специализированный ответ, развивается лишь через определен-

ный период от начала патологического воздействия, по-видимому, необходимый для формирования фибробластов-фиброкластов, которые не встречались в интактном миокарде, а также при острой ишемии или при двухнедельной дислипидемии. Таким образом, адаптационная коллагенолитическая реакция интерстиция как бы складывается из срочной и долговременной фаз. Характерным компонентом последней следует считать вторичное «выключение» фибробластических элементов, разрушающихся в скоплениях коллагена, образующихся при их собственном участии. При хронической ИБС, однако, прогрессирующая перестройка интерстиция миокарда, осуществляющаяся при очевидном повышении активности десмобластических факторов, имеет более сложную основу, чем простой избыток синтеза коллагена. Нарушение динамического равновесия между его новообразованием и катаболизмом отмечается при отчетливых морфологических симптомах ускорения обоих этих процессов. Полученные данные позволяют предположить, что наряду с повышением темпов коллагеногенеза происходит качественное изменение процессов формирования и волокнистых структур, и десмолизиса: полиморфный состав новообразующейся «стромы» не всегда позволяет считать ее полноценной соединительной тканью.

В сердце, как и в любом другом органе, тканевые и гематогенные клеточные элементы являются источником широкого спектра биологически активных веществ, воздействующих на все компоненты ткани. Так, эндотелин, секреция которого эндотелиоцитами возрастает по мере редуцирования трофического звена МГЦР вследствие «шунтирования» крови по функционирующим микрососудам, с возможным снижением pO_2 , повышает изометрическое усилие и АТФ-азную активность актомиозина КМЦ, подобно брадикинину оказывая положительные ино- и хронотропные эффекты на сократительный миокард (Неверова М.Е. и др., 1995; Winegrad S., 1997). Освобождаемый клетками микрососудов АТ-II стимулирует опосредуемую НАДН/НАДФН генерацию супероксид-аниона, блокируемую лозартаном (Lang D. et al., 1997). В совокупности с «эндотелиогенными» эндотелинами, метаболитами арахидоновой кислоты, оксидом азота, брадикинином это разнонаправленно изменяет морфофункциональное состояние фибробластов, модулируя биосинтез коллагена и катаболические процессы в интерстиции (Gallagher A.M., Yu H., Printz M.P., 1998; Drimal J. et al. 1999; Figueroa X.F. et al., 1999). Помимо того, при нарушениях микроциркуляции секреторная активность эндотелия включает воспроизводство таких провоспалительных цитокинов, как IL-1, -2, -6, ФНО- α ,

факторов гемостаза, молекул клеточной адгезии, способствующих имобилизации тромбоцитов и других форменных элементов, которые освобождают свой гетерогенный «багаж» биологически активных факторов в кровотоки и интерстиций (Черний В.И., 2007).

В свою очередь, макрофаги, тучные клетки, фибробласты, а иногда и присутствующие в интерстиции форменные элементы крови служат источником многочисленных цитокинов, воздействующих не только на морфогенез соединительной ткани миокарда, но и на эндотелий и КМЦ (Massey K.D. et al., 1995; Iwai N. et al., 1996; Loucks E. et al., 1999). Свидетельством этого является рост содержания РНК в немышечных клетках миокарда, экспрессия коллагена I и III типов и таких пара- и аутокринных факторов, как провоспалительные цитокины, основной фактор роста фибробластов (Ishibashi Y. et al., 1997), ИЛ-1, ИЛ- β и ИЛ-6, трансформирующие факторы роста β , 1 и 3, ФНО- α (Yue P. et al., 1998), металлопротеиназы (Creemers E. et al., 1997; Coker M.L. et al., 1998), инсулиноподобный фактор активации тромбоцитов (Loucks E. et al., 1999), ренин и альдостерон (Iwai N. et al., 1996), которые стимулируют кардиосклероз и угнетают сократительную функцию ишемизированных КМЦ, влияют на синтез ими NO (Yamamoto K. et al., 1997) и провоцируют апоптоз (Meldrum D.R., 1998; Loucks E. et al., 1999).

Мощное воздействие на морфофункциональное состояние всех тканевых компонентов, поддерживающих нормальный баланс соединительной ткани и сократительного миокарда, оказывают сами КМЦ, причем по мере становления и развития сердечной недостаточности это влияние возрастает и качественно изменяется. В спектр синтезируемых вентрикулярными КМЦ биологически активных веществ входят металлопротеиназы, коллагеназы (стромелизин, желатиназы А и В), при миокардиальной недостаточности участвующие в дилатации левого желудочка и влияющие на напряжение сердечной стенки (Creemers E. et al., 1997; Coker M.L. et al., 1998), вазоконстриктор резистивных сосудов эндотелин-1 и вазодилататор аденозин (Gryglewski R.J. et al., 1996; Pernow J., Wang Q.-D., 1997), эстрогены и простагланцины (Grohe C. et al., 1996, Gryglewski R.J. et al., 1996.), АТ, лейкоцитстимулирующие и ряд других гуморальных факторов (Kim Sh. et al., 1995; Massey K.D. et al., 1995).

В индуцировании фенотипического модулирования и ремоделирования сердца (независимо от давления крови) наряду с РААС ведущую роль играют провоспалительные цитокины (Kim Sh. et al., 1995; Коваленко В.Н. и др., 2013). АТ-II, секретлируемый КМЦ и немышечными клеточными элементами, вызывает транзиторное повышение

Ca^{2+} в фибробластах и стимулирует образование O_2^- НАДФН-оксидазой (Bahnon T.D., 1995; Pagano P.J. et al., 1998). Накапливаясь в условиях неадекватного транспортно-трофического обеспечения функции миокарда и оксидативного стресса, обусловленных хронической ИБС, АТ-II функционирует как медиатор и фактор высвобождения цитокинов и активации синтазы альдостерона, тем самым модулирующий пролиферацию фибробластов. Повышенная локальная экспрессия синтазы альдостерона четко ассоциируется с фиброзированием миокарда, гипертрофией левого желудочка и развитием сердечной недостаточности. В комплексе с факторами роста — трансформирующим β , инсулиноподобным, тромбоцитов — АТ-II участвует в реконструкции коллагена и сжатию интерстициального геля (Yaxada T. et al., 1996; Takizawa T. et al., 1997; Schlaich M. et al., 2000; Dzau V.J., 2001). Ведущая роль в развитии кардиального фиброза экспрессии этих факторов и прежде всего ТФР- β , ингибирующего синтез NO, подтверждается возможностью резкого ограничения данных негативных эффектов антагонистом рецептора АТ-I лозартаном (Tomita H. et al., 1998; Watson S. et al., 1998). В то же время в различных тканях и миокарде ингибируется альтернативный путь преобразования АТ-I в АТ-II, который определяется воздействием АПФ-2, катализирующим воспроизводство АТ-(I–VII) (Tipnis S. et al., 2000). Тропный к mas-рецепторам, присутствующим в сосудах, сердце и других органах, АТ-(I–VII) ограничивает пролиферацию ГМК и гипертрофию КМЦ, секрецию альдостерона, оказывает антикоагулянтное и натрийуретическое действие, стимулирует воспроизводство NO (Santos R., Ferreira A., 2007).

Свойства цитокинов, экспрессируемых в миокарде при ИБС-индуцируемой сердечной недостаточности, также функционально неоднозначны. В настоящее время достоверно верифицирована их причастность к процессу ремоделирования сердца с необратимой дилатацией его полостей, доказана способность стимулировать гипертрофию КМЦ, ГМК и оказывать отрицательный ипотропный эффект, а также дискоординировать эндотелийзависимые вазомоции резистивных сосудов и запускать процессы апоптоза. Активирование ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β стимулирует металлопротеиназы и ухудшает экспрессию их ингибиторов, что, однако, при хронической ИБС не предотвращает интерстициального фиброза (Brozkurn V. et al., 1996; Whelan R. et al., 2010; Ковалева О.Н., 2011). Появление и накопление не характерных для нормального миокарда склеропротеидов, ассоциирующихся с полипептидными продуктами альтерации миокарда и белками плазмы, создает предпосылки для аутоиммунных реакций. Присутствие в миокарде

активированных элементов моноцитарно-макрофагального и фибробластического ряда, мастоцитов с признаками дегрануляции, повышение секреторно-пластической функции клеточных элементов сосудистой стенки, альтеративные изменения сократительного миокарда на фоне прогрессирующего диффузного кардиосклероза могут рассматриваться как морфофункциональная симптоматика вялотекущего иммуновоспалительного процесса, который по существующему мнению, представляет собой облигатный компонент морфогенеза ИКМП.

Перестройка миокарда происходит с обязательным участием его нервной системы. Нервные окончания более чувствительны к колебаниям тканевого уровня O_2 , чем КМЦ. Повреждения симпатических нейронов сердца отмечаются уже при умеренной ишемизации, не оказывающей подобного воздействия на вентрикулярные КМЦ (Simula S. et al., 2002). В связи с этим морфофункциональная реакция элементов симпатической нервной системы опережает изменения рабочих клеток миокарда, а ее гомеостатическая и адаптационно-трофическая функция, ориентированная на поддержание постоянства внутритканевой среды и регуляцию интенсивности обменных процессов, в условиях хронической гиперфункции КМЦ подвергается мозаичным изменениям. В зависимости от тяжести и длительности патологического процесса повреждения интрамиокардиальной нервной системы могут быть проходящими или органическими, всегда сохраняя мозаичный характер. Нейрональная дисфункция сердца определяется повышенным высвобождением норадреналина из симпатических нервных окончаний с резким локальным повышением концентрации нейромедиатора до цитотоксического уровня, повреждением транспортных систем его обратного захвата нервными терминалями, нарушением биосинтеза при усиленном катаболизме и элиминировании из ишемизированного миокарда (Nakatata T., Nagao K., 1996; Скворцов А.А., Пожарская Н.И., 1999). Наряду с сиюминутными цитотоксическими эффектами — возрастающей потребностью КМЦ в кислороде, Ca^{2+} -зависимыми повреждениями митохондрий и контрактильного аппарата, провоцированием оксидативного стресса — хроническая дисфункция САС стимулирует явления кардиосклероза, гипертрофию КМЦ, а также может быть триггером апоптоза КМЦ (Скворцов А.А., Пожарская Н.И., 1999; Сергиенко В.Б., Самойленко Л.Е., 2006).

Среди сложного комплекса биологически активных веществ, стимулирующих десмогенез, существенная роль принадлежит РААС, селективная блокада эффекторного звена которой на уровне МГЦР и клеток-продуцентов коллагена заметно ограничивает явления кардиосклероза

(Satoh M. et al., 2002; Яблучанский Н.И., 2007). Следует также отметить тесную функциональную взаимосвязь между САС и РААС в активации макрофагов, мастоцитов, а также при комплексном воздействии на гуморальную и барьерно-транспортную функции эндотелиального монослоя. Следствием такого взаимодействия становится повышение в интерстиции уровня провоспалительных цитокинов, по принципу обратной связи стимулирующих активность нейроэндокринных механизмов (Fu Y. et al., 2004; Баллюзек М.Ф. и др., 2005; Красносельский М.Я. и др., 2010). Воздействие общих и местных гуморальных факторов не только стимулирует явления кардиосклероза, но и сообщает ему аутокаталитический характер. Прогрессирующее течение этого патологического процесса изменяет общую архитектуру и вязко-эластические свойства коллагенового каркаса миокарда, повышая энергозатратность сократительного цикла, что также способствует развитию сердечной недостаточности (Изаков В.Я., Колосов Е.В., 2005).

Несмотря на ухудшение транспортно-трофических процессов, сократительный миокард должен обеспечивать насосную функцию сердца. Ситуация, складывающаяся при клинической и экспериментальной патологии, по своей сути представляет собой «конфликт» между целостным организмом, продолжающим предъявлять определенные требования к сердцу, при этом не поддерживая более гомеостаз внутритканевой среды на необходимом для КМЦ уровне, вследствие чего внешнемиочелюстная зона миокарда оказывается лишь «условно интактной» (Черпаченко Н.М., 1979). Даже при частичном снижении кровотока в одной из магистральных артерий сердца возникновение зоны хронической гипоперфузии в стенке левого желудочка влечет морфофункциональную и метаболическую перестройку всего миокарда, глубина которой пропорциональна степени коронарной недостаточности (Гавриш А.С., 1984; Фуркало Н.К. и др., 1986).

Любая биологическая система характеризуется определенным гомеостазом, который поддерживается благодаря непрерывному притоку энергии, образующейся при расщеплении трофических субстратов, часть которой используется для самовосстановления этой системы. Следовательно, даже кратковременное снижение воспроизводства энергии ниже минимально допустимого уровня неизбежно травмирует клетку, запуская комплекс адаптационных процессов, недостаточность которых приводит к альтеративным изменениям КМЦ. В настоящее время установлено, что кинетические характеристики КМЦ находятся в более тесной зависимости от коронарного кровотока, чем это считалось ранее, реагируя уже при его снижении на 30% от базового уровня, одна-

ко акинезия миокарда наступает лишь после ограничения гемоперфузии более чем на 70% (Ross J., 1991; Аронов Д.М., Лупанов В.П., 2002).

Механизмы нарушения сократительной способности миокарда при острой поверхностной, глубокой и рецидивирующей коронарной недостаточности существенно отличаются. Так при 30-минутном ограничении гемоперфузии одной из магистральных артерий сердца на 30% в условиях эксперимента изменения КМЦ имеют адаптационную направленность и ограничиваются зоной гипоперфузии миокарда, тогда как при 50% ограничении они уже повсеместны, а при неэкстремальном — до 70% — снижении уровня кровотока от его исходного объема в этом сосуде морфофункциональные изменения КМЦ ишемизированного и условно интактного миокарда разнятся лишь количественно и определяются соотношением альтеративных и приспособительных сдвигов, представленных в обратных пропорциях относительно степени ишемизации миокарда (Гавриш А.С., 1984).

Дисфункция МГЦР и нарушения гемодинамики в магистральных артериях сердца взаимосвязаны и взаимообусловлены. При этом не исключено, что повышение периферического сопротивления вследствие структурной перестройки микрососудов оказывает дополнительный проатерогенный эффект на стенку коронарных артерий и их ветвей, способствуя повышению нагрузки на их уже дистрофически измененный эндотелий. Различные патогенетические компоненты дисфункции МГЦР: расстройства микрогемодинамики, трансэндотелиального и интермедиарного обмена, сочетаясь и усиливая тем самым оказываемый эффект, непосредственно обуславливают изменения обмена и повреждения КМЦ, оказываясь важным звеном в патогенезе их ишемических повреждений. При этом между нарушением процессов транспортно-трофического обеспечения функции миокарда и его альтеративными изменениями существует как прямая, так и обратная связь. Поврежденные КМЦ не только «поставляют» своему микроокружению продукты катаболизма и биологически активные факторы, но и механически ограничивают нутритивный кровоток, подвергая компрессии резистивные сосуды и все другие элементы МГЦР.

Неодинаковая интенсивность гемоперфузии подвергающейся ишемизации и внеишемической зон сердечной мышцы, реакция МГЦР и интракардиального нервного аппарата, иное исходное состояние и неизбежное перераспределение функциональной нагрузки между КМЦ резко усиливают их морфофункциональную гетерогенность. В результате физиологическая гетерогенность миокарда, прослеживаемая в норме лишь от молекулярного до клеточного уровня организации,

качественно перестраивается, смещаясь на новые, тканевый и органный уровни.

При светооптическом исследовании этому соответствует чередование фокусов повышения и снижения двулучепреломления контрастными структурами КМЦ, появление мелкоочаговых диссеминированных повреждений миокарда, являющихся неизбежным структурным следом каждого эпизода транзиторной коронарной недостаточности. Мозаичность изменений, инициируемых ею в сократительном миокарде подтверждается гистохимическими тестами на окислительно-восстановительные ферменты. Наряду с их инактивацией в фокусах альтерации КМЦ, отмечаются более существенные по сравнению с контролем колебания каталитической способности энзимов в гиперфункционирующих и находящихся в восстановительной фазе клетках.

Под электронным микроскопом это подтверждается адаптационным феноменом унификации конформационного состояния митохондрий, который реализуется практически в объеме всего КМЦ, тогда как в контроле чередование различных фаз функционирования осуществляется на уровне отдельных органелл. Экстенсивный принцип повышения мощности энергообеспечивающей системы гиперфункционирующей клетки документируется ультрацитохимически, интенсивным маркированием окислительно-восстановительных ферментов митохондрий во всей плоскости ультратонкого среза, не наблюдающимся в контроле. При усугублении патологического процесса морфофункциональная гетерогенность митохондрий восстанавливается, но уже на качественно иной, патологической основе, вследствие накопления в них более или менее значительных деструктивных изменений.

Снижение коронарного кровотока и, соответственно, доставки O_2 ограничивает потребление СЖК, переключая метаболизм КМЦ на утилизацию глюкозы и резервного β -гликогена. Вследствие минимализации аэробного окисления СЖК и глюкозы резко возрастает роль анаэробного пути ее утилизации, который становится основным источником АТФ. Между тем, по современным представлениям, именно гликолиз является преимущественным источником АТФ для процессов, которые прямо или косвенно регулируют цитозольный уровень Ca^{2+} (Opie L.H., 1993).

Нарушение в митохондриях окисления СЖК влечет накопление в их матриксе недоокисленных продуктов, которые ингибируют энзимы дыхательной цепи и пируватдегидрогеназу. В результате работа энергообразующей системы органелл, функционально интегрирующей цикл трикарбоновых кислот и окислительно-восстановительную цепь,

подвергается «двустороннему» негативному воздействию: несмотря на растущую концентрацию пирувата, возможность его поступления в цикл Кребса ограничивается, а дефицит O_2 нарушает элиминирование H^+ из митохондриального матрикса при посредстве ЦХО, блокируя аэробный гликолиз, компенсирующий инициальное ограничение утилизации СЖК ишемизированным миокардом (Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф., 1986; Orié L.H., 1993).

Более низкая по сравнению с дегидрогеназами резистентность к гипоксии ЦХО позволяет предположить, что инициальное закисление внутриклеточной среды начинается с матрикса митохондрий. Накопление в нем протонов, обусловленное еще продолжающимися на уровне цикла Кребса окислительно-восстановительными реакциями без их адекватного элиминирования кислородом вследствие инактивации комплекса I и ЦХО, компенсаторно повышает депонирование Ca^{2+} в органеллах, подтверждаемое ультрацитохимически. Несмотря на разобщающий окисление и фосфорилирование эффект, обмен накапливающихся в митохондриях протонов на свободный Ca^{2+} саркоплазмы в данной фазе патологического процесса имеет вполне определенный адаптационный характер, направленный на поддержание электролитного гомеостаза КМЦ.

Сохранение каталитической способности СДГ на более высоком по сравнению с другими дегидрогеназами уровне соответствует реализации одного из механизмов защиты КМЦ при дефиците O_2 (Лукьянова Л.Д., 2007, 2011). На этих же этапах ишемической перестройки их энергетического метаболизма осуществляется еще одна важная адаптационная реакция: лабильное ассоциирование митохондрий. Число функциональных контактов этих органелл в КМЦ непостоянно и определяется морфофункциональным состоянием клетки. Оно резко возрастает при физической нагрузке, оставаясь при эффективной адаптации миокарда в условиях патологии достоверно выше, чем в покое и значительно снижаясь с развитием сердечной недостаточности (Пауков В.С., Гавриш А.С., 1987; Проценко Д.Д. и др., 1995; Гавриш А.С. и др., 1996).

Биологический смысл этого явления можно объяснить исходя из хемиосмотической теории, согласно которой воспроизводство АТФ в митохондриях осуществляется за счет разности потенциалов на их внутренней мембране, генерируемой окислительно-восстановительными процессами, а образующийся посредством ассоциирования органелл разветвленный «митохондриальный ретикулум» служит для оперативной передачи энергии к пунктам максимальной потребности в ней (Скулачев В.П., 1989). Дефицит кислородного обеспечения

аэробной энергообразующей функции митохондрий КМЦ трансформирует органеллы из генераторов в потребители АТФ. Гидролиз АТФ митохондриальной АТФ-азой на внутренней мембране органелл позволяет поддерживать ее электрический потенциал на номинальном уровне. При недостаточности этого механизма мембранный потенциал может «приниматься» от других органелл благодаря электрокабельным свойствам митохондриального ретикулума. Поддержание мембранного потенциала митохондрий жизненно необходимо для КМЦ, так как критическая деэнергизация даже части этих органелл сопряжена с открытием вольтзависимого анионного канала — митохондриальной поры, что является триггерным механизмом апоптоза и некроза ишемизированных клеток (Sastre J. et al., 2000; Зоров Д.Б. и др., 2007; Сагач В.Ф. и др., 2009).

Пролонгирование «коронарного криза» крайне ограничивает элиминирование метаболических шлаков из ткани, провоцируя «тотальный» ацидоз КМЦ, сопровождающийся снижением внутриклеточного пула адениннуклеотидов и накоплением в саркоплазме Ca^{2+} , неорганического фосфора, недоокисленных жирных кислот и липидов с детергентными свойствами, подавлением анаэробного пути утилизации углеводов, электролитным дисбалансом, диссоциацией цитомембран с выходом во внутриклеточную среду активированных лизосомальных гидролаз и нуклеаз (Меерсон Ф.З., 1984; Opie L., 1989). В наших наблюдениях этой фазе дезадаптации соответствовало также появление и накопление в КМЦ трудноутилизуемых белково-полисахаридных комплексов — гликосом, в образовании которых, согласно электронноцитохимическим данным, принимает участие Ca^{2+} , недостаточно элиминируемый из саркоплазмы КМЦ.

Цитотоксические эффекты циркуляторной гипоксии при ОКН (ишемия потребления, по Jennings R. et al., 2001), обусловленные ингибированием воспроизводства и транспорта энергии, неразрывно сопряжены с явлениями оксидативного стресса. Механизмы внутриклеточного генерирования АФК стереотипны. В КМЦ, как и в других клетках, к этому причастны лизосомы, ксантиноксидаза, 5-липооксигеназа, цитохром P-450, НАДФН-оксидазы, однако доминирующая роль принадлежит митохондрию ишемизированных клеток (Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В., 2007). Из нескольких функциональных комплексов митохондрий, продуцирующих АФК, в этом отношении наиболее активны начальный и средний компоненты дыхательной цепи, ассоциированной с внутренней мембраной органелл. При ишемии АФК образуются главным образом в так называемых «паразитарных ре-

акциях» — прежде всего в начальном участке дыхательной цепи митохондрий ($\text{CoQH}_2\text{-NAD}^+$), при участии NADH-CoQH_2 -редуктазы, активность которой повышается на фоне возрастания уровня восстановленных флавинов и при блокаде цитохром-С-зависимого рецептора на внешней мембране органелл (Виноградов А.Д., Гривенникова В.Г., 2005; Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В., 2007).

Интенсивность рН-зависимых митохондриальных реакций образования АФК стимулируется лактат-ацидозом. При соответствующей экспозиции ОКН наряду с липопротеидными комплексами цитомембран мишенью АФК становятся различные звенья энергогенерирующей системы митохондрий, замыкая порочный патогенетический круг до благополучного разрешения ситуации или до необратимого повреждения КМЦ (Белинечев И.Ф. и др., 2005).

Энергетический дефицит и внутриклеточный ацидоз нарушают функции ионных каналов, помп и депо (Liu H. et al., 1997). Обусловленное гипоксией нарушение регуляции электролитного гомеостаза КМЦ ведет к их перегрузке некомпартиментализованным Ca^{2+} , ограничивает воспроизводство макроэргических фосфатов с неизбежным накоплением в саркоплазме продуктов клеточного дисметаболизма. Маркирование митохондрий при выявлении Ca^{2+} становится подчеркнуто неравномерным. В дилатированных канальцах и подвергшихся вакуолизации цистернах СПР специфическое гиперконтрастирование и следовое количество продукта электронноцитохимической реакции с НГА отмечается как при релаксированных, так и при сокращенных Мф. В базальной мембране КМЦ заметно уменьшается концентрация выявляемых ферризолом некомпенсированных отрицательных зарядов, что соответствует снижению ее функции в качестве основного внеклеточного депо Ca^{2+} . Конформационные сдвиги, изменяющие Ca^{2+} -связывающие свойства гидрофильных полярных оснований фосфолипидов плазмолеммы, нарушают характер ее специфического маркирования при реакции на Ca^{2+} .

Накоплению Ca^{2+} в КМЦ также способствуют рецепторопосредованные механизмы, о чем свидетельствует активирование АДЦ, наблюдающееся на фоне ингибирования MAO в поврежденных митохондриях, по-видимому, не всегда уравниваемое менее лабильной фосфодиэстеразой. Критическое повышение проницаемости сарколеммы под действием фосфолипаз и активирующегося ПОЛ, диагностируемое тестами с «мелкодисперсными» электронноплотными маркерами (таннином или коллоидным лантаном), соответствует необратимому повреждению клетки (Шаров В.Г., 1981).

Гипоксическое закисление внутриклеточной среды, начинающееся с матрикса митохондрий, тесно сопряжено с угнетением активности креатинкиназы, лимитирующим воспроизводство Кф, который обеспечивает механическую функцию КМЦ. Это провоцирует прогрессирующую дисфункцию контрактильного аппарата клетки: десинхронизацию саркомеров, формирование контрактур при критическом повышении уровня Ca^{2+} и неорганического фосфора в саркоплазме. Помимо того, закисление саркоплазмы способствует лабильности мембран лизосом, выходу гидролаз и повреждению КМЦ (Капелько В.И., 2005; Борисенко В.Г. и др., 2010; Яковлева Л.Н., Шустваль Н.Ф., 2010).

Снижение коронарной гемоперфузии на 70% — своеобразный порог, за которым условия функционирования КМЦ неодинаково кровоснабжаемых участков сердечной мышцы принципиально изменяются, так как вследствие гипо- и акинезии ишемической зоны остальной миокард принимает дополнительную нагрузку, перманентно переключаясь на режим компенсаторной гиперфункции. При такой экстремальной ишемии миокарда глубокие структурно-метаболические отличия между его неодинаково кровоснабжаемыми зонами находят отражение в иных механизмах повреждения КМЦ, которые в очаге ишемии являются итогом переживания клеток на фоне раннего вынужденного выключения из сократительного акта, тогда как во внешнеишемических отделах миокарда это следствие более или менее продолжительного периода их некомпенсируемого износа (Гавриш А.С., 1982). Мозаичность микроциркуляторных нарушений, прослеживаемая во всем миокарде, и несовпадение функциональных циклов КМЦ обуславливают доминирование в основной массе рабочих клеток неишемизированного миокарда преимущественно адаптационных изменений, в то же время провоцируя повреждения некоторой части из них. Явления деструкции по своему характеру и глубине существенно отличаются в различных КМЦ, что, по-видимому, свидетельствует о неоднозначности механизмов альтерации и неодномоментности их реализации (Scott B., Kerber R., 1992; Капелько В.И., 2005).

В акинетическом миокарде все внутриклеточные ресурсы направляются на поддержание номинальной жизнеспособности ветрикулярных КМЦ. При этом обозначаются две основные группы клеток: относительно мало, обратимо поврежденные и подвергшиеся выраженным деструктивным изменениям, с многочисленными «переходными» вариантами. Преобладающие вначале КМЦ первой группы во все возрастающем числе трансформируются в поврежденные необратимо, изначально присутствие некоторого числа которых, очевидно, предо-

пределяется микрорегиональными особенностями нейротрофических сдвигов и транспортно-трофического обеспечения функции клеток и их неодинаковым исходным состоянием.

Таким образом, ограничение механической активности в острой фазе ишемизации миокарда может рассматриваться как защитный механизм, а гибель таких КМЦ — как следствие истощения внутриклеточных резервов, возобновление которых, равно как и освобождение внутриклеточной среды от продуктов нарушенного метаболизма, в данных условиях крайне ограничено. Однако в клинике магистральный кровоток все же чаще всего возобновляется до развития полномасштабного инфаркта миокарда, и очередной эпизод коронарной недостаточности оставляет после себя «структурный след» в виде мелкоочаговых диссеминированных очагов повреждения КМЦ, число которых пропорционально глубине ишемизации миокарда и ее экспозиции, так же как и отсроченное восстановление контрактильной функции сердечной мышцы, иногда растягивающееся на срок от нескольких часов до многих дней (Аляви А.Л. и др., 2002; Самадов Ш.Х., Кокшенева И.В., 2010).

Собственно преходящая ишемия миокарда как таковая не имеет клинических аналогий, будучи неразрывно связанной с «реперфузионным синдромом», пролонгирующим сократительную дисфункцию миокарда, инициированную эпизодом коронарной недостаточности. Суммарный эффект, оказываемый на миокард этой ситуацией, включает две составляющие: его ишемизацию и последующие повреждения, причиняемые ткани реперфузией после снятия «центрального», артериального, компонента ограничения коронарного кровотока, причем реперфузионные повреждения могут быть значительнее, чем непосредственно обусловленные циркуляторной гипоксией (Carlucci F. et al., 2002; Бокерия Л.А., Чигерин И.Н., 2007). Механизмы, лежащие в основе постишемического «станнинга» миокарда при «коронарном кризе», полностью не установлены. Контрактильной дисфункции и метаболическим сдвигам в КМЦ способствуют как экзо-, так и эндогенные механизмы. Реперфузионный феномен и последующее «оглушение» миокарда включает тесно взаимосвязанные мио- и ангиогенные компоненты. Возобновление магистрального кровотока сопровождается более активным включением в патологический процесс гематогенных факторов. Биологически активные вещества, поступающие в кровь из ишемизированной ткани и индуцируемые общеорганизменной стрессорной ситуацией, в первую очередь катехоламины, АТ и эндотелин, провоспалительные цитокины, тромбоцитарный фактор активации, γ -интерферон, факторы комплемента С3а, С5а и многие другие, по-

вреждают гликокаликс эндотелиоцитов, дестабилизируют тромбоциты и лейкоциты, способствуя их активной адгезии к эндотелиальному монослою и освобождению доставляемых биологически активных факторов (Baskurt O., 2008; Анিকেева Т.В., 2010). Помимо того, при «реперфузионной» обтурации микрососудов отекающими клетками сосудистой стенки и компрессии поврежденными КМЦ наряду с секвестрированием эритроцитов иммобилизируются и другие, более «агрессивные» форменные элементы крови (Самадов Ш.Х., Кокшенева И.В., 2010). Трансэндотелиальное рекрутирование нейтрофилов в период постишемического станнинга миокарда сопровождается «респираторным взрывом», провоцируемым липопротеидными продуктами тканевого катаболизма с образованием АФК и вторичных факторов свободнорадикального окисления, потенцирующих дестабилизацию цитомембран (Sharna M. et al., 2003).

Комплекс клеточных и гуморальных взаимодействий, присутствующих при ишемии/реперфузии миокарда, реализующийся с активным участием системных и локальных медиаторов воспаления, квалифицируется как воспалительная реакция, которая включает активацию лейкоцитов, тромбоцитов, макрофагов, системы комплемента, экспрессию молекул адгезии, широкого спектра цитокинов, в том числе ФНО- α (Levy J., Tanaka K., 2003; Galinanes M. et al., 2008; Zeller C. et al., 2009). Этот цитокин с выраженными кардиотропными свойствами, в повышенной концентрации освобождается макрофагами, ухудшает функцию митохондрия КМЦ, активирует индуцибельную NO-синтазу, способствует окислительной модификации тропониона и других белков с выраженным негативным инотропным эффектом, вместе с IL-1 β активирует воспроизводство АФК, провоцируя митохондриальный вариант апоптоза (Canton M. et al., 2006; Neusch Ph. et al., 2007).

Суммарные последствия ишемии/реперфузии миокарда зависят от глубины и продолжительности первой составляющей этого патогенетически целостного процесса (Судаков Н.П. и др., 2010). Экспериментально установлено, что ограничение коронарного кровотока на несколько минут оставляет лишь минимальный след, превышение 5-минутного порога нарушает сократительную функцию миокарда в течение трех последующих часов, а ишемический эпизод продолжительностью более 15 мин пролонгирует станнинг до 6 ч, при более продолжительной экспозиции обуславливая структурно-метаболические изменения, хронизирующие реперфузионную «оглушенность» миокарда, до 4 нед (Яковлева Л.Н., Шустваль Н.Ф., 2010). При транзиторном, купирующемся в течение нескольких минут присту-

пе коронарной недостаточности структурные изменения миокарда в целом вполне обратимы, а реактивная гиперемия, при сохраненном коронарном резерве достигающая максимума к 4–5-й минуте реперфузии, пятикратно увеличивает миокардиальный кровоток, который нормализуется еще через 10–15 мин (Писаренко О.И., 2005). За это время в КМЦ восстанавливается аэробная утилизация энергетических субстратов с возвращением уровня АТФ до субнормального значения. КМЦ благодаря мобилизации из саркоплазмы в сарколемму рецепторов GLUT-1 и GLUT-4 активно поглощают глюкозу, метаболизм которой уже не блокируется, как при ишемии, на этапе образования лактата, а проходит полный цикл окисления в митохондриях до CO_2 и H_2O (Young L. et al., 1991). Быстрый рост концентрации Кф приводит к восстановлению контрактальной функции Мф. Вымывание из внутриклеточной среды и интерстиция лактата и других дисметаболитов оптимизирует электролитный обмен, резко ограничивает процессы ПОЛ, получающие дополнительный импульс в начальной фазе реперфузии, способствуя нормализации сократимости миокарда. Вместе с нарушениями метаболизма в большинстве КМЦ ликвидируются и ультраструктурные свидетельства ишемии: набухание митохондрий, неравномерная дилатация элементов СПР, признаки дискинезии их контрактального аппарата, восстанавливается резерв гликогена (Jennings R. et al., 1985). Пролонгирование ишемизации миокарда ведет к росту внутриклеточной концентрации H^+ и лактата, снижает рН и замедляет анаэробное рефосфорилирование АДФ в АТФ. Дефицит АТФ частично компенсируется за счет прогрессирующего снижения внутриклеточного фонда адениннуклеотидов посредством реакции, катализируемой миокиназой с образованием из АДФ АМФ и аденозина, диффундирующего в интерстиций (Судаков Н.П. и др., 2010; Новикова М.С. и др., 2010; Самадов Ш.Х., Кокшенева И.В., 2010; Лупанов В.П., Максименко А.В., 2011). Накапливающиеся в клетке лактат, неорганический фосфор и другие дисметаболиты повышают осмотическое давление, провоцируя гидратацию цитоплазмы эндотелиоцитов и КМЦ. Компрессия микрососудов поврежденными КМЦ, их обтурация отекающими эндотелиоцитами и стагнированными клетками крови определяют феномен «no-reflow», неизменно присутствующий при реперфузионном «оглушении» миокарда (Moens A. et al., 2005; Dirken M. et al., 2007). Последний реализуется преимущественно на уровне МГЦР, вследствие чего восстановление магистрального кровотока не влечет немедленного устранения сократительной дисфункции миокарда.

Быстропроходящий характер гидропической дистрофии способствует улучшению тканевого кровотока, что, однако, оказывается недостаточным для купирования постишемического станинга миокарда вследствие изменений контрактильного аппарата КМЦ и других внутриклеточных систем, обеспечивающих его нормальное функционирование. Основываясь на существующих представлениях, можно заключить, что постишемический реперфузионный феномен как бы пролонгирует и усугубляет основные дисметаболические явления, дискоординирующие электролитный обмен и процессы энергообеспечения КМЦ ишемизированного миокарда, стимулируя механизмы внутриклеточного катаболизма и оксидативного стресса, которые определяют патогенетические основы развития постишемического «оглушения» миокарда (Kaplan S. et al., 1995; Дедов И.И., Александров А.А., 2006).

Перестройка электролитного метаболизма КМЦ, начинающаяся индуцируемым ишемией открытием АТФ-зависимых K^+ -каналов плазмолеммы в ответ на ограничение ресинтеза АТФ, приводит к утечке ионов K^+ вовне по концентрационному градиенту. Накопление их на внешней поверхности КМЦ снижает величину мембранного потенциала, укорачивает потенциал действия и тем самым спонтанную возбудимость вплоть до энергосберегающей остановки сокращений КМЦ. Однако адаптационные изменения, происходящие в КМЦ, часто утрачивают в той или иной мере присущие им цитопротекторные свойства (Paris S., Pouyssegeur J., 1983; Koike A. et al., 1996).

Другой, в принципе адаптационный механизм состоит в активации сарколеммного Na^+/H^+ обмена, направленного на замещение ионами натрия протонов, в избытке накапливающихся в саркоплазме при анаэробном гликолизе (Paris S., Pouyssegeur J., 1983; Koike A. et al., 1996). Мощным стимулом для активации этого механизма становятся медиаторы общей и местной РААС и САС. Освобождение ишемизированными клетками и нервными терминалями наряду с аденозином таких биологически активных веществ, как кинины, АТ, норэпинефрин, нейротрансмиттеры рецепторопосредованным путем дискоординирует сигнал-трансдукторную систему КМЦ и их метаболизм (Писаренко О.И., 2005; Капелько В.И., 2005).

При ОКН изменения интрамурального нервного аппарата, как и МГЦР, отличаются неравномерностью и варьируют от обратимой «дезвезикуляции» ее терминальных элементов до их деструкции. Стойкая «десимпатизация» соответствующих тканевых микрорегионов вместе с нарушениями микроциркуляции усугубляет мозаичность морфофункциональной реакции «оглушенного» миокарда. Наряду с этим

реперфузия влечет массируемую дегрануляцию тучных клеток с констриктивным ангиотропным эффектом. Поступающие в интерстиций гепарин и гистамин, простадины и лейкотриены, факторы роста и нейтральные протеиназы триптаза и химаза, матриксные металлопротеиназы оказывают дестабилизирующее воздействие на КМЦ, микрососуды и клеточные элементы интерстиция (Гавришева Н.А., Ткаченко С.Б., 2003; Brower G. et al., 2007).

Локальные колебания уровня нейрогормональных медиаторов через соответствующие рецепторы провоцируют накопление в КМЦ некомпартментализованного Ca^{2+} , освобождающегося из внутриклеточных депо и поступающего в саркоплазму извне по концентрационному градиенту. Ионобменный $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ механизм, в норме удаляющий из саркоплазмы избыток Ca^{2+} в обмен на Na^+ , при ишемии переориентируется в противоположном направлении. Резкое ограничение явлений станнинга миокарда при постишемической реперфузии безкальциевым раствором свидетельствует о ключевой роли кальциевой перегрузки КМЦ при их постреперфузионной акинезии (Gross H. et al., 1995). В «ишемической» фазе патологического процесса закисление внутри- и внеклеточной среды снижает активность Na^+/H^+ и реверсированного $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена, оказывая некоторый «защитный эффект» (Ladilov Y. et al., 1995). Однако при постишемической реперфузии миокарда восстановление рН интерстиция, значительно опережающее этот процесс в саркоплазме КМЦ, стимулирует оба этих ионобменных механизма, обуславливая дальнейшую перегрузку клеток Ca^{2+} (Steenbergen C. et al., 1993; Liu H. et al., 1997; Van Emous J. et al., 1998), ведущую к кальпаин-зависимому лизису миофибриллярного тропонина, который при ишемии сдерживается низким значением рН саркоплазмы (Lazdunski M. et al., 1985). Нарушения электролитного гомеостаза при «оглушении» миокарда также во многом обусловлены цитотоксическими эффектами оксидативного стресса, механизмы развития и патологическое воздействие которого не менее травматичны и многообразны, чем последствия кальциевой перегрузки КМЦ, и почти на 80% определяют патогенез миокардиального «станнинга» (Shattock M., 1997). Вымывание из ткани метаболитов, ингибирующих контрактильную функцию КМЦ, при восстановлении коронарной гемоперфузии создает предпосылки для возобновления аэробной утилизации энергетических субстратов. Однако поврежденные митохондрии еще не способны к ее полноценной реализации, что приводит к относительному избытку O_2 , который не может быть метаболизирован такими органеллами. Нарушение функции электронтранспортной цепи органелл обуславливает всплеск генериро-

вания АФК, потенцируемый ксантинооксидазой, которая активируется ишемией (Li X.Y. et al., 1993; Sekili S. et al., 1993; Van Eyk J.E. et al., 1998).

Вследствие недостаточности антиоксидантных механизмов в КМЦ накапливаются ионы восстановленного железа, H_2O_2 , супероксид-анион, пероксинитрит, другие высокотоксичные вторичные радикалы кислорода, причем перекись водорода способна к трансмембранной миграции даже в относительно мало поврежденные КМЦ. Мишенью для оксидорадикалов являются все структурные компоненты КМЦ, в том числе миофиламенты. Окисление тиоловых групп вместе с ацидозом и ионами фосфора снижает кальциевую чувствительность Мф (Ehring T. et al., 1992; Скулачев В.П., 1998; Петлюшкина О.Ю. и др., 2006). Перекисно-окислительная модификация тропонина и других белковых молекул контрактального аппарата, их поперечная сшивка диеновыми конъюгатами наряду с дефицитом АТФ и избытком Ca^{2+} способствует пересокращению, патологической релаксации и лизису Мф. Дестабилизируя цитомембраны и повреждая ионтранспортные механизмы сарколеммы и СПР, оксидативный стресс усугубляет перегрузку КМЦ некомпартментализованным Ca^{2+} как в период их ишемизации, так и при постишемическом «оглушении» миокарда (Cohen M. et al., 1994; Shattock M.J., 1997).

Многочисленные факторы, прямо или косвенно влияющие на контрактальный аппарат КМЦ, наряду с такими локальными, морфологически манифестированными явлениями, как контрактуры или лизис миофиламентов, обуславливают их гораздо более распространенный поверхностный протеолиз. Обратимое «генерализованное» повреждение контрактальных элементов, преимущественно тропомиозиновых комплексов, рассматриваемое как непосредственная причина постишемической дисфункции миокарда, может проявляться не только десинхронизацией Мф со сдвигом их латерального регистра, но и частым ассоциированием гранул РНП с регенерирующими протофибриллами, а на светооптическом уровне — извитостью пучков мышечных волокон. Несмотря на обратимый характер подобных изменений, их ликвидация требует некоторого времени, что во многом определяет продолжительность реперфузионного «станнинга» миокарда (Braunwald E., Kloner R., 1982).

Помимо необратимого повреждения части КМЦ, оказавшихся в момент «острого коронарного криза» в наименее благоприятных условиях не только вследствие своего функционального цикла, но и микрорегиональных факторов, таких как блокада питающих их микрососудов, локальный выброс гормонов и других биологически активных веществ

элементами интрамуральной нервной системы или форменными элементами крови, ишемия/реперфузия миокарда может осложняться несколько «отсроченной» программируемой смертью его рабочих клеток (Рыбакова М.Г., Кузнецова И.А., 2005; Дедов И.И., Александров А.А., 2006). Число КМЦ, подвергающихся самоликвидации посредством этого генетически регулируемого каскадного АФК-зависимого процесса, определяется прежде всего повреждениями митохондриома КМЦ, освобождающего комплекс индукторов апоптоза на всех этапах патологической ситуации пропорционально интенсивности дестабилизирующих воздействий. Помимо того, на «эндогенные» механизмы наслаиваются рецепторопосредованные воздействия, например, связанные с ФНО- α (Joashi U. et al., 2002; Zore M. et al., 2003). Наряду с негативными эффектами ОКН в последние годы серьезно обсуждаются ее кардиопротекторные свойства, так называемый феномен ИП — способность краткосрочной неэкстремальной ишемизации миокарда повышать его резистентность к подобным повторным воздействиям стимулов большей интенсивности (Przyklen K.K., Kloner R., 1998; Гринь В.К. и др., 2011). ИП миокарда, пролонгирующее период переживания вентрикулярных КМЦ при фатальных нарушениях коронарной гемоперфузии, включает «ранний» или «классический» и «отсроченный», наблюдающийся через сутки и более, адаптационные ответы (Marber M. et al., 1993; Ping P., 1997). Защитный эффект ИП определяется ограничением энергозатрат и, соответственно, катаболизма макроэргических фосфатов, накопления лактата с закислением внутриклеточной среды и связанной с этим осмотической перегрузки КМЦ (Schaefer S. et al., 1995). В обоих случаях реализуются как общие механизмы, так и более или менее характерные для каждой из фаз данного адаптационного феномена, причем если для «раннего» варианта ИП это прежде всего сложные метаболические сдвиги, при его отсроченной реализации подключается и генетический аппарат КМЦ (Ausma J. et al., 1998; Shulz R. et al., 2001; Frangogiannis N. et al., 2002).

Основными факторами, «запускающими» формирование ИП, считаются умеренное инициальное снижение фонда адениннуклеотидов, отмечаемое, несмотря на ингибирование F_0F_1 -АТФ-азы митохондрий IF_1 -белком, синтез и сродство которого к данной АТФ-азе возрастают при ишемии, а также ограничение каталитической способности Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азы Мф, Ca^{2+} -АТФ-азы СПР и Na^+ , K^+ -АТФ-азы сарколеммы КМЦ (Vuorinen K. et al., 1995; Kloner R.A., Jennings R., 2001). Смягчая деструктивные эффекты ишемии/реперфузии миокарда, ИП способствует более быстрому восстановлению АДФ-стимулируемого

дыхания митохондрий, окислительного фосфорилирования и фосфатного потенциала, а также энерготранспортных процессов посредством наращивания митохондриального пула КФ и повышения коэффициента ассоциативности митохондрий (Пауков В.С., Гавриш А.С., 1987; Писаренко О.И., 2005).

В «отсроченной» фазе ИП активно поддерживается индуцированная ишемией/реперфузией экспрессия КФК, энзимов энерготранспортной системы и пентозофосфатного шунта, Г-6-ФДГ, причастной к обеспечению пластической функции КМЦ, ферментов их антиоксидантной защиты: каталазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы (Ланкин В.З. и др., 2000). Реализация кардиопротекторных свойств ИП осуществляется при непосредственном участии СТС КМЦ, которая становится мишенью для полифункционального комплекса гормонов, цитокинов и метаболитов, освобождаемых миокардом при ишемии/реперфузии. Их рецепторопосредованные воздействия реализуются через различные звенья СТС КМЦ, сопряженные с АДЦ, фосфолипазами С и Д, механизмами редокс-регуляции клеточных функций (Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2005; Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В., 2007). Эффекты, оказываемые через вторые посредники фосфоинозитолового комплекса, iNOS, сигнальные АФК, изменяют внутриклеточный баланс цАМФ, цГМФ, NO, синергетически влияют на клеточный кинем, систему фосфолипаз и фосфатаз, а при «отсроченном» ИП — и на клеточный геном (Mitchel M. et al., 1995; Vahlhaus C. et al., 1998; Kloner R., Jennings R., 2001). Ограничивая уровень некомпартментализованного Ca^{2+} , воздействуя на АТФ-зависимые K^+ -каналы сарколеммы и митохондрий, корригируя активность АТФ-аз и ферментов, использующих АТФ, стимулируя дислокацию переносчиков глюкозы к плазматической мембране, а также при посредстве ядерного транскрипционного фактора NFκB экспрессию «heat-shock» белков-ферментов антиоксидативной защиты, ИП оказывает антистрессорный и энергосберегающий эффекты, улучшая при этом субстратное обеспечение КМЦ (Young L., 1991; Fralix T. et al., 1993; Doenst T. et al., 2001; Петрищев Н.Н. и др., 2006).

В клинике хронической ИБС постишемическое «оглушение», оставка, станнинг миокарда не являются единичным эпизодом. На относительно медленно прогрессирующие атеросклеротическое стенозирование коронарных артерий и на перестройку периферических отделов сосудистого русла сердца наслаиваются эпизоды динамического стенозирования магистральных артерий либо резкое повышение потребности сократительного миокарда в кислородно-транспортном

обеспечении при физической нагрузке или в стрессорных ситуациях с феноменом «коронарного обкрадывания» сосудов, наиболее скомпроментированных атеросклеротическим процессом, сообщая приступу стенокардии характер «смешанной ишемии» вследствие сочетания ишемии «снабжения» и ишемии «потребления» (Jennings R. et al., 2001; Kloner D., Jennings R., 2001). Повторные эпизоды ишемизации миокарда, продолжающиеся 10–15 мин, пролонгируя его станнинг, оставляют структурный след в виде клеток с адаптационными и патологическими изменениями, а также необратимо поврежденных КМЦ, замещающихся соединительной тканью, дополняя картину ИКМП (Kloner R. et al., 2001; Цыпленкова В.Г., 2005). Частые рецидивы ОКН в одной и той же области способны вызывать долговременную дисфункцию миокарда вследствие его «оглушения» либо хронического «гибернации» в ответ на хроническое снижение коронарного кровотока (Rahimtoola S., 1989). Однако при во многом сходной клинической симптоматике обоих вариантов хронического нарушения сократительной функции миокарда их патогенетические механизмы и структурно-метаболическая основа существенно разнятся.

Станнинг — следствие повреждения миокарда при гемоперфузии после достаточно глубокой и продолжительной, но еще не вызывающей инфаркт ишемизации, причем «оглушенное» состояние может пролонгироваться повторными, травматичными для МГЦР и КМЦ эпизодами ОКН, последствия которых наслаиваются друг на друга. Гибернация же миокарда представляет собой комплекс компенсаторно-приспособительной перестройки и альтеративных изменений венстрикулярных КМЦ, обусловленных истощением их адаптационного потенциала при ограничении коронарного кровотока, приобретающем хронический характер. В клинической практике определяющим обстоятельством, чаще всего инициирующим данный феномен, является снижение потребления кислорода КМЦ в ответ на наслаивание негативных последствий рецидивирующих эпизодов ишемии миокарда дистальнее гемодинамически значимого коронарного стеноза (Reneman R., 1998). Неидентичность «оглушенного» и «гибнированного» миокарда подтверждается функциональными, гемодинамическими и метаболическими особенностями, характерными для каждой из этих ситуаций. При станнинге базальный кровоток в соответствующих регионах миокарда достоверно не отличается от нормального уровня, тогда как в зоне «спящего» миокарда он устойчиво снижен, несмотря на компенсаторное развитие васкулярных коллатералей (Bolli R., Marban E., 1999). При этом отсутствие коронарного резерва, истощенного вследствие

патологической перестройки всей системы транспортно-трофического обеспечения функции миокарда, ведет к прогрессированию деструктивных изменений, так как положительный ответ при его естественной или «медикаментозной» стимуляции оплачивается ухудшением метаболического статуса КМЦ (Sun K. et al., 1996; Heusch G., Schulz R., 1998; Dutka D., Camici P., 2003). И станнинг, и гибернация миокарда, посредством снижения контрактильной функции и перестройки метаболизма обеспечивающие максимальное энергосбережение, пролонгируют переживание КМЦ в условиях хронически неадекватного транспортно-трофического обеспечения их функций. В обоих случаях в метаболизме КМЦ преобладает повышенное потребление глюкозы, поддерживается целостность цитомембран и некоторый ипотропный резерв, однако, если подолжительность потенциала действия «оглушенного» миокарда сохранена или даже укорочена, при его гибернации она, напротив, резко увеличена (Braundwald G., Rutherford I., 1986; Bito V. et al., 2004; Gerd H. et al., 2005), а облигатно выявляемые при этом метаболические маркеры ишемии в условиях гибернации миокарда определяются лишь факультативно (Лутай М.И., 2009; Борисенко В.Г. и др., 2010).

В зависимости от продолжительности периода сократительной гиподисфункции, обусловленной редуцированием питающего миокард кровотока, различают гибернацию кратковременную и длительную, продолжающуюся более 24 ч (Hearse D., 1997). Наряду с часто повторяющимися эпизодами коронарной недостаточности в бассейне стенозированной артерии достаточным условием хронической сократительной дисфункции миокарда может быть стабильное снижение коронарного резерва при почти нормальном базовом кровотоке. При обтурации коронарной артерии адаптивную перестройку КМЦ в какой-то мере поддерживают межартериальные коллатерали, дополняющие редуцированный кровоток (Dutka D., Camici P., 2003; Саидова М.А., 2005). В бассейне подвергшейся стенозированию магистральной артерии сократительная функция миокарда корректируется в соответствии с доставкой кислорода, причем механизм саморегуляции миокарда по восстановлению так называемого перфузионно-сократительного соответствия включается уже с 30% порога гипоперфузии (Ross J., 1991). Важнейшее следствие этого адаптационного механизма состоит в дискретном, «ступенчато нисходящем» характере ограничения сократительной функции миокарда, которое происходит по мере прогрессирования атеросклеротического стенозирования питающей его артерии и тем самым снижения уровня гемоперфузии региона сердечной мышцы,

орошаемого пораженным сосудом. Коррекция этого несоответствия осуществляется ограничением энергозатрат КМЦ посредством снижения их контрактильной активности адекватно кислородно-трофическому обеспечению функции миокарда. Таким образом, при хронической ИБС имеет место не перманентная ишемия, а повторяющаяся ишемизация сердечной мышцы, обусловленная рецидивирующими эпизодами коронарной недостаточности, индуцируемыми ситуативными повышениями потребности миокарда в оксигенации. Это хронизирует процессы патологической и компенсаторно-приспособительной перестройки вплоть до его гибернации. Клинически это проявляется симптоматикой нестабильной стенокардии с отсутствием в периоды ремиссий биохимических и электрофизиологических свидетельств ишемии миокарда, тогда как их наличие при *status anginosus* соответствует его инфарктированию (Лутай М.И., Лысенко А.Ф., 2006). В результате миокард разграничивается на неодинаково кровоснабжаемые, функционально неидентичные макрзоны, в которых закономерности изменений вентрикулярных КМЦ различны. Определяющим фактором перестройки гибернированного миокарда становится неадекватность транспортно-трофического обеспечения, несовместимая с его активной контрактильной функцией, тогда как вне этой зоны таковым оказывается перманентное компенсаторное напряжение, необходимое для выживания организма в данных условиях. Соответственно, доминирующими тенденциями изменений КМЦ в зоне гипокинезии миокарда становятся явления атрофического характера, тогда как при хронической гиперфункции чаще преобладает наращивание их объема.

Процесс установления «перфузионно-сократительного соответствия» (Ross J., 1991) при ограничении снабжения сократительного миокарда кислородом начинается с нарушения сократимости КМЦ вследствие дефицита АТФ. Снижение внутриклеточного рН, увеличение в саркоплазме содержания Ca^{2+} и неорганического фосфора приводит к переключению клеток с кислородоемких окисления СЖК и аэробного гликолиза на кислородсберегающую, но энергетически менее эффективную анаэробную утилизацию глюкозы (Saddik M., Lopaschuk G., 1991; Heusch G., Schultz R., 1998; Kim S. et al., 2003; Сидоренко Г.И., 2003). В долговременном аспекте энергозатратные процессы минимизируются не только за счет акинезии КМЦ с последующим редуцированием наиболее «энергопотребляющих» внутриклеточных структур, прежде всего их контрактильного аппарата, а также путем запуска на фоне дезинтегративных явлений соответствующих генетических программ (Budinger G. et al., 1998; Haker T. et al., 1998; Ausma J. et al., 1998).

Имеются данные об активировании генов и белков, контролирующих метаболизм кальцийсвязывающих протеинов, ограничивающих клеточные потоки Ca^{2+} и оптимизирующих гликолиз, который становится важным источником макроэргических фосфатов для гибернированного миокарда (Kim S.-J. et al., 2003; Thijssen V. et al., 2004).

Морфологические изменения вентрикулярных КМЦ гибернированного миокарда неоднозначны. Наряду с подвергшимися «выраженной гипертрофии» (Bito V. et al., 2004) часто описывают гипоплазированные клетки «фетальноподобного» типа (Ross J., 1991; Borgers M., Ausma J., 1996). При исследовании интраоперационных кардиобиоптатов на фоне прогрессирующего диффузного и мелкоочагового кардиосклероза отмечается выраженный морфофункциональный полиморфизм КМЦ. Увеличенные в объеме клетки соседствуют с атрофичными КМЦ, но во всех случаях с более или менее выраженными адаптационными и патологическими изменениями в соответствии с состоянием их энергетического метаболизма, электролитного гомеостаза, секреторно-пластической функции и системы внутриклеточного катаболизма, а также с КМЦ, подвергшимися глубокой перестройке, описанными в литературе как «гибернирующие» (Sharov V. et al., 1996; Ausma J. et al., 1997; Neusch G. et al., 2002; Кияк Ю.Г., Чигрян Г.В., 2007). Важнейшее обстоятельство, предопределяющее и поддерживающее мозаичность перестройки миокарда, в том числе и в зонах хронической гипоперфузии, — неодномоментность возникновения данной ситуации с растянутой во времени «предподготовкой» работающих КМЦ к акинезии в условиях систематически повторяющегося кислородно-трофического дефицита, а также микрорегиональные особенности нутритивного кровотока и функционирования нейрогуморального аппарата миокарда.

Для гипертрофированных КМЦ характерно неравномерное распределение органелл с участками гиперплазии митохондрий или Мф вплоть до вытеснения других клеточных структур, вакуолизация цистерн и дилатация канальцевых элементов СПР, неравномерно маркирующихся при электронномикроскопическом тесте на Ca^{2+} . Кальций-связывающая способность их небольших, «гипоплазированных» митохондрий также колеблется в широких границах. Иногда полиморфные, разнящиеся объемом органеллы и формируют компактные конгломераты. В контрактильном аппарате таких клеток наряду с адаптационным наращиванием объема миофиламентов присутствуют явления их десинхронизации и дезинтеграции, обусловленные энергодефицитом, нарушениями электролитного гомеостаза КМЦ, изменением рН внутриклеточной среды, пластической недостаточ-

ностью и многочисленными катаболическими факторами, которые активируются в данных условиях. Релаксация, иногда с пассивным деформированием Мф, преобладает над их пересокращением. Мелкие, вовлекающие единичные смежные саркомеры контрактуры также являются одним из характерных свидетельств дискинезии КМЦ, на фоне которой происходит вся последующая перестройка гибернированного миокарда. Дальнейшее сколько-нибудь существенное наращивание объема «обездвиженных» КМЦ в условиях жесткого энергодефицита представляется маловероятным, и присутствие в акинетической зоне миокарда гипертрофированных клеток, скорее всего, объясняется предшествовавшей фазой патологического процесса, а более благоприятные условия трофики на микрорегиональном уровне лишь замедляют темпы их деградации, до определенного предела минимизируя ее морфофункциональные свидетельства.

Другой ортодоксальный структурный вариант КМЦ гипокинетической зоны миокарда представлен клетками с редуцированным контракильным аппаратом, сохранившиеся элементы которого вместе с дезорганизованными филаментами цитоскелета располагаются преимущественно под сарколеммой, на периферии клетки, часто вне связи со вставочным диском. Аксиальная зона этих КМЦ обильно заполнена гранулами гликогена и гликосомами или оптически прозрачной саркоплазмой, содержит в одних случаях пузырьковидное, равномерно выполненное хроматином ядро, в других — деформированное, с конденсацией гетерохроматина, но, как правило, с единичными или несколькими гипертрофированными крупнопетлистыми ядрышками, что в выраженных случаях интерпретируется как один из симптомов программируемой гибели клетки (Погодина Л.С. и др., 2006). Деформированные фрагменты СПР, обнаруживающиеся среди сохранившихся миофиламентов, часто перегружены Ca^{2+} либо почти свободны от него, мембрана органеллы не всегда четко контурируется. Рельеф поверхности КМЦ сглажен вследствие утраты связи сарколеммы и Мф, обеспечиваемой цитоскелетом, часто встречается неравномерное распределение МПВ. Т-тубулярная система также подвергается редукции, но в то же время отмечается гиперплазия ШЭР. Утолщенная гомогенизированная базальная мембрана часто без видимой границы сливается с внеклеточным матриксом.

Часто повторяющаяся ишемизация запускает генную программу гибернирования миокарда и долговременного сохранения жизнеспособности КМЦ в данных условиях. С учетом утраты высокодифференцированными «постмитотическими» клетками сократительного миокарда

способности к реституции, вполне очевидно, что подобные структурные варианты КМЦ — результат инволюционного процесса, квалифицируемого как «частичная дедифференциация» предсуществовавших клеточных элементов. Это подтверждается присутствием в гибернированном миокарде разнообразных переходных вариантов между гипертрофированными КМЦ и клетками, подвергшимися глубокой модификации по «фетальному фенотипу» (Ausma J. et al., 1998; Frangogiannis N. et al., 2002). Отключение самой энергоемкой, контрактильной, функции КМЦ — наиболее эффективный энергосберегающий ответ на гипоперфузию и дефицит O_2 . Однако активный адаптационный процесс, как сегодня интерпретируется гибернирование миокарда, наряду с системой энергетического обеспечения затрагивает и все другие структурно-функциональные компоненты КМЦ — от рецепторного аппарата до клеточного генома (Shulz R., Ytush G., 2000). Принято считать, что основные приспособительные механизмы, реализующиеся в данной ситуации, сопряжены с рецепторопосредованными эффектами, внутри- и внеклеточными метаболическими сдвигами и генетически детерминированными процессами. При этом КМЦ становятся мишенью для таких эндо- и экзогенных факторов, как гормоны общей и местной РААС, системные медиаторы воспаления, цитокины, биогенные амины, доставляемых плазмой крови и освобождаемых эндотелиоцитами, фибробластами, мастоцитами, поврежденными нервными терминалями, форменными элементами крови и самими переживающими КМЦ (Скворцов А.А., Пожарская Н.И., 1999; Гавриш А.С., 2005; Зыков А.А. и др., 2009; Vhelan R. et al., 2010). Как снижение, так и восстановление контрактильного потенциала КМЦ коррелируют с разнонаправленными изменениями плотности α - и β -адренорецепторов, помимо того испытывающих ингибирующее воздействие метаболитов, накапливающихся в интерстиции. В результате большинство агонистов, например аденозин или норадреналин из неповрежденных ишемией терминалей симпатических нервов уже не оказывают на КМЦ своего обычного активирующего воздействия, что в данной ситуации становится энергосберегающим фактором (Shan K. et al., 2000; Капелько В.И., 2005).

Роль ключевых «промоутеров» адаптационной ишемической акинезии миокарда отводится индуцибельной NO-синтазе и ФНО- α , которые при превышении довольно низкой пороговой концентрации способны индуцировать необратимое повреждение КМЦ (Bozkurt B.K. et al., 1996; Sawyer D., Localzo J., 2002). В качестве триггеров, запускающих перестройку гибернированных КМЦ, рассматриваются антиапоптотические белки семейства Bcl и IAP, протеины VEGF и H11, во-

влеченные в процессы клеточного роста, цитопротекторы-шопероны HS70, HIF-1, которые усиливают экспрессию структурных элементов контрактильного аппарата фетального типа и Ca^{2+} -регулируемых белков, но не участвуют в регуляторных программах интактных КМЦ (Schelenbert H., 1991; Bonow R., 1996). Тем не менее вопрос о ведущих факторах постепенного редуцирования контрактильного аппарата и КМЦ в целом остается открытым. По-видимому, инволютивная перестройка гибернированного миокарда — следствие конвергенции таких различных механизмов, как генетическая программа выживания в условиях хронической ишемизации, пластическая недостаточность, обусловленная энергодефицитом и активированием на этом фоне поликомпонентной системы внутриклеточного катаболизма. Релаксированные Мф КМЦ наряду со всеми другими внутриклеточными структурами становятся объектом для АФК и вторичных свободнорадикальных продуктов оксидативного стресса. Явления денатурации превращают их в мишень для убиквитин-шаперон-протеосомного механизма санации внутриклеточной среды, активирование которого усугубляет деградацию контрактильного аппарата КМЦ (Kim S.-J. et al., 2003; Wax J. et al., 2004).

Освобождение КМЦ от нефункционирующих Мф и других «избыточных» ультраструктурных компонентов сопряжено с «обратным» энерго- и кислородсберегающим эффектом, в том числе с изменением требований к механизмам внутриклеточной регенерации. Адаптационный переход миокарда на качественно другой, более низкий уровень метаболизма ограничивает потребность КМЦ в кислороде, вследствие чего его доставка приходит в соответствие с потребностями митохондриального аппарата, модифицированного для осуществления аэробного гликолиза в данных условиях (Mentzer R. et al., 1997; Deussen A., Loncar R., 1998). В результате остаточный коронарный и коллатеральный кровоток обеспечивает оксигенацию гибернированного миокарда, достаточную для поддержания относительно высокого уровня АТФ и Кф, что резко ограничивает образование лактата и неконтролируемые потоки Ca^{2+} из микроокружения КМЦ, сохраняя и пролонгируя их жизнеспособность. Вместе с тем повышение рН внутриклеточной среды делает Мф более доступной мишенью для кальпаинов, цитозольных Ca^{2+} -активируемых цистеиновых протеаз и других кальций-зависимых катаболических энзимов, лизирующих протофибрилярные белки вместе с оказывающимися «лишними» элементами цитоскелета (Bolli R., Marban E., 1999; Fallovollita J. et al., 2001; Варазашвили Н.А. и др., 2005; Борисенко В.Г. и др., 2010).

Структурно-метаболические характеристики митохондрия коррелируют с морфофункциональным состоянием КМЦ, инволюционирующих от гипертрофии до атрофичных клеток, модифицирующихся по «фетальному» типу. В первом случае митохондрии формируют компактные скопления между сохранившимися Мф, во втором — произвольно размещаются в саркоплазме, выполняющей освободившееся от миофиламентов пространство. Долговременное редуцирование митохондриального окисления в условиях хронического дефицита кислорода существенно изменяет ультраструктуру органелл. При возрастающем полиморфизме основной вектор их перестройки ориентирован на уменьшение объема и числа крист, а следовательно, функционального потенциала и потребности в кислороде. Митохондрии разнятся не только размерами, формой, количеством крист, но и интенсивностью специфического маркирования при электронногистохимических тестах на активность окислительно-восстановительных ферментов и кальций-связывающую способность. Их немногочисленные кристы, погруженные в просветленный матрикс, нередко подвергаются фрагментации и диссоциации. В то же время при отсутствии очевидных свидетельств дезинтеграции внутренняя мембрана органелл при тестах на оксидоредуктазы отчетливо контрастируется ферроцианидом меди, свидетельствуя об их способности поддерживать аэробный гликолиз. Тем не менее минимизация энергозатрат КМЦ вследствие ограничения наиболее энергоемких процессов дает возможность таким органеллам поддерживать соотношение АДФ/АТФ на уровне, близком к нормальному. Утилизируемая глюкоза активно захватывается из крови акинетичным миокардом, однако повышение ее уровня в саркоплазме КМЦ сопряжено с осмотическими эффектами, способными нарушать водный гомеостаз клеток, что стимулирует неогликогенез с заполнением саркоплазмы гранулами гликогена и гликосомами (Соколова Р.И., Жданов В.С., 2005).

Фактором, во многом определяющим эти процессы, являются особенности нутритивного кровотока, улучшающие или ограничивающие оксигенацию соответствующих групп КМЦ, локально воспроизводя ситуацию, складывающуюся на уровне целостного органа при стенозировании магистральной артерии. Мозаичные микрорегиональные изменения гемоперфузии, например, при физической нагрузке или стрессе, способны усугубить ишемизацию КМЦ с блокированием продуктами клеточного дисметаболизма не только окислительного фосфорилирования и активности КФК, но и анаэробного гликолиза с необратимым повреждением клетки либо сохранить ее статус «гибер-

нированного КМЦ» посредством освобождения внутриклеточной среды от метаболических шлаков и вымывания их из ткани. В результате при электронномикроскопическом исследовании кардиобиоптатов из бассейна стенозированной артериальной магистрали сердца обнаруживаются и многократно описанные в гибернированном миокарде КМЦ с обильными включениями гликогена в саркоплазме, и клетки, практически свободные от них. По мере изменения архитектоники КМЦ отклонения в распределении и ультраструктуре митохондрий возрастают, а морфофункциональные показатели их энергетической эффективности снижаются. При истощении адаптационного резерва КМЦ деструктивные изменения митохондрий: гомогенизация и диссоциация внутренней мембраны, разнонаправленные изменения электроннооптической плотности матрикса — резко усиливаются, в их внешней мембране обнаруживаются микроконфигурационные изменения. Органеллы, вследствие повреждения внешней мембраны или открытия потенциалзависимой «митохондриальной поры» представляющие повышенную опасность для клетки как источник АФК и других апоптогенов, становятся объектом активированного лизосомного аппарата КМЦ или изолируются от внутриклеточной среды путем объемной сегрегации соответствующего участка саркоплазмы и формирования аутофагосомоподобных вакуолей, включающих деградирующие органеллы. Для таких клеток характерны гипертрофия и гиперплазия ШЭР и пластического комплекса Гольджи, элементы которых обнаруживаются в различных регионах КМЦ. Наряду с этим в поврежденных КМЦ наблюдается миелиноподобная трансформация единичных митохондрий или их групп, свидетельствующая об активировании травматичных для клетки оксидативных процессов.

Адаптационные механизмы, направленные на защиту КМЦ от воздействия агрессивных факторов поврежденных митохондрий, не всегда достаточны для предупреждения формирования апоптосомного комплекса и инициируемого этим процесса программируемой клеточной смерти. Вследствие этого наиболее характерным завершением инволюции гибернированных КМЦ бывает «футлярный миоцитоллизис» — прогрессирующее расплавление миофиламентов, цитоскелета и других органелл при сохранении барьерных свойств сарколеммы. Коллабирование предсуществовавших и новообразованных волокнистых элементов интерстиция на месте погибших подобным образом клеток, как и их апоптоз, не сопровождается клеточной реакцией, наблюдающейся при коагуляционном некрозе или зернисто-глыбчатом распаде КМЦ (Смолянников А.В., Наддачина Т.А., 1970).

Таким образом, структурно-метаболические факторы, обуславливающие при возобновлении гемоперфузии соответствующей коронарной артерии невозможность одномоментного восстановления контрактальной функции КМЦ после долговременного гибернации, вполне очевидны. Регенерация их редуцированного контрактального аппарата, механизмов энергетического обеспечения и поддержания электролитного гомеостаза, постишемическое ремоделирование СМЦ миокарда, подвергшихся глубокой перестройке при растянутом во времени процессе адаптации к хронической гипоперфузии и ишемизации, требуют более или менее продолжительного периода для восстановления структурно-метаболических основ функционирования миокарда в нормализуемом режиме (Schwarz E. et al., 1998; Капелько В.И., 2005; Тодуров Б.М. и др., 2012). Необходимость ресинтеза сократительных белков и структурирования новых Мф, наращивания энергообразующего потенциала митохондрия с переходом на окисление СЖК существенно пролонгирует данный период (Bolli R., Marban E., 1999). При этом, по-видимому, следует иметь в виду и «неготовность» хронически гибернированного миокарда к относительной гипероксигенации, непосредственно следующей за его реваскуляризацией при аортокоронарном шунтировании или транслюминальной ангиопластике со стентированием стенозированной артерии.

При хронической акинезии благополучного спонтанного восстановления сократительной функции миокарда, как правило, не происходит. Со временем прогрессирующая морфофункциональная перестройка рабочих клеток гибернированного миокарда приводит к истощению их адаптационных возможностей и необратимым изменениям, реализующимся в том или ином варианте. Появление и накопление в интерстициальном матриксе атипичных форм коллагена, таких белков, как фибронектин и ламинин, свидетельствует о повышенном синтезе межклеточного вещества. Вместе с гибелью КМЦ это ведет к постепенному расширению очагов кардиосклероза в зоне гипоперфузии со структурной и функциональной дезинтеграцией миокарда, его ремоделированию, необратимой утрате механической активности, в том числе и в перспективе реваскуляризации (Dancker D. et al., 1998; Graham H. et al., 2008). В связи с этим для целостного организма определяющее значение приобретает состояние сердечной мышцы вне бассейна критически стенозированного сосуда, обеспечивающей насосную функцию сердца и гемодинамику на системном уровне. Миокард, будучи функциональным синцитием, реагирует на гибернацию гипоперфузируемой сердечной мышцы перераспределением функциональной

нагрузки, возлагая ее на относительно адекватно кровоснабжаемые регионы. Качественно иные условия функционирования гипоперфузируемых и внеишемических участков миокарда обуславливают реализацию различных адаптационных механизмов и патологических процессов, наслаивающихся на стереотипные изменения, предшествующие ортодоксальной ситуации и во многом предопределяющие мозаичность его дальнейшей перестройки.

Как отмечалось выше, прогрессирующий ангио- и кардиосклероз со временем сообщает стабильность мозаичным микроциркуляторным нарушениям с четко выраженной тенденцией к редукции трофического сегмента МГЦР, дезорганизацией микрогемо-, лимфодинамики и интермедиарного обмена. Режим компенсаторной гиперфункции повышает энергозатраты, а следовательно, и требования к кислород-транспортному обеспечению КМЦ, что, однако, не всегда может быть адекватно реализовано вследствие микрорегиональных особенностей нутритивного кровотока. Вследствие этого функция основной массы КМЦ внеишемической зоны миокарда также осуществляется в условиях хронической циркуляторной гипоксии, обусловленной «периферическим компонентом» коронарной недостаточности. В результате и отдельные КМЦ, и целые группы рабочих клеток миокарда систематически подвергаются ишемизации, колеблющейся по глубине в зависимости от ситуативной нагрузки на миокард. Это обуславливает проблемы с энергетическим обеспечением их функции. Компенсаторное перераспределение нагрузки на органном и клеточном уровнях на фоне ограничения доставки кислорода стимулирует обратимые переключения окислительного обмена КМЦ с аэробного на анаэробный варианты в зависимости от конкретных обстоятельств.

Под воздействием неравнозначных условий жизнеобеспечения КМЦ подвергаются более или менее значительной гипертрофии, реже — атрофии, их внутренняя структура нарушается, причем гибель клетки может произойти на любом этапе этого процесса. Нарастающий полиморфизм КМЦ, как бы находящихся на различных этапах перестройки, и тенденция к преимущественно групповому распределению однонаправленно измененных клеток соответствует локальным особенностям транспортно-трофического обеспечения их функции. Помимо того, существенным фактором возрастающей гетерогенности миокарда являются нарушения нейрональной функции сердца вследствие более низкой толерантности к гипоксии его нервного аппарата (Simula S. et al., 2002; Сергиенко Б.В., Самойленко Л.В., 2006). Положительные хроно- и инотропные эффекты норадреналина,

основного медиатора доминирующего в желудочках сердца симпатического отдела вегетативной нервной системы, реализующиеся через адренорецепторный аппарат КМЦ посредством активации АДЦ с Ca^{2+} -зависимым повышением энергетического обмена, ускоряют их износ и способствуют альтерации. В одних микрорегионах экстрацеллюлярный избыток нейротрансмиттеров оказывает прямой кардиотоксический эффект, в других — хроническая десимпатизация вследствие деструктивных изменений интракардиального нервного аппарата приводит к дистрофии КМЦ, при долговременном течении патологического процесса способствуя гипертрофии или атрофии клеток и мозаичной фибротизации миокарда (Lefrowitz R. et al., 2000; Rapacciuolo A. et al., 2001; Rockman H. et al., 2002).

Независимо от интраорганных изменений, миокард испытывает постоянное регуляторное воздействие целостного организма, которое реализуется сложными миогенными и нейроэндокринными механизмами. В связи с этим перераспределение и изменение соотношения адренорецепторов КМЦ, в частности снижение плотности β -адренорецепторов и повышение плотности α -адренорецепторов, может рассматриваться как одно из проявлений адаптационной перестройки сигнал-трансдукторной системы рабочих клеток миокарда при хронической ИБС (Shan K. et al., 2000). При непрекращающемся влиянии комплекса патогенных факторов, определяющих развитие ИБС, напряженность соотношения между процессами функционального износа, явлениями альтерации и восстановления в КМЦ непрерывно возрастает, что делает их жизненно важное равновесие все более неустойчивым. В экстремальных обстоятельствах дополнительное стимулирование компенсаторной гиперфункции КМЦ нейрогуморальными императивами общеорганизменного и регионального уровней на фоне ограниченного коронарного резерва нарушает их редокс-гомеостаз. Адаптационный ответ КМЦ на дефицит кислорода, в реализации которого ведущая роль принадлежит митохондрию, представляет собой многокомпонентный процесс, формирующийся на системно-тканевом и клеточно-субклеточном уровнях при посредстве сложной системы взаимосвязанных соподчиненных сигнальных механизмов (Лукьянова Л.Д., 2011). Энергетический метаболизм КМЦ с преимущественного окисления СЖК переключается на утилизацию глюкозы, что подтверждается уменьшением гликогенового резерва сократительного миокарда вплоть до истощения его запасов в некоторых КМЦ. Помимо производства энергии в КМЦ страдает ее транспорт вследствие количественного и качественного изменения внутриклеточной

среды, в частности, из-за активирования гликолиза, что при явлениях ишемии ведет к закислению саркоплазматического матрикса и нарушениям водно-электролитного гомеостаза клетки, в отечной саркоплазме которой часто накапливаются гликосомы. Ингибирование окислительно-восстановительных ферментов сопряжено с воспроизводством дисметаболитов, представляющих опасность для самих митохондрий и для всех внутриклеточных структур. При повреждении значительной части митохондрий, ограничивающем как способность органелл осуществлять окислительное фосфорилирование, так и их потребность в кислороде, гипоксия может трансформироваться в «гипероксию» с не менее неблагоприятными последствиями для клетки (Агаджанян Н.А., Чижов А.Я., 2003).

Сохранение и эффективная работа КМЦ в условиях компенсаторной гиперфункции сопряжена с ликвидацией структурно-функциональных несоответствий, перманентно возникающих в КМЦ, и возможна лишь при постоянном функциональном напряжении всех их структурных компонентов и систем (Пауков В.С., Фролов В.А., 1982). Сопоставление перестройки ультраструктуры КМЦ при хронической ИБС с клиническими проявлениями заболевания и прежде всего с толерантностью к физической нагрузке, а также особенности морфофункционального состояния рабочих клеток миокарда в зависимости от продолжительности экспериментов, моделирующих хроническую коронарную недостаточность, показывает, что их резистентность к транзиторным перегрузкам и гипоксии снижается по мере прогрессирования патологического процесса и исчерпания коронарного резерва. Морфологическими свидетельствами растущей зависимости КМЦ от транспортно-трофического обеспечения их функции являются смещение в субсарколеммную зону различных органелл, включая ядро, более частый лизис миофиламентов в аксиальных отделах клетки, тенденция к увеличению обменной поверхности клетки посредством дилатации элементов Т-системы, усложнения контуров сарколеммы с образованием в выраженных случаях продольных гребневидных выступов, глубоких щелей, особенно значительных в полярных отделах, что может лежать в основе «ветвления» КМЦ (Zumi T. et al., 1981).

Сопоставительный анализ изменений в различных КМЦ свидетельствует о фазном характере их асинхронной перестройки. Вначале перераспределение функциональной нагрузки инициирует относительно гармоничное увеличение их объема с более или менее равномерным распределением органелл, сохраняющих ультраструктуру и функциональные потенции на уровне, близком к исходному. Митохондрии

располагаются между Мф цепьевидно, в один или несколько рядов, иногда образуя небольшие скопления. Наряду с этим «дистанционная» поддержка мембранного потенциала еще обратимо поврежденных и деэнергидрогизированных митохондрий может быть защитным механизмом, предупреждающим фатальное для клетки повышение неспецифической проницаемости митохондриальных мембран (Шемарова И.В., 2007; Зоров Д.Н. и др., 2007). В результате при электронногистохимическом выявлении Ca^{2+} митохондрии лишь умеренно разнятся по интенсивности специфического маркирования.

Наращивание массы контрактильного аппарата в гипертрофирующихся клетках осуществляется посредством гипертрофии и гиперплазии Мф, а также за счет новообразования саркомеров. Неравномерное удлинение Мф резко увеличивает «ступенчатость» вставочных дисков, сохраняющуюся при всех последующих изменениях КМЦ, вплоть до образования «составных» мышечных волокон. Данная фаза относительно гармоничной перестройки и увеличения объема КМЦ, инициируемая перераспределением функциональной нагрузки, может быть определена как их «адаптационная гипертрофия». Дальнейшие преобразования сократительного миокарда при хронической коронарной недостаточности не всегда компенсируются усилением пластической функции поврежденных клеток. Деструктивные изменения и адаптационная перестройка органелл осуществляются в нескольких направлениях. Наиболее характерны умеренное набухание митохондрий с расправлением дугообразно располагающихся, ветвящихся и анастомозирующих крист, свидетельствующее о функциональном напряжении органелл. Отчетливые признаки гипертрофии и гиперплазии сообщают митохондриям отсутствующую в норме морфофункциональную гетерогенность, подтверждаемую значительными колебаниями активности окислительно-восстановительных ферментов.

Однако четкая корреляция между ультраструктурой митохондрий и их функциональным потенциалом отсутствует. Как свидетельствуют данные цитохимического анализа, даже заметные деструктивные явления в КМЦ не всегда сопровождаются подавлением каталитической способности митохондриальных оксидоредуктаз. Вместе с тем можно наблюдать их инактивацию на обширных участках клетки либо подчеркнутую метаболическую гетерогенность относительно сохранных, «мономорфных» органелл. Между тем согласованная работа всего ансамбля энзимов, осуществляющих транспорт электронов от окисляемого субстрата до кислорода, — не только обязательное условие эффективной энергопродукции, но и состояние, соответствующее макси-

мальной устойчивости всей этой ферментной системы (Лукьянова Л.Д. и др., 2007). В таких условиях повышается тенденция к образованию лабильных митохондриальных контактов, в известной мере отражающих «степень адаптированности» КМЦ. Так, характерный для интактных клеток комбинированный вариант взаиморасположения органелл при физической нагрузке и в условиях компенсированной патологии сменяется ассоциативным в наиболее адаптированных КМЦ, вновь трансформируясь в комбинированный, а затем в дискретный при срыве адаптации. Функциональное объединение митохондрий с формированием разветвленных мультимитохондриальных ассоциаций представляет собой важнейший адаптационный феномен, не только интегрирующий клетку, что особенно важно при гипертрофии КМЦ, но и позволяющий периодически разгружать наиболее нуждающиеся в отдыхе и восстановлении элементы, посредством «мембранных мостов», перебрасывая энергию в виде разности потенциалов к зонам наибольшей потребности в ней (Зоров Д.Н. и др., 2007).

С учетом растущих нарушений транспортно-трофического обеспечения функции миокарда, работающего в режиме перманентного напряжения, иницирующим фактором альтеративных изменений и адаптационной перестройки КМЦ остается энергетический дефицит, обуславливающий ускоренный износ и воспроизводство митохондрий, главного внутриклеточного источника макроэргических фосфатов. Эти органеллы являются «кислородным сенсором», опосредующим все адаптационные и патологические изменения КМЦ в ответ на острые и долговременные нарушения кислород-транспортного обеспечения их функции (Лукьянова Д.Л. и др., 2007). Метаболизм митохондрий, определяющий течение всех энергозависимых процессов в клетке, выполняет триггерную роль, запуская в ответ на изменения содержания O_2 в окружающей клетки среде каскад функционально-метаболических реакций, обеспечивающих выживание КМЦ в новых условиях. При повышенных энергозатратах миокарда на фоне прогрессирующей дисфункции трофического сегмента МГЦР регуляция кислородного гомеостаза клеток переориентируется на более экономное использование и воспроизводство энергоресурсов. Стереотипной реакцией при этом является изменение кинетических свойств ферментов, повышающее эффективность окислительного фосфорилирования в новообразованной популяции митохондрий уменьшенного размера, лучше адаптированных к данному режиму. Органеллы содержат изоформы ферментов, которые несмотря на уменьшенное содержание дыхательных переносчиков на терминальном участке окислительной

цепи и сниженную окислительную способность, оптимизируют режим их работы (Лукьянова Д.Л., 2003; 2011). Появление и накопление «гипоплазированных» митохондрий с малочисленными кристами, а также электронноцитохимически выявляемым снижением активности окислительно-восстановительных ферментов и ее чрезмерными колебаниями в смежных органеллах — одна из закономерных особенностей долговременной перестройки гиперфункционирующих КМЦ при хронической ИБС. Ингибирование суммарной метаболической эффективности поврежденных и новообразованных митохондрий поддерживает энергетический дефицит, стимулируя их пролиферацию с нерациональным расходом ограниченных ресурсов клетки. В итоге накопление митохондриальной массы приобретает нерегулируемый характер. Формируется «порочный круг»: дефицит энергии в КМЦ — гиперфункция и ускоренный износ митохондрий — их адаптационная гиперплазия и репаративная регенерация с накоплением структурно несовершенных и метаболически менее эффективных органелл, максимально вовлекаемых в энергетический метаболизм с ускоренным износом — воспроизводство новых форм митохондрий, не разрешающее проблему энергетического обеспечения клетки, — стимулирование дальнейшего наращивания массы митохондриома.

Интенсивное воспроизводство и деструкция митохондрий сопряжены с изменениями их распределения в клетке. Самое яркое проявление нескоординированной гиперплазии этих органелл — образование ими компактных скоплений в различных участках КМЦ. Плотная упаковка деформирует митохондрии, изолируя срединную зону образующегося конгломерата, что ограничивает возможность участия большинства из них в энергетическом метаболизме посредством прямого выхода Кф в саркоплазму. Электронноцитохимические тесты на активность оксидоредуктаз обнаруживают ее снижение в толще таких скоплений. Вовлечение в эффективный обмен всей этой митохондриальной массы, вероятно, возможно на основе латеральной диффузии исходных субстратов и конечных продуктов в гидрофобной фазе мембран, что, однако, требует специальной проверки. Не исключено, что суммарный электрический потенциал таких массивных митохондриальных скоплений может оказывать дискоординирующий аритмогенный эффект.

В зависимости от морфофункционального состояния митохондрии распределяются на активно поддерживающие свою энергообразующую функцию и на утрачивающие ее. В первом случае органеллы генерируют макроэргические фосфаты и соответствующий мембранный потенциал, во втором — становятся источником АФК и, оказывая дезинте-

грирующее воздействие на собственную структуру и непосредственное микроокружение, провоцируют защитные механизмы КМЦ на свое элиминирование. Это могут быть единичные митохондрии или группы органелл без заметных структурных изменений либо с их очевидными свидетельствами: фрагментацией и гомогенизацией внутренней мембраны, локальным или захватывающим большую часть органеллы кристоллизом, ее набуханием с просветлением матрикса или, напротив, с резким повышением его электроннооптической плотности, утратой внешней мембраной четкости контуров, появлением в ней микроконфигурационных изменений и более грубых дефектов. Механизмы «обезвреживания» таких органелл, сходные с наблюдающимися при гибернировании миокарда, неоднозначны и требуют специального исследования. На субклеточном уровне можно видеть единичные или целые группы в различной степени измененных митохондрий, окруженных общей мембранной оболочкой по типу аутофагосомы или в виде вакуоли, содержащей вместе с митохондриями саркоплазму со взвешенными в ней цитогранулами. В других вариантах активированные лизосомы взаимодействуют с поврежденными органеллами, вполне вероятно получающими соответствующую, возможно, убиквитиновую «метку», сигнал для деградации в лизосоме/вакуоли (Ciechanover A., Bresnadin P., 2003).

Подобное взаимодействие органелл морфологически неоднозначно. В одних случаях митохондрия инкорпорируется в крупную аутофагосому, с мембранной оболочкой которой ассоциируется НАДФ-оксидаза. Осуществляемый ею транспорт электронов во внутривакуолярную среду с захватом ионов H^+ повышает рН, оптимизируя условия для активации нейтральных протеаз, ингибируемых низкой кислотностью лизосомального матрикса (Меншикова Е.Б., Зенков Н.К., 2006). В других — митохондрия катаболизируется в собственной оболочке, после «инъекции» гидролитических энзимов тесно контактирующей с ней лизосомой-киллером, причем часто объектом такой атаки становятся органеллы с электроннооптически плотными гранулярными включениями фосфата кальция. Изменения, развивающиеся в основной массе КМЦ внеишемической зоны больного сердца на фоне снижения их перманентной гиперфункции, обуславливают относительную недостаточность воспроизводства макроэргических фосфатов, что ограничивает контрактильный потенциал их Мф. По существующим представлениям, это также тесно связано с нарушением электролитного гомеостаза КМЦ, активированием Ca^{2+} -зависимых протеаз, а при закислении внутриклеточной среды — с лабилизацией неспецифических

лизосомных гидролаз и растормаживанием других компонентов сложной системы внутриклеточного катаболизма.

«Кооперативная» регуляция кальциевого гомеостаза КМЦ различными органеллами предполагает множественность причин его нарушения. Любые качественные или количественные отклонения со стороны сарколеммы, митохондрия или СПР сказываются на электролитном балансе клетки (Leyssens A. et al., 1996). Сохранение барьерно-транспортных свойств сарколеммы, определяющей вход и эвакуацию Ca^{2+} по лиганд- или вольтзависимым каналам и, соответственно, амплитуду и длительность кальциевого сигнала при инициации сокращения-релаксации Мф, — обязательное условие поддержания нормальных структуры и функции КМЦ. В процессе адаптационной и патологической перестройки изменяются свойства белков, опосредующих быстрое связывание внутриклеточного Ca^{2+} и кальций-кумулирующую способность буферных систем, накапливающих и перераспределяющих ионы энергозависимым путем. Изменениям подвергаются Ca^{2+} -АТФ-аза и Na^+ - Ca^{2+} -обменник, составляющие основу системы трансплазмалеммального освобождения клетки от избытка Ca^{2+} , Ca^{2+} -АТФ-аза, фосфоламбан и другие белки, инозитол-3-фосфатный и рианодиновый рецепторы СПР, а также Ca^{2+} -транспортные системы митохондрий. При этом модифицируются все 3 ионообменные системы последних: Na^+ -зависимый и Na^+ -независимый обмен, электрогенный рутений-чувствительный перенос Ca^{2+} по градиенту концентрации и выход из органеллы запасенного катиона при индукции митохондриального мегаканала (Сарис Н.Е., Карафоли Э., 2005; Сагач В.Ф. и др., 2009). При электронной микроскопии кальциевый дисметаболизм митохондрий подтверждается гранулярными осадениями в них фосфата кальция, цитохимически — чрезмерно интенсивным либо резко ослабленным специфическим контрастированием органелл при соответствующем тесте на Ca^{2+} . Отмечается перестройка всех других структур, функция которых в той или иной мере сопряжена с обменом катионов и, в частности, Ca^{2+} : дискоординация миофиламентов и их избирательный лизис; нарушения ультраструктуры и выявляемые посредством проб с ферризолеом и НГА изменения Ca^{2+} -связывающей способности сарколеммы, а также угнетение активности связанных с ней ферментов; деструктивные изменения элементов саркотубулярной системы. Несмотря на увеличение объемной плотности СПР, обусловленное главным образом неравномерной дилатацией элементов канальцевого отдела и цистерн, которые часто зияют даже в фокусах пересокращения Мф, данные электронно-гистохимического анализа свидетельствуют о

нарушении способности органеллы к лабильному поглощению и выбросу Ca^{2+} в соответствии с фазами сократительного цикла КМЦ. При этом работа СПР, как и других органелл, не всегда адекватно обеспечивается энергетически и пластически.

Перестройка контрактильного аппарата вентрикулярных КМЦ внеишемической зоны миокарда определяется комплексом прямо или опосредованно взаимосвязанных факторов. Один из таких факторов — постоянная гиперфункция, обусловленная перераспределением функциональной нагрузки: на органном уровне — формированием зоны акинезии в бассейне магистральной артерии сердца, стенозированной атеросклеротическими бляшками, на микрорегиональном — особенностями транспортно-трофического обеспечения функции рабочих клеток миокарда в условиях синдрома недостаточности его СМЦ и воздействия общих и местных нейрогуморальных факторов. При этом энергетический дефицит, индуцируемый дисциркуляторными явлениями и вторично усугубляющийся пластической недостаточностью, стимулирует ускоренный износ контрактильных элементов и их альтерацию, что также повышает нагрузку на одноименные внутриклеточные структуры.

Функциональная недостаточность стимулирует гипертрофию и гиперплазию элементов сократительного аппарата КМЦ. Нарастание его массы со временем переходит в неравномерное и, по-видимому, нерациональное утолщение Мф с нарушением их продольного расщепления. Щели, возникшие в различных участках Мф, не всегда совпадают, что ведет к формированию сложных решетчатых миофибрилярно-митохондриальных конструкций, подвергающихся локальным повреждениям, или к наращиванию массы контрактильных структур вне корреляции с обслуживающими их функцию органеллами и, более того, с их вытеснением. В числе закономерно встречающихся изменений следует отметить дезориентацию контрактильных элементов, иногда занимающих взаимоперпендикулярное положение, что, так же как и формирование компактных митохондриальных скоплений или избыточное накопление осмиофильного Z-материала, является следствием нарушения координации, «поломки» механизмов внутриклеточной регенерации при их длительном напряжении и не способствует осуществлению необходимой функции.

Отклонения в электролитном гомеостазе КМЦ, в том числе обмене Ca^{2+} , косвенно свидетельствуют о причастности к этим явлениям генетически детерминированного кальцинеуринового механизма гипертрофии рабочих клеток миокарда. Кальцийзависимая фосфатаза, кальци-

неурин, — внутриклеточный белок-регулятор экспрессии проонкогенов и других генов, определяющих развитие гипертрофии миокарда в процессе его адаптации к хронической перегрузке. Имеются данные о том, что к активации кальцинеурин-зависимых процессов причастны факторы роста, катехоламины, АТ-II и другие гуморальные факторы (Метелица В.И., 2002; Овчинникова О.А., Конради А.О., 2002). Таким образом, по мере прогрессирования ИКМП создаются все предпосылки для реализации и этого механизма гипертрофии КМЦ. Эндогенными стимуляторами кальцинеурина являются белки семейства OSCR1/MCIPS (modulatory calcineurin — interacting protein) (Vega R., 2003). Их синтез возрастает при гиперфункции КМЦ, что, в свою очередь, приводит к росту уровня кальцинеурина, молекула которого включает каталитическую (кальцинеурин А) и регуляторную (кальцинеурин В) субъединицы. Последняя связывает Ca^{2+} с высоким сродством, но для активации всего комплекса требуется присутствие Ca^{2+} -кальмодулина, повышению уровня которого в саркоплазме способствует избыток некомпартментализованного Ca^{2+} (Zhuo S. et al., 2008). Последующий кальцинеуриновый каскад включает дефосфорилирование цитоплазматического фактора NFAT₄, который транслоцируется в ядро, где взаимодействует с цинк-зависимым фактором транскрипции GATA₄, активируя транслокацию различных структурных и регуляторных генов, обуславливающих гипертрофию КМЦ (Molkentin J.D. et al., 2003; Verdymammet H. et al., 2012).

Локальная гипертрофия и гиперплазия митохондрий или Мф с вытеснением других ультраструктур приводит к «сепарированию» органелл: в КМЦ формируются зоны с резким преобладанием митохондрий над контрактильными элементами либо «маломитохондриальные» участки с выраженным доминированием миофиламентов. Морфофункциональное состояние ядерно-рибосомного аппарата КМЦ свидетельствует об активном участии в этих изменениях клеточного генома, различные звенья которого активируются при перманентной гиперфункции клетки. Известно, что процесс долговременной адаптации тесно связан с транскрипционной экспрессией генов позднего действия, регулирующих многочисленные внутриклеточные функции. В КМЦ вследствие микрорегиональных особенностей кровотока испытывающих дефицит кислородного обеспечения, в процесс вовлекается специфический транскрипционный фактор HIF-1, индуцируемый при гипоксии во всех тканях (Wang G. et al., 1995; Semenza G., 2000).

В КМЦ прослеживается тенденция к увеличению объема ядра с умеренным просветлением нуклеоплазмы, как правило, относитель-

но равномерно заполненной эухроматином, отмечается гипертрофия и полиплоидизация ядрышек с преобладанием в них гранулярного компонента над фибриллярным, увеличивается число аргентофинных ядрышковых организаторов. Нуклеолема умеренно напряжена, ее поры дилатированы. Иногда наблюдаются удвоение ядер, усложнение их контуров грубыми втяжениями и выступами, но без изменения состояния внутринуклеарного содержимого. В саркоплазме отмечается перераспределение рибосом с концентрацией полисом в очагах репаративной регенерации и гиперплазии органелл, а на светооптическом уровне — усиление пирониофилии и значительный уровень активности Г-6-ФДГ. Возросшее напряжение пластических процессов сочетается с признаками активации секреторной функции КМЦ: на всей территории клетки выявляются элементы ШЭР, густо усеянные гранулами РНП, нередко превращающиеся в вакуолярные и кавернозноподобные комплексы. В целом преобразования сократительного миокарда при хронической коронарной недостаточности представляют собой растянутый во времени процесс накопления количественных и качественных изменений ультраструктуры и метаболизма КМЦ, которые наряду с гиперфункцией обусловлены гуморальнозависимым усилением и дискоординацией механизмов внутриклеточной регенерации. Это перенапрягает механизмы регенерации и, нерационально расходуя ограниченные средства КМЦ, превращает процесс из важнейшей компенсаторно-приспособительной реакции в фактор истощения и повреждения клетки. Складывающаяся ситуация, по-видимому, представляет собой частный случай растормаживания и дезинтеграции функций в биологической системе (Каркищенко Н.Н., 2005). Справедливость этого заключения подтверждает экспериментально установленная возможность резкого ограничения данных изменений посредством целенаправленного блокирования лозартаном специфических для АТ АТ₁-рецепторов КМЦ (Гавриш А.С., 2000).

Признаки напряжения механизмов внутриклеточной регенерации прослеживаются и в гипертрофированных КМЦ, и, как это ни парадоксально, в клетках, подвергающихся атрофии, причем иногда толщина таких КМЦ лишь незначительно превосходит диаметр их ядра. Истощение адаптационных возможностей КМЦ усугубляет явления дисфункции и альтерации Мф. Дискоординация и повреждения контрактильного аппарата проявляются стереотипно: десинхронизацией, пересокращением, патологической релаксацией или деструкцией Мф, различный морфогенез которой отражает неидентичность обуславливающих ее механизмов. Наиболее распространенный, «лизисный»

вариант развивается как дифференцированная альтерация миозиновых или актиновых протофибрилл и Z-линий либо в виде расплавления всего актомиозинового комплекса. Внутренняя архитектура КМЦ представляет собой одну из наиболее наглядных иллюстраций единства структуры и функции в биологических системах. Взаиморасположение органелл отражает неразрывную взаимосвязь процессов воспроизводства и транспорта энергии, обмена катионов и пластического обеспечения с сократительной функцией Мф как основной для клетки сократительного миокарда. Несостоятельность механизмов внутриклеточной регенерации влечет нарастающие качественные и количественные изменения органелл с изменением функционально детерминированной цитоархитектоники клеток и наслаиванием отмеченных выше полиморфных повреждений. Нарастающая хаотичность ультраструктуры КМЦ, существенно отличающихся не только своими размерами, но и глубиной внутриклеточных изменений, соответствует новому, патологическому, уровню функционирования КМЦ — фазе их «дисрегенераторной перестройки».

Прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке, отмечаемое у лиц, страдающих хронической ИБС, — следствие не только постоянно обнаруживающихся в КМЦ альтерации и пластической недостаточности. Основы функциональной слабости сократительного миокарда, характеризующей развитие заболевания, закладывается еще на этапе относительно устойчивой компенсации, обусловленной гиперплазией органелл и гипертрофией КМЦ. Отклонения от эволюционно детерминированных закономерностей внутренней компоновки вентрикулярных КМЦ, отмечаемые при ИКМП и в хронических экспериментах, — несоответствия в распределении митохондрий, Мф и других органелл, формирующиеся на основе их нерациональной гиперплазии и гипертрофии, атрофии и деструкции, — несмотря на формально благоприятное смещение показателей объемной плотности в пользу энергообеспечивающего аппарата, не только не способствуют улучшению метаболических процессов, но и нарушают естественные функционально-метаболические взаимосвязи органелл. Цитотопические сдвиги, обусловленные плохо координируемой гиперплазией различных ультраструктурных компонентов КМЦ, все более ограничивают сократительную способность клеток и снижают резистентность к любым неблагоприятным воздействиям. Возникающие и накапливающиеся в процессе дисрегенераторной перестройки диспропорции в распределении органелл, потенцирующие метаболические нарушения в КМЦ, способны достигать степени ведущего фактора

нарушения сократимости уже независимо от размеров клетки, снижая при этом ее резистентность к любым повреждающим воздействиям.

По мере истощения адаптационного потенциала КМЦ возрастает количество мышечных клеток, подвергающихся изменениям, которые завершаются гибелью КМЦ — миокард вступает в 3-ю, деструктивно-элиминативную фазу изменений. Накапливающиеся структурные диспропорции нарушают функциональные взаимосвязи в клетках, дополнительно повышая требования ко всем формам внутриклеточного обмена и фактически трансформируя репаративную регенерацию в ведущий фактор патологической модификации сократительного миокарда. Соответственно, накапливающиеся отклонения в ультраструктуре КМЦ должны рассматриваться как признак прогрессирующего снижения адаптационных возможностей клетки, опережающего пластические потенции ее органелл. Характерной особенностью становится более частое присутствие в КМЦ множественных мелких очажков альтерации, отличающихся морфогнезом, глубиной нарушений и выраженностью признаков восстановления. Их широкая распространенность в сократительном миокарде, полиморфизм и различная давность свидетельствуют о неоднозначности причин таких изменений, а также указывают на обратимость большинства из них. Постоянно возникающие и ликвидируемые фокусы деструкции органелл в совокупности представляют существенный фактор снижения сократимости, обуславливающий относительную нестабильность клеток и создающий предпосылки для их необратимой деструкции. Большие энергетические и пластические затраты, требующиеся для восстановления подобных повреждений, все более дискоординируют течение компенсаторно-приспособительных процессов в КМЦ вплоть до необратимого истощения регенераторных возможностей.

При хронической ИБС возможности системы транспорто-трофического обеспечения функции миокарда и его требования к снабжению кислородом изменяются разнонаправленно, взаимно усугубляя возникающие нарушения и создавая предпосылки как для пролонгированного, так и для острого вариантов необратимой альтерации КМЦ. В последнем случае энергозатраты, резко возрастающие под воздействием нейро- и миогенных механизмов регуляции функции сердечной мышцы, стимулируют активацию гипертрофированного митохондрия таких клеток без соответствующего кислородного обеспечения сосудистой системой, измененной на всех уровнях патологическим процессом. Гипертрофия, повышая контрактильную мощь КМЦ и расширяя возможности для перемежающейся активности органелл,

способствует их более полному восстановлению при адекватном режиме функциональной активности и отдыха. В экстремальных же ситуациях максимальная мобилизация контрактильного потенциала больного сердца резко повышает чувствительность его рабочих клеток к гипоксии. В результате остро возрастающий дефицит O_2 запускает механизмы альтерации по типу «гипоксической» или «кальциевой» смерти, причем КМЦ с далеко зашедшими явлениями перестройки и прежде всего гипертрофированные клетки оказываются в наименее благоприятных условиях. Для остального миокарда необратимое повреждение некоторой доли его рабочих клеток обозначает скачкообразное, пропорциональное числу погибших КМЦ повышение функциональной нагрузки. Энергетически и пластически неадекватно обеспеченное наращивание массы КМЦ с прогрессирующей перестройкой цитоархитектоники, повышающее зависимость клеток от оксигенации ткани, становится «фактором риска» их повреждения при любом увеличении функциональной нагрузки на миокард. Этот качественно иной уровень функционирования КМЦ, предшествующий их гибели, патогенетически вполне соответствует «регенераторной недостаточности» сократительного миокарда. При этом фактически сосуществуют две ситуации: ускоренный износ органелл при дефиците пластической функции КМЦ и явления альтерации, обусловленные нескоординированным активированием различных звеньев физиологической системы внутриклеточного катаболизма, которое потенцируется наслаивающимися патологическими факторами клеточной дезинтеграции. Таковыми могут быть обусловленное гликолизом изменение рН внутриклеточной среды, нарушения кальциевого гомеостаза вследствие дискоординации и ингибирования ион-транспортных механизмов КМЦ, поступающие в саркоплазму ферменты лизосом, Ca^{2+} -зависимые протеиназы, активированные фосфолипазы и фосфатазы, протеасомы, реагирующие на ферментную и перекисно-окислительную денатурацию клеточных белков. Повышенная концентрация мембранных комплексов в фокусах гиперплазии митохондрий создает предпосылки для оксидативного стресса, а нарушение электролитного гомеостаза КМЦ в сочетании с энергетическим дефицитом — для дисфункции их контрактильного аппарата: десинхронизации его элементов, патологического сокращения или релаксации Мф. Необратимое повреждение КМЦ в зоне хронической гипоперфузии миокарда и вне ее реализуется как посредством стереотипных механизмов, так и имеют определенные качественные особенности. В обоих случаях в том или ином соотношении присутствуют энергетический дефицит, недостаточность пластического обеспечения

функции КМЦ, нарушения электролитного гомеостаза клеток, активирование системы внутриклеточного катаболизма, завершающиеся онкозом или программируемой смертью клетки.

Колебания функциональной нагрузки на митохондрии КМЦ, а в условиях патологии — дискоординация и угнетение текущих в них окислительно-восстановительных процессов, неразрывно связаны не только с растущим воспроизводством АФК, но и, как сравнительно недавно установлено, с генерированием NO митохондриальной NO-синтазой, превышение уровня которых сверх необходимого для поддержания нормального клеточного метаболизма обуславливают оксидативно-нитрозольный стресс. При этом органеллы являются генераторами, сенсорами и мишенями АФК и активных форм азота (Зоров Д.Б. и др., 2007). Вследствие этого в дезинтегрирующихся КМЦ внеишемической зоны имеет место и типичное для ишемии/реперфузии сочетание окислительного и нитрозольного стресса.

Повреждение генов и белков электрон-транспортной цепи митохондрий АФК стимулирует их собственное воспроизводство по принципу порочного круга вплоть до неконтролируемого оксидативного стресса. Возможными морфофункциональными признаками этого могут быть более высокая по сравнению с другими окислительно-восстановительными ферментами активность СДГ, непосредственно причастной к воспроизводству АФК, и интенсивное контрастирование внешней мембраны органелл при электронногистохимическом тестировании MAO, а также выраженный конформационный полиморфизм митохондрий (Зоров Д.Б. и др., 2005; 2007; Лукьянова Л.Д., 2011). При сбалансированном метаболизме митохондрий нитрозилирование ЦХО и других ферментов дыхательной цепи NO, генерируемым митохондриальной NO-синтазой, ограничивает воспроизводство и цитохимические эффекты АФК. Однако при гипоксии и кумулировании митохондриями Ca^{2+} избыточная активность этой Ca^{2+} -зависимой NO-синтазы дополняется восстановлением нитрита до NO, что в условиях окислительного стресса провоцирует образование его активных интермедиаторов, таких, как ионы нитрозония, нитроксила и наиболее высокотоксичного пероксинитрита (Владимиров Ю.А., 1998; Сагач В.Ф., 2004). Наряду с главным генератором АФК, митохондриями КМЦ, их источником становятся и лизосомы. В патологическом процессе также активно участвуют 5-моноксигеназа, ксантиноксидаза, цитохром P-450, стимулируемые как эндо-, так и экзогенными факторами. Цитокины, ростовые факторы, гормоны, продукты клеточной деградации, проявляя мембранотропные свойства либо рецепторопосредованным пу-

тем влияя на СТС КМЦ, активируют мембраноассоциированные НАДФН-оксидазы, цикл арахидоновой кислоты, систему внутриклеточного катаболизма, которые прямо или опосредованно повышают уровень АФК, воздействуя на редокс-гомеостаз клеток-мишеней (Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В., 2007). Повреждающее действие на КМЦ могут оказывать все АФК, но наиболее токсичны вторичные радикалы. «Нейтрализация» избытком АФК ключевых элементов антиоксидантной системы клеток: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, которые переводят супероксидный радикал в электронейтральную H_2O_2 , истощение резерва «свободнорадикальных ловушек» типа аскорбиновой кислоты и карнитина, связывающего катионы Fe^{2+} , обуславливает внутриклеточное накопление супероксида (Мхитарян Л.С., Кучменко О.Б., 2004). Взаимодействие избытка супероксида с NO приводит к образованию пероксинитрита, переводит Fe^{3+} в Fe^{2+} , продуктами взаимодействия которого с H_2O_2 и липоперекисями являются высокотоксичные вторичные радикалы — липоксильный LO^* и гидроксильный OH^* , как и пероксинитрит, необратимо повреждающие мембранные фосфолипиды, нуклеопротеиды, молекулы полисахаридов и белков (Владимиров Ю.А., 1998; Скулачев В.П., 1999; Капелько В.И., 2003).

Угроза избыточного продуцирования АФК в КМЦ резко возрастает при разбалансировке темпов их воспроизводства и детоксикации вследствие недостаточности антиоксидантной системы клетки. Обусловленный этим окислительный стресс превращает производные O_2 из компонентов системы внутриклеточной регуляции в фактор альтерации КМЦ (Октябрьский О.М., Смирнова Г.В., 2007). Супероксиданион, H_2O_2 , NO , пероксинитрит и другие активные участники регуляции клеточного редокс-потенциала митохондриального и немитохондриального происхождения прямо или опосредованно вовлекаются в протеолитические процессы, активацию и дискоординацию транскрипции. При избыточной продукции АФК одной из их мишеней оказываются редокс-регулируемые механизмы ДНК-связывающих доменов транскрипционных факторов в наследственном аппарате клетки, нарушается перекисно-антиоксидантный механизм контроля хроматолиза и функции иРНК, происходит окислительная модификация редокс-чувствительных белков, индуцирующих или ингибирующих подконтрольные гены, дискоординируются соответствующие клеточные программы. В результате объектами дезинтегрирующего воздействия оказываются и клеточный геном, и контрактильный аппарат, и все внутриклеточные структуры КМЦ (Губский Ю.И., 2001;

Зиновьева В.Н., Спасов А.А., 2004). В белковых молекулах наиболее уязвимой мишенью для продуктов свободнорадикального окисления являются SH-группы молекул цистеина, присутствующие в активных центрах энзимов, системах координации работы ион-транспортных механизмов и клеточного генома, в составе пероксиредоксинов, поддерживающих редокс-регуляцию различных энзимов, в том числе участвующих в транспорте макроэргических фосфатов, переносе окислительными ферментами электронов и протонов от субстратов к акцепторам или дислокации ацильных остатков, связанных с катаболизмом липидов и углеводов. Повышение соотношения $\text{NO}_2^-/\text{O}_2^-$ в липидной фазе цитомембран активизирует их окисление O_2^- , обуславливая миелинизацию (Меншикова Е.Б., Зенков Н.К., 2006). Блокирование и расщепление сульфгидрильных групп и дисульфидных связей влекут утрату белками биологической активности и нарушают их нативную структуру. Повышение уровня дисульфидных связей в цитоплазме квалифицируется как дисульфидный стресс, отягощающий течение окислительного стресса (Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В., 2007). Нарушение динамического равновесия про- и антиоксидантной систем и оксидативный стресс могут рассматриваться как универсальное, облигатное патогенетическое звено любого варианта альтерации КМЦ при хронической ИБС.

В зависимости от интенсивности оксидативных процессов, состояния антиоксидантной защиты КМЦ и ряда других, не до конца выясненных обстоятельств, возможны различные варианты развития деструктивных изменений. В части случаев они реализуются как фактор дестабилизации цитомембран и стимуляции различных катаболических механизмов, включая лизосомы, что резко усугубляет явления дезинтеграции КМЦ. Патологический процесс может приводить к массивной миелинизации митохондрий, аутофагии поврежденных органелл, прогрессирующей пластической недостаточности или апоптозу (Сторожаков Г.Н., Утешев Д.Б., 2000; Kostin S. et al., 2003; Манских В.Н., 2007). В отличие от неспецифической деградации внутриклеточных структур лизосомальными гидролазами, основной регулируемый протеолиз осуществляется убиквитин- и протеасомзависимой системой нуклео- и протеолиза, функционирующей как в норме, так и в условиях различной патологии, в том числе при гипоксических повреждениях (Hershko A. et al., 2000; Цимоха А.С., 2000). Изменение конформационных характеристик и атипичные межмолекулярные связи — «сшивки» белковых молекул или нуклеиновых кислот диеновыми конъюгатами делает их объектом сложной системы внутриклеточно-

го катаболизма, обеспечивающей гомеостаз внутриклеточной среды, в том числе и посредством ее освобождения от денатурированных протеинов (Дин Р., 1981; Беленичев И.Ф. и др., 2008). Объектами этого звена системы внутриклеточного катаболизма становятся модифицированные регуляторные белки, протеиновые продукты аномального внутриклеточного синтеза, молекулы с конформационными отклонениями, оксидативными или другими повреждениями (Orlowski M., Wilk S., 2003). Наряду с атипичной модификацией, изменяющей третичную структуру или обнажающей сигнальные внутримолекулярные аминокислотные последовательности белков, сигналом для деградации в протеасоме может быть их ассоциация со вспомогательными протеинами — молекулярными шаперонами и убиквитином. В то же время такие белки, как кальмодулин или тропонин С, могут разрушаться и протеасомами, и убиквитиннезависимым путем (Benaroud J.N. et al., 2001; Zhou P., 2005; Alvasez-Castelao B., Castano J., 2005; Карпов Д.С. и др., 2009). Протеасомы, присутствующие не только в сарко-, но и в нуклеоплазме, наряду с протеолитической проявляют и эндорибонуклеазную активность (Von Mikecz A., 2006; Федорова О.А. и др., 2010). Деградация внутриклеточных структур при посредстве протеасом — АТФ-зависимый процесс. Их активность как РНК-аз проявляется в присутствии Mg^{2+} и Ca^{2+} , при уровне рН в пределах 7,0–7,4 (Petit F. et al., 1997; Xie Y., Varshavsky A., 2000; Миттенберг А.Г. и др., 2002), то есть при достаточном для вымывания метаболических шлаков nutritивном кровотоке внешнемиоческой зоны миокарда.

Согласно имеющимся данным, убиквитин-протеасомная система полифункциональна и не только участвует в деградации денатурированных в процессе естественного износа внутриклеточных структур, но и стимулирует репаративные процессы. Протеасомы входят в системы контроля состояния клеточных протеинов и стабильности мРНК, регуляции транскрипции, а также вовлечены в реорганизацию структуры хроматина (Lee D. et al., 2005; Lipford J. et al., 2005; Моисеева Т.Н. и др., 2009; Цимоха А.С., 2010). Однако при хронической гиперфункции миокарда этот энергозависимый наномеханизм поддержания внутриклеточного гомеостаза может быть переориентирован на избыточную деструкцию качественно изменившихся ультраструктурных компонентов КМЦ. Патогенетически существенно не только эндогенное воздействие на активность протеасом, но и возможность их стимулирования ФНО- α и цитокинами, секретлируемыми макрофагами, эндотелиоцитами и другими клетками тканевого микрорайона (Grocttrup M. et al., 2001). Наряду с убиквитин-протеасомной системой активируются и

другие АТФ- и Ca^{2+} -зависимые протеазы с оптимумом действия в области нейтральных значений рН, в частности кальпаины, неконтролируемая активность которых при избытке некомпартментализованного Ca^{2+} приводит к прогрессирующему цитоплазматическому протеолизу. Дезинтеграции подвергаются элементы цитоскелета, миофибриллярные белки, цитомембраны (Wei G.Z. et al., 2007; Meyer K. et al., 2008). Повреждение рецепторного аппарата и ключевых вторых мессенджеров, таких, как протеинкиназа С, способно дискоординировать СТС клетки (Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2005).

Неадекватность репаративных процессов дезинтегрирующему воздействию разнообразных катаболических механизмов, активирующихся в данных условиях, обуславливает прогрессирующий миоцитолитический процесс. При значительных альтеративных изменениях в КМЦ нуклеоплазма пузырьковидно трансформирующихся либо сморщивающихся ядер просветляется, хроматин в первом случае подвергался диссоциации, во втором — крупноглыбчатой конденсации. Переход эухроматина в гетерохроматин сочетается с сегрегацией гранулярного и фибриллярного компонентов ядрышек, их коллапсом или фрагментацией, уменьшением числа аргентофильных ядрышковых организаторов. Необходимо, однако, отметить, что структурные нарушения в КМЦ не всегда четко связаны с морфофункциональными особенностями нуклеарного аппарата КМЦ. В саркоплазме поврежденных клеток резко уменьшается концентрация подчеркнута неравномерно распределенных цитогранул, прежде всего полисом. Тенденция вторичных, катаболически активных форм лизосом сосредотачиваться в зонах внутриклеточной деструкции, где резко снижена концентрация гранул РНП, свидетельствует об их причастности к альтерации цитоструктур. Наряду с непосредственным повреждением ультраструктуры КМЦ лизосомными ферментами это позволяет предположить и непрямой механизм данного воздействия. В числе высвобождающихся из органелл ферментов особо важную роль, по-видимому, играют нуклеазы, небольшие количества которых достаточны для расщепления саркоплазматического пула РНП, а следовательно, резкого локального потенцирования пластической недостаточности. Проявляясь в различных клетках и даже в различных участках одного КМЦ, подобные явления способны вносить существенный вклад в отмеченную пестроту альтеративных изменений. Это позволяет думать о различных вариантах пластической недостаточности: первичной, развивающейся на фоне максимально возможного для конкретного КМЦ напряжения регенераторных механизмов, не способных, однако, компенсировать ее «гиперфункциональный» из-

нос, и вторичной или, точнее, вторичной комплексной, представляющей собой следствие патологической активации различных механизмов внутриклеточного катаболизма и прямого повреждения соответствующих структур на фоне дискоординации и угнетения регенераторных процессов в КМЦ.

Пластическая недостаточность реализуется не только как локальные несоответствия усиленного износа и восстановления гиперфункционирующих органелл, но и в виде прогрессирующей перестройки цитоархитектоники клеток сократительного миокарда, создающей предпосылки для их мультифокальной альтерации. Несмотря на обратимость большинства мелких повреждений, систематически возникающих в основной массе КМЦ, они еще более усугубляют неадекватность и нарушают координацию механизмов внутриклеточной регенерации, стимулируя дисрегенераторную перестройку клеток. Мультифокальная альтерация ультраструктурных элементов таких КМЦ становится распространенным явлением, все чаще достигающим степени необратимости. Тем не менее более типичным, чем аутофагия или онкозис, путем элиминирования клеток, которые вследствие глубокой дисрегенераторной перестройки уже не способны эффективно выполнять контрактильную функцию, является апоптоз. В таких КМЦ наблюдается глыбчатая конденсация хроматина с образованием крупных, четко очерченных скоплений электронноплотной массы под образующей глубокие инвагинации нуклеолеммой, конденсация саркоплазмы, в которой иногда встречаются окруженные мембраной вакуоли с фрагментами ядерного вещества и других разрушенных органелл при сохраняющей обычную структуру сарколемме. В зависимости от ситуации программированная смерть КМЦ может быть патологическим феноменом либо адаптационной реакцией клеточно-тканевого уровня, посредством которой миокард освобождается от функционально несостоятельных, «балластных» клеточных элементов, которые потребляют O_2 и, сохраняя секреторную функцию, освобождают в интерстиций биологически активные факторы, оказывая негативное влияние на свое микроокружение (Проскураков С.Я. и др., 2005).

Апоптоз вентрикулярных КМЦ компенсаторно гиперфункционирующего миокарда индуцируется не только в ответ на гипо- и гипероксию и обусловленный этим оксидативный стресс, но и вследствие перекрестного связывания соответствующих клеточных рецепторов, то есть как внешними, так и эндогенными сигналами. При всем многообразии инициирующих факторов и чрезвычайной сложности их взаимодействия, детальный анализ которых остается предметом

целенаправленных фундаментальных исследований, основные пути апоптогенной трансдукции сводятся к рецепторзависимому и митохондриальному вариантам, которые на определенном этапе развития процесса приобретают стереотипный характер, обуславливая необратимые повреждения генетического аппарата клетки (Зиновьева В.Н., Спасов А.А., 2004). Рецепторзависимый путь апоптоза КМЦ инициируется повышением концентрации во внутритканевой среде широкого спектра сигнальных факторов с апоптогенными свойствами, доставляемых кровью и продуцируемых различными клеточными элементами миокарда по следующей схеме: индукторы процесса программированной смерти — клеточные рецепторы — адаптеры — инициирующие каспазы — комплекс внутриклеточных регуляторов — эффекторные каспазы, непосредственно обеспечивающие реализацию финальной фазы деградации КМЦ.

При хроническом течении ИБС систолическая и диастолическая дисфункция приводит к долговременному повышению активности САС и РААС как на организменном, так и на местном, органно-тканевом и клеточном уровнях, дискоординируя функцию и взаимодействие различных звеньев системы гомеостаза (Re R., 1987; Lindpainter K., Gantan D., 1991; Скворцов А.А., Пожарская Н.И., 1997). В микроокружении КМЦ мозаично возрастает уровень биогенных аминов, АТ и альдостерона, эндотелинов, провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , молекул адгезии, металлопротеиназ, продуктов тканевого дисметаболизма и деструкции клеточного и внеклеточного происхождения, включая также алармины-активаторы TLR-рецепторов, белки теплового шока и гиалуроновую кислоту (Ольбинская Л.Н., Игнатенко С.Б., 2002; Проскуряков С.Я. и др., 2005; Ковальчук Л.В. и др., 2010). Кодовыми сигналами апоптоза могут быть не только ФНО- α или глюкокортикоиды, но и все цитокины, включая 13 ИЛ и 3 интерферона. В отличие от классических гормонов, цитокины совмещают пара- и аутокринное воздействия, мишенью которых оказывается и сама клетка-производитель данного цитокина (Карадидзе З.Г., 2003; Черний В.Н., Нестеренко А.Н., 2007).

Сигнальная, исходная, фаза рецептор-зависимого пути апоптоза запускается взаимодействием специфических неклеточных лигандов с рецепторами клеточной гибели, такими, как трансмембранные белки CD-95, Fas или p55, DR-4, DR-5. Экспрессия на сарколемме этих и других рецепторов, представителей суперсемейства TNF-рецепторов, может быть одним из проявлений дисрегенераторной перестройки КМЦ (Широкова А.В., 2007). Следующая фаза начавшегося процесса

предполагает ассоциирование модифицированных лигандом рецепторов клеточной гибели со своими внутриклеточными акцепторами. Сформировавшиеся комплексы вступают во взаимодействие с эффекторами-проксиназами, предшественниками протеаз из семейства иницирующих каспаз, пребывающих в клетке в форме проэнзимов (Kaufmann S., Earshaw W., 2000). Поликомпонентная ассоциация, включающая лиганд, рецептор, адаптер и эффектор, представляет собой функциональную агрегацию-апоптосому, сигнальный комплекс, индуцирующий клеточную смерть. В результате экспрессируемые клеткой рецепторы смерти приобретают способность активировать иницирующие каспазы 2, 8, 9, 10 и 12, которые далее участвуют в подключении эффекторных каспаз 3, 6, 7 и 14 (Ho P., Hawkins C., 2005; Varmenlen K. et al., 2005). Процесс апоптоза отбрасывает только на этапе активации иницирующих каспаз, однако некоторые из них, например каспаза 2, совмещают иницирующую способность с эффекторной функцией (Zhivotovsky B., Orronin S., 2005). Дальнейшее его развитие определяется мобилизацией функционально реагирующих на эти изменения специализированных дезинтегрирующих белков-эффекторов и белков-модуляторов каспазного каскада, присутствующих в саркоплазме в виде проферментов с низкой каталитической способностью. Каждая каспаза состоит из трех субъединиц. Результатом сложных взаимодействий иницирующих каспаз с эффекторной прокаспазой — макромолекулярным комплексом цистеиновых протеиназ — является протеолитический процессинг с отщеплением от него продомена и формирование из двух оставшихся субъединиц вначале гетеро- а затем тетрадимера с двумя активированными каталитическими центрами (Nicholson D., Thornberry N., 1997; Ashkenazi A., Dixit V., 1998). В числе многочисленных, подвергающихся прямой и опосредованной деструкции мишеней эффекторных каспаз оказываются белки ядерной ламины, цитоскелета, клеточной адгезии, интегрирующие КМЦ в мышечном волокне и с межклеточным матриксом. Под их воздействием происходит диссоциация регуляторных и эффекторных доменов, участвующих в репарации ДНК, ДНК-репликации, а также часто наблюдаемая фрагментация ДНК с подключением нуклеаз. Процесс потенцируется ингибированием белков-инактиваторов апоптоза: гидролизом антиапоптозных белков семейства Bcl-2, расщеплением факторов фрагментации ДНК и блокированием активации апоптозной ДНК-азы (Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В., 2002).

При хронической ИБС складываются все предпосылки для комплексной реализации обоих основных сигнальных путей апоптоза —

рецепторопосредованного и митохондриального. Ключевым звеном передачи сигнала при этом становятся митохондрии: рецепторный и митохондриальный пути активации каспазного каскада интегрируются его эффекторной составляющей, ведущей к межнуклеосомному фрагментированию ДНК (Nagata S. et al., 2003; Широкова А.В., 2007). Митохондрии не только принимают и координируют, но и сами генерируют проапоптозные сигналы. При этом в реализации процесса также прослеживаются и иницирующая, и эффекторная фазы (Chen Q. et al., 2001; Бра М. и др., 2005). Собственно митохондриальный вариант апоптоза может инициироваться любыми факторами, ограничивающими воспроизводство АТФ посредством ингибирования окислительного фосфорилирования и тем самым нарушающими поддержание мембранного потенциала этих органелл (Simmons T. et al., 2001; Тяжелова В.Г., 2007). Образование АФК при утечке электронов из дыхательной цепи снижает мембранный потенциал, обуславливая выход цитохрома С. Избыток АФК, потенцируемый истощением антиоксидантной защиты, дискоординирует редокс-чувствительные системы внутриклеточной регуляции апоптоза, включающей протеинкиназы JNK и p38, которые фосфорилируют белки, ответственные за реализацию его программы (Рязанцева Н.В. и др., 2009).

Эффекты, оказываемые JNK и p38, так же как и активируемых ими вместе с другими белками-мишенями факторов транскрипции NF-κB и p53, неоднозначны. Проникая в митохондрии, JNK фосфорилирует проапоптотические белки Bax и Bad, инактивируя при этом и антиапоптотические протеины Bel-2 (Gallo K., Jonson G., 2002; Моргункова А.А., 2005; Teraishi F., Wu S., 2005; Harada C., Nakamura K., 2006). Киназа p38, фосфорилируя p53, активирует факторы NF-κB, MEF2C и тем самым экспрессию важнейших митохондриальных белков-проапоптогенов семейства Bax. В то же время NF-κB стимулирует транскрипцию таких антиапоптотических генов, как Bel-X₁, X-IAP, c-IAP (Wenger R., 2000; Meyr M. et al., 2002; Haupt S. et al., 2003). Выход апоптогенных факторов из модифицированных митохондрий в саркоплазму играет решающую роль в дальнейшем развитии апоптоза. Сигналы, инициирующие апоптоз, усиливаются митохондриями посредством высвобождения многочисленных проапоптотических молекул, которые из межмембранного пространства поступают вовне при повышении проницаемости внешней мембраны органеллы. К этим белкам относятся как активаторы каспаз, так и нуклеазы и протеазы с независимым от них действием, а также апоптогенные факторы, освобождающиеся из митохондриальных крист (Бра М. и др., 2005). Особое значение придается диссоциации

контактного сайта митохондрий — зоны соприкосновения внутренней и наружной мембран органеллы, суперкомплекса, включающего митохондриальный бензодиазепиновый рецептор, белки Вах и порин, креатинкиназу, транслокатор адениновых нуклеотидов, циклофелин Д, цитохром С, не связанный с дыхательной цепью, который, по-видимому, в первую очередь выходит в саркоплазму.

Механизмы патологического повышения проницаемости внешней мембраны митохондрий неоднозначны и предполагают участие специфических факторов открытия «митохондриальной поры» либо механическое повреждение при гидратации матрикса органелл вследствие изменения ионных градиентов и осмотического дисбаланса. Раскрытие митохондриальных пор может стимулироваться разобшением окислительного фосфорилирования, истощением митохондриального пула АТФ, избытком в саркоплазме Ca^{2+} , неорганического фосфата, АФК и пероксинитрита, SH-реагентами, восстановленным глутатионом и др. (Зоров Д.Б. и др., 2007).

При инициации апоптоза одним из ведущих регуляторных факторов продуцирования АФК становится белок *rb6he*, контролируемый p53. Активируемый проапоптозным сигналом редокс-фермент *rb6* при посредстве восстановительных эквивалентов электронно-транспортной цепи митохондрий окисляет цитохром С и катализирует восстановление O_2 до H_2O_2 . Вследствие открытия H_2O_2 неспецифических митохондриальных каналов генерируемые органеллами АФК становятся сигнальным фактором для апоптоза (Владимирская Е.Б., 2004; Октябрьских О.Н., Смирнова Г.В., 2007). Накопление АФК и вторичных продуктов ПОЛ приводит к снижению электрического потенциала и эффекторному повышению проницаемости митохондриальных мембран, резко возрастающей по сравнению с контролируемым обменом по селективным пориновым потенциал-зависимым анионным каналам VDAC, селективно функционирующим в нормальных условиях, но утрачивающим избирательность со снижением электрического потенциала мембраны (Chen Q. et al., 2001; Бра М. и др., 2005; Тяжелова В.Г., 2007).

Все это вполне согласуется с данными о поэтапном освобождении про- и антиапоптозных факторов из митохондрий. Начальная пермеаблизация органелл происходит независимо от каспаз. При этом большое значение придается неселективной поре, совокупно формируемой потенциал-зависимым анионным каналом VADC, переносчиком адениновых нуклеотидов ANT, циклофилином D и бензодиазепиновым рецептором (Зоров Д.Б. и др., 2005). Предсуществующие VADC-каналы внешней мембраны митохондрий вследствие небольшого, в пределах

2,6–2,9 нм, диаметра пропускают только низкомолекулярные вещества массой не более 1,5 кДа. Открытие этих пор при изменении ионных градиентов или других стимулов приводит к набуханию митохондриального матрикса, разрыву внешней мембраны органелл и неселективному выходу белков межмембранного пространства в цитоплазму, причем в качестве одной из ведущих причин этой ситуации указывается ингибирование Na^+K^+ -АТФ-азы, обусловленное снижением общего уровня АТФ в проапоптотических клетках (Wang J. et al., 2003; Бра М. и др., 2005; Широкова А.В., 2007).

Другой параллельно реализующийся механизм нарушения мембранной проницаемости — комплексообразование внутримитохондриальных белков с белками семейства Bcl-2. Некоторые из белков этого семейства перемещаются к митохондриям из цитозоля, большая же их часть, изначально локализованная на наружной мембране органелл, включает и промоторы апоптоза Bax, Bid и Bik, его ингибиторы Bcl-x₁, и собственно Bcl-2, соотношение которых определяет реализацию или ингибирование процесса программируемой смерти клетки (Hengartner M., 2000). Перемещающиеся из цитоплазмы к внешней мембране митохондрий белки Bax при апоптотическом стимуле встраиваются в нее своим С-концом, с помощью активирующегося N-конца образуя комплекс Bcl-2/Bax. Подвергаясь фосфорилированию, белковые молекулы Bax создают олигомеризованные комплексы, которые фосфорилируют трансмембранные поры. Пермеабиллизация митохондрий может быть обусловлена также белками Bak, которые, в отличие от Bax, постоянно присутствуют на внешней мембране органелл, но активируются по сходной схеме (Tan Y. et al., 2000; Valentijn A. et al., 2004). При этом регуляторные белки группы Bid/Bim выполняют роль сенсоров-индукторов олигомеризации, проводящих иницирующие сигналы проапоптотическим молекулам Bax и Bak, либо, подобно антиапоптотическим молекулам Bcl-2 и Bcl-x, блокирующим этот процесс (Terradilons O. et al., 2002; Orferman J. et al., 2003). Открытие митохондриальных пор может быть также связано с белками NOXA, Bmf и PUMA — молекулами апоптоза, регулируемые p-53, либо с локализованным на митохондриальной поверхности белком Bad, проапоптотические свойства которых проявляются после дефосфорилирования фосфатазой PPIa, активирующейся только при комплексообразовании с белками Bcl-2 или Bcl-x₁ (Slce E. et al., 1999; Ayllon V. et al., 2001; Valentijn A. et al., 2004). Это приводит к выходу из межмембранного пространства митохондрий таких проапоптотических факторов, как цитохром С, прокаспазы 2, 3 и 9, флавпротеин AIF, эндонуклеаза G и в то же время белков IAP_S и XIAP, противодейству-

ющих апоптозу, а также ингибирующих их и активирующих каспазы белков Smac/Diablo и Htr2 (сериновая/пептидаза 2)/Omi (сериновая протеаза) (Chen A. et al., 2001; Гордеева А.В. и др., 2004).

Помимо того, из митохондрий может освобождаться термолабильный фактор, необратимо трансформирующий ксантиндегидрогеназу в ксантиноксидазу, которая, используя в качестве акцептора электронов непосредственно O_2 , катализирует образование АФК, потенцирует оксидативный стресс и повреждения цитомембран, тем самым активно стимулируя апоптоз. Независимо от белков-инициаторов и стимуляторов апоптоза, покидающие митохондрии флавопротеин AIF и эндонуклеаза G способны мигрировать в клеточное ядро и, минуя каспазы, включаться в процессы фрагментирования ДНК и периферической конденсации гетерохроматина (Бра М. и др., 2005). Как и при рецепторопосредованном варианте, митохондриальный путь реализации программируемой смерти КМЦ определяется АТФ-зависимым формированием энзиматически активного комплекса — апоптосомы, в данном случае включающей цитохром С, АТФ, белки Apf-1, Bcl-2 или Bcl-x_l. Вне межмембранного пространства митохондрий цитохром С через свой каспаз-связывающий домен CARD ассоциируется с цитоплазматическим ацекторным белком Araf-1. В результате обусловленный повышением средства Araf-1 к АТФ конформационный переход высвобождает его каспаз-связывающий домен CARD с удалением из апоптосомного комплекса белков Bcl-2 (Slee E.A. et al., 1999; Тяжелова В.Г., 2007), а последующий аутокаталитический процессинг прокаспазы-9 трансформирует каспазу 9 в активный фермент, атакующий каспазы 3 и 7. Подключение к этому протеолитическому каскаду каспаз 2, 6, 8 и 10 при недостаточности антиапоптозной защиты клетки неизбежно приводит к ее необратимой дезинтеграции (Rodriguez J., Lazebnik Y., 1990; Qlee E. et al., 1999).

Финальная фаза апоптоза КМЦ реализуется по стереотипному сценарию. Активация трансглутаминазы приводит к прогрессирующему перекрестному ассоциированию клеточных протеинов, уменьшению объема клетки вследствие дегидратации и уплотнения саркоплазмы с компактным размещением относительно мало измененных органелл и сохраняющей барьерные свойства сарколеммы. Под воздействием кальцийзависимых эндонуклеаз ДНК фрагментируется по локусам ассоциирования отдельных нуклеосом, хроматин конденсируется под нуклеолеммой в виде четко очерченных гиперосмиофильных конгломератов различного объема и формы с последующим произвольным разъединением ядра на несколько частей. Деформированное тело по-

гибшего КМЦ распадается на окруженные мембраной фрагменты, включающие плотно размещенные органеллы и иногда остатки разрушенного ядра. В интерстиции апоптозные тельца становятся мишенью макрофагов, активирующихся посредством своих интегриновых рецепторов, в частности рецептора витронектина (Sharov V. et al., 1996). Помимо того, в процессе дисрегенераторной перестройки КМЦ формируются предпосылки для инициирования апоптоза факторами, генерируемыми лизосомами или ЭПР, — локализованной в нем про-каспазой-12, при избытке внутриклеточного Ca^{2+} активирующейся в каспазу 12. Очевидное смещение баланса между первичными и вторичными формами лизосом в условиях оксидативной модификации фосфолипидного бислоя мембранной оболочки органелл и воздействия каспаз способствует освобождению лизосомальных протеаз-катепсинов, в том числе катепсина В, расщепляющего регуляторный белок Bid с образованием активного белка t-Bid, который затем активирует про-апоптозный белок Bax (Гордеева А. В. и др., 2004).

Исследование интраоперационных кардиобиоптатов внешнемиочерной зоны миокарда свидетельствует о прямой корреляции глубины дисрегенераторной перестройки КМЦ в процессе компенсаторной гиперфункции с их возрастающей секреторной активностью, косвенно подтверждаемой гипертрофией и гиперплазией ШЭР и пластинчатого комплекса, элементы которых обнаруживаются в различных участках клетки, далеко за пределами перикариона. Среди многочисленных секреторируемых КМЦ продуктов присутствует АТ и альдостерон, причастность которых к гипертрофии и дисрегенераторной перестройке КМЦ, а также апоптогенные свойства достоверно установлены (Сторожаков Г. Н., Утешев Д. Б., 2000). Дисфункция и ремоделирование миокарда сопровождаются реэкспрессией рецепторов второго типа к АТ-II, присутствующих в эмбриональном миокарде до постнатального периода (Herskowitz A. et al., 1995; Yamada T. et al., 1996). В результате этого АТ-II включается в число медиаторов апоптоза, мишенью которого в первую очередь оказываются КМЦ с наиболее ограниченной контрактильной функцией вследствие глубокой перестройки их ультраструктуры. Данные изменения происходят на фоне электронномикроскопически констатируемых колебаний Ca^{2+} -связывающей способности СПР и митохондрий. Нарушения внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} способствуют открытию во внутренней мембране органелл поры, проницаемой для веществ с молекулярной массой до 1,5 кДа, через которую при набухании митохондрий из матрикса уходят нуклеотиды, что ингибирует дыхание на НАД-зависимых субстратах. Это потенци-

руется прооксидантами и образующимися свободными радикалами, в качестве тиоловых реагентов способствующими утрате мембранного потенциала и появлению атипичных S-S-связей. Окисление SH-групп и образование сшивок с прооксидантами повышает чувствительность поры мембраны органелл к Ca^{2+} по принципу порочной обратной связи (Saris N.-E., Carafoli E., 2004; Сарис Н.-Е., Карафоли Э., 2005). Перегрузка саркоплазмы КМЦ Ca^{2+} приводит к высвобождению и активации из ЭПР одного из индукторов апоптоза, прокаспазы-12 (Karr G., 2010). Помимо того, Ca^{2+} активирует фосфолипазу A_2 , что поднимает в КМЦ уровень СЖК, которые разобщают окислительное фосфорилирование, повышают проницаемость мембран митохондрий, не только снижая мембранный потенциал, но и обуславливая набухание матрикса и деструктивные изменения «оболочки» органелл (Сарис Н.-Е., Карафоли Э., 2005). Переходу претерминальной фазы перестройки КМЦ в апоптоз способствует также нарушение нормальной стабилизирующей и регуляторной функции NO, который утрачивает способность стабилизировать каспазы, блокируя тем самым Fas-индуцированный путь развития апоптоза (Mahnik J. et al., 1999). Вместе с тем экспрессия индуцибельной изоформы NO-синтазы и гиперпродукция оксида азота при явлениях окислительного стресса негативно влияет на потенциал митохондриальной мембраны, изменяет ее химическую структуру и способствует выходу цитохрома C и других проапоптозных факторов из органелл, а также провоцирует деструктивные изменения клеточного генома (Nitsch D. et al., 1997; Banez G., 2000).

Пермеабиллизация митохондрий — один из ключевых факторов инициации не только апоптоза, но и таких вариантов прогрессирующей дезинтеграции и гибели КМЦ, как аутофагия или миоцитоллизис. Предполагается, что аутофагия происходит при относительно ограниченном повреждении митохондриома, тогда как прогрессирование патологического процесса в пределах частично сохраненной митохондриальной энергопродукции на уровне, достаточном для обеспечения соответствующих АТФ-зависимых механизмов, ведет к апоптозу. Если же в альтерацию вовлекаются большая часть митохондрий, энергодефицит, оксидативный стресс, нарушение электролитного гомеостаза и открытие «митохондриальной поры» поврежденных органелл завершаются некрозом КМЦ (Lelli J. et al., 1998; Бра М. и др., 2005). Варианты гибели КМЦ — апоптоз, наиболее патогномичный для гиперфункционирующего и миоцитоллизис — для гибернированного миокарда, несколько сближает и то обстоятельство, что в обоих случаях элиминирование остаточных продуктов диссоциации «исчезающих» клеток

не сопровождается заметной реакцией клеток интерстиция, а приводит лишь к коллабированию предсуществовавших и новообразованных волокнистых элементов. Это обусловлено по меньшей мере двумя обстоятельствами: целостностью сарколеммы вплоть до завершения клеточной деградациии и презентацией на ней лигандов — универсального механизма, служащего сигналом к распознаванию материала, подлежащего макрофагальному элиминированию, как бы программирующего финальную фазу клеточной гибели (Kricser R., White K., 2002; Проскуряков С.Я. и др., 2005; Манских В.Н., 2007). Мозаичная альтерация КМЦ независимо от ее конкретных механизмов усугубляет компенсаторную гиперфункцию сохранившихся клеточных элементов дополнительной нагрузкой, возрастающей в условиях редуцирования их транспортно-трофического обеспечения на фоне перманентного воздействия гуморальных факторов общего и регионального происхождения на все тканевые компоненты миокарда. Это сообщает прогрессирующий характер дисрегенераторной перестройке его рабочих клеток с их элиминированием по мере утраты контрактильной функции или при очередном «коронарном кризе», стимулируя гуморальнозависимые процессы заместительного кардиосклероза, что в совокупности обуславливает формирование морфофункциональной картины ИКМП при хронической коронарной недостаточности атеросклеротического генеза (Казаков В.А. и др., 2009).

Таким образом, в патогенезе ИКМП наряду с нарушением магистрального кровотока и другими уже известными факторами принципиально важное значение имеют: инициальная системная реакция эндотелиального монослоя, сохраняющаяся на всех этапах развития патологического процесса; патогенетически связанное с этим формирование дополнительных препятствий току крови на уровне резистивных и веноулярных сосудов, а также кровеносных капилляров; микрорегиональная дискоординация нутритивного кровотока из-за неадекватной пропускной способности приносящих и отводящих кровь сегментов МГЦР; нарушения транспортно-трофических процессов непосредственно при обслуживании КМЦ кровеносными капиллярами; изменение структуры и функции ГГБ; дезорганизация интермедиарного обмена при непосредственном участии ЛРС и нарушение гомеостаза внутритканевой среды; дискоординация и дисфункция экстра- и интракардиальных нейрогуморальных регуляторных механизмов; возрастающая зависимость КМЦ от СМЦ по мере развития регенераторной недостаточности сократительного миокарда; прогрессирующий кардиосклероз, стимулируемый циркуляторной гипоксией,

нейрогуморальными и иммуновоспалительными факторами, в совокупности обуславливающими ремоделирование сердца и сердечную недостаточность.

Неодинаковая выраженность морфофункциональных изменений в различных участках сердечной мышцы в одном и том же наблюдении, эксперименты различной длительности и сопоставление полученных данных с результатами исследования кардиобиопсий от больных, страдающих ХСН, позволяют составить объективное представление о перестройке миокарда при возникновении ИКМП и по мере ее прогрессирования. В развитии заболевания имеют место 2 периода: становления и бессимптомного развития патологического процесса и период клинико-морфологических проявлений ИКМП, наступающий вследствие прогрессирования атеросклеротического процесса в крупных и средних артериях сердца, сопровождающегося нарастающей ишемией и изменениями метаболизма миокарда, истощения компенсаторно-приспособительного потенциала больного сердца и установления стойких порочных причинно-следственных взаимосвязей, делающих эту ситуацию необратимой. Принципиально важный момент — формирование макрзоны хронической акинезии гипоперфузируемого, переживающего миокарда, определяющий весь последующий ход патологического процесса, обуславливая различные механизмы патологической и адаптационной перестройки по-разному кровоснабжаемых регионов сердечной мышцы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что пато- и морфогенез ИБС непосредственно связаны с перестройкой СМЦ миокарда, вызванной атерогенными факторами, повреждающими эндотелий сосудов. Вместе с тем сложное, многокомпонентное строение этой системы обуславливает множество взаимосвязанных патологических, компенсаторных и приспособительных реакций ее структурно-функциональных элементов на возникающие метаболические и нейрогуморальные воздействия. Следствием этого являются циркуляторная гипоксия и энергетический дефицит в обеспечении сократительной функции КМЦ уже на начальном этапе патологического процесса, что и становится началом и основой ИКМП.

Перестройка мышцы сердца при ИКМП и по мере ее прогрессирования происходит на основе изначально складывающегося патогенетического комплекса, компонентами которого являются гемомикроангиотрофическая и лимфоциркуляторная недостаточность, неадекватность интермедиарного обмена, а также нарушение нейрогуморальных механизмов. Вначале появляются нарушения микро- и ультрациркуляции, а также дискоординация процессов нейрогуморальной регуляции функции миокарда. В результате в КМЦ развиваются повреждения утилизации кислорода, воспроизводства и распределения макроэргических фосфатов, обмен электролитов, нарушаются антиоксидантная защита и механизмы сократимости рабочих клеток миокарда. Нарастание этих процессов постепенно приводит к появлению и прогрессированию несостоятельности внутриклеточной регенерации и способности поддержания мембранного потенциала внутриклеточных органелл. Эта совокупность преобразований, возникающих еще в доклинический период заболевания в отдельных структурно-функциональных звеньях мышцы сердца и определяющих прогрессирующее течение ИКМП, по мере нарастания атеросклеротического поражения субэпикардальных артерий распространяется на основную массу сократительного миокарда и проявляется клинической симптоматикой, характерной для X-синдрома, а также той или иной формы ИБС. Таким образом, ИКМП становится фоном для различных проявлений ИБС и в какой-то степени определяет их клиническое течение.

Инициальным механизмом структурных изменений СМЦ является появление в крови атерогенных факторов, изменяющих ее реологию и взаимодействующих с эндотелием сосудов. Эти биологически активные

вещества вместе с развивающейся при этом дислипидемической модификацией клеточных мембран оказывают повреждающее воздействие на морфофункциональное состояние эндотелиального слоя, ГМК стенки резистентных сосудов, прекапиллярные сфинктеры, специализированные эндотелиоциты в устьях кровеносных капилляров. Гемоперфузию капилляров наряду с отеком эндотелиоцитов затрудняют образующиеся крупные микроворсины и маргинальные складки, перемещение цитоплазмы и органелл в зоны деструкции цитоскелета, а также массивные гипертрофические выступы, формируемые эндотелиальными клетками вследствие активации в них секреторно-пластических процессов. Степень изменений эндотелия в разных компонентах МГЦР неодинакова, что зависит от многих причин, в том числе, возможно, и от разного функционального состояния эндотелиоцитов. Это первоначально определяет неодинаковую степень нарушения кровотока в разных сосудах микроциркуляции, но постепенно изменения эндотелиоцитов распространяются на все большее количество капилляров. Кроме того, происходит выключение микрососудов из кровотока из-за их компрессии при отеке интерстиция, явлений кардиосклероза или при повреждениях КМЦ. Во всех отделах МГЦР постоянно возникают агрегаты форменных элементов крови, состав которых по мере развития патологического процесса становится более разнообразным.

Вместе с тем нарастание действия атерогенных факторов в патогенезе ИКМП постепенно приводит к развитию **гемомикроангиотрофической недостаточности**. Она может быть определена как патологическое состояние, соответствующее комплексному нарушению функций крови и МГЦР в ткани сердца, что обуславливает циркуляторную гипоксию и неадекватность субстратного обеспечения сократительного миокарда. Гуморальные факторы общего и местного происхождения, «проатерогенная» модификация эндотелия интрамуральных ответвлений субэпикардиальных артерий, в том числе капилляров, нарушают их тонус, также обуславливая расстройства регуляции кровотока в пределах структурных компонентов МГЦР, неравномерность кровенаполнения которого приобретает патологический характер. Наряду с деформацией эндотелиального пласта в сосудах микроциркуляции происходят утолщение и фрагментация эластической мембраны, перестройка волокнистого компонента и ГМК их меди, развивается прогрессирующий ангиофиброз, неодинаково выраженный в различных интрамуральных сосудах, вплоть до стабилизации их спазмирования или паретической дилатации. Вместе с неравномерным трофическим обеспечением ткани это обуславливает существенные различия величины напряжения сдвига на поверхности

эндотелия, оказывая влияние на его ауто- и паракринную функции, в частности на экспрессию eNOS. Это стимулирует изменения ультраструктуры и метаболизма эндотелиоцитов, периваскулярный склероз, воздействует на морфофункциональное состояние ГМК стенки резистивных сосудов и на КМЦ. Прогрессирующий интра- и перифасцикулярный склероз часто приводит к деформированию тонкостенных венулярных сосудов различного калибра, что вместе с агрегацией форменных элементов крови ограничивает их гемодепонирующую и гемотранспортную функции. Постепенно приобретая фиксированный характер, эти нарушения формируют в миокарде микрзоны тканевой гипоперфузии, гиперперфузии или венозной гиперемии, обуславливая мозаичность его перестройки на микрорегиональном уровне.

На уровне трофического отдела МГЦР процессы, обуславливающие гемоангиотрофическую недостаточность, ведут к прогрессирующей функциональной поляризации капилляров на гиперперфузируемые и патологически закрытые. Вызывающие это факторы могут быть условно разграничены на интравазальные, интрамуральные и экстравазальные (рис. 1), а в зависимости от темпов своего формирования и стабильности — на быстро возникающие и легко ликвидирующиеся (такие, как агрегация форменных элементов крови или отек эндотелиоцитов) и относительно стабильные. Примером последних могут быть компрессия микрососуда, развивающаяся в процессе фиброзирования миокарда, либо гиперпластические выступы эндотелиальной клетки, которые, возникая как ее адаптационная реакция, по мере пролиферации органелл постепенно увеличиваются в объеме, что стенозирует капилляр, вплоть до стойкой обтурации его просвета. В результате лабильная естественная дифференцировка капилляров на «открытые», «плазматические» и «резервные» сменяется их распределением на адекватно-, гипо- и гиперперфузируемые вне четкой зависимости от потребностей кровоснабжаемой ими ткани. При этом увеличивается доля микрососудов, не участвующих в транспорте крови, в том числе стойко заблокированных гиперпластическими выступами и фиброзированием периваскулярной зоны. Поступающая в МГЦР кровь из-за редуцирования его трофического сегмента в ускоренном режиме транспортируется сниженным количеством микрососудов. Такое капиллярное шунтирование крови вместе с увеличением радиуса диффузии ухудшает кислородно-трофическое обеспечение функции КМЦ (см. рис. 1).

Нарушения нутритивного кровотока неразрывно связаны с дисфункцией ГГБ. Угнетение трансэндотелиального массопереноса посредством микропиноцитоза сочетается с формированием диафрагмированных

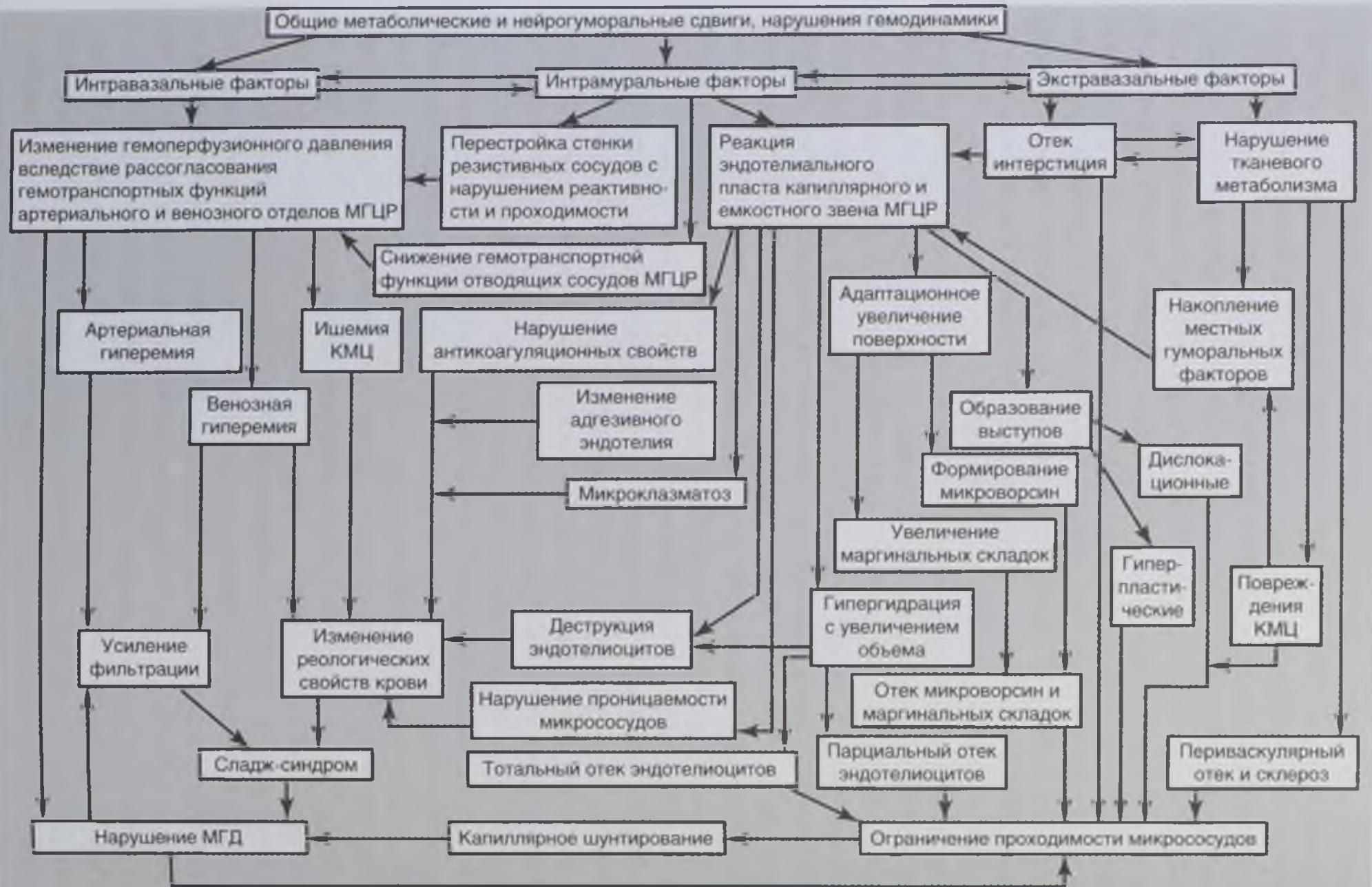


Рис. 1. Основные факторы нарушения гемотранспортной функции капилляров миокарда (схема)

и свободных канальцев из МПВ, что вместе с дилатацией межэндотелиальных стыков облегчает ультрафильтрацию. Ситуация усугубляется образованием локусов утечки, в том числе и при повреждениях эндотелиоцитов в различных участках МГЦР. Дислипипропротеидемическая модификация цитомембран эндотелиоцитов, колебания толщины эндотелиального слоя, его сегментарные и локальные истончения вплоть до появления фенестроподобных фигур, перестройка базальной мембраны микрососудов косвенно указывают на изменения диффузионного компонента микрососудистой проницаемости. Из-за морфофункциональной перестройки ГГБ соотношение между активным транспортом с помощью МПВ и пассивным посредством ультрафильтрации и диффузии по градиенту гемотканевого давления смещается в сторону последнего, а снижение селективности ГГБ создает предпосылки для нарушения гомеостаза внутритканевой среды.

Перестройка периферического звена сосудистой системы сердца в зонах хронической компенсаторной гиперфункции и гибернированного, акинетичного миокарда имеет стереотипный характер. Однако если в первой зоне более выражены лабильные изменения, то во второй доминируют относительно стабильные явления ограничения нутритивного кровотока. Это в дальнейшем может быть одним из существенных факторов замедленной регенерации контрактильной функции миокарда после хирургического восстановления проходимости просвета стенозированной магистральной артерии сердца. Вначале микрогемодинамические изменения компенсируются благодаря особенностям ангиоархитектоники МГЦР и регуляторным механизмам СМЦ миокарда. В дальнейшем же отклонения гемотранспортных и селективно-обменных функций микрососудов приводят к дискоординации функциональных единиц МГЦР в масштабах всей миокардиальной фасцикулы.

Таким образом, патогенез возрастающего ограничения транспортно-трофического обеспечения функции сократительного миокарда закономерно включает «центральный» и «периферический» компоненты, причем «периферический» формируется уже в начале патологического процесса в виде стабильно неравномерного кровенаполнения МГЦР миокарда, вызванного неадекватным состоянием его приносящих и отводящих кровь отделов. Не меньшее значение имеют также нарушение естественной функциональной дифференцировки капилляров на открытые, закрытые и плазматические и развитие феномена капиллярного шунтирования крови. Сопутствующая нарушениям микрогемодинамики дисфункция ГГБ и связанная с этим дезорганизация

интермедиарного обмена затрудняют миграцию необходимых метаболитов и оказывают гистотоксический эффект. На определенном этапе прогрессирования комплекса этих изменений появляется клиническая картина X-синдрома как проявление не только значительной выраженности ИКМП, но и в определенной мере срыва возникших компенсаторных реакций. Таким образом, гемомикроангиотрофическая недостаточность — это, по существу, морфофункциональный эквивалент кардиального X-синдрома — постоянного патологического состояния, которое способно само по себе поддерживать дисметаболические процессы в миокарде, придавая мозаичный характер его морфофункциональной перестройке на микрорегиональном уровне.

Значение «центрального» компонента, определяемого степенью ограничения гемоперфузии магистральных артерий сердца, возрастает по мере прогрессирования атеросклероза. Однако в отличие от повторяющихся через неопределенные промежутки времени эпизодов ишемизации миокарда центрального генеза гемомикроангиотрофическая недостаточность — это патогенетически важный фактор снижения коронарного резерва при хронической ИБС.

Нарастающие нарушения микрогемодинамики, проницаемости и селективности ГГБ резко повышают требования к механизмам дренажа интерстиция. Избыток внутритканевой жидкости вызывает гиперфункцию механизмов и структур, осуществляющих дегидратацию и освобождение интерстиция от продуктов метаболизма. Накопление метаболических шлаков, детрита, продуктов секреции активирующихся стромальных клеток, плазморрагия значительно изменяют качественные характеристики межклеточной среды и внутритканевую ультрациркуляцию. В физиологических условиях подобная ситуация исключается благодаря регуляторным механизмам, координирующим гемоперфузию, трансмуральный массоперенос в МГЦР и дренаж ткани. Истинные растворы, накапливающиеся в интерстиции, отводятся преимущественно МГЦР, а жидкость, насыщенная грубодисперсными субстанциями, направляется по межклеточным щелям и соединительнотканым прослойкам на периферию мышечных пучков, к расположенным здесь корням ЛРС. Компенсаторная гиперфункция ЛРС, возникающая в ответ на нарастающую гидратацию интерстиция, включает комплекс процессов, которые вначале усиливают работу этого дренажного механизма, но постепенно истощают его адаптационный потенциал.

Лимфоциркуляторная недостаточность формируется как следствие хронической перегрузки лимфатической сети при нарушении гемотканевого обмена, тканевого метаболизма, изменений физико-химических свойств

и структуры интерстиция, первоначально возникающих при ИКМП (рис. 2). В основе нарушения лимфооттока из миокарда при ИКМП лежит гиперфльтрационный механизм, отражающий функциональную перегрузку ЛРС жидкостью, в избытке поступающей из МГЦР.

Морфогенез дезорганизации лимфообращения в сердце при ИКМП и всех наслаивающихся в последующем формах ИБС характеризуется закономерной сменой ряда последовательных фаз. В начале появляются обратимые признаки неадекватности дренажа ткани, которые сочетаются с компенсаторно-приспособительной реакцией ЛРС. При этом отмечается неравномерный отек интерстиция миокарда. Под воздействием периваскулярного отека и избытка резорбируемой жидкости все элементы ЛРС подвергаются неравномерной дилатации, а в эндотелиоцитах наряду с компенсаторно-приспособительными процессами возникают поверхностные деструктивные изменения. Следующая фаза — закрепления недостаточности лимфооттока — представляет собой комплекс патологических и компенсаторно-приспособительных изменений с доминированием последних. Вместе с тем эта фаза уже характеризует хронические изменения ЛРС. Она развивается на фоне персистирующей циркуляторной гипоксии, обусловленной гемодинамическими нарушениями, мембранозным и лимфогенным отеком и явлениями диффузного кардиосклероза. Наблюдаются деструктивная и адаптационная перестройка эндотелиоцитов, накопление в интерстиции грубодисперсных метаболитов, клеточного детрита и аморфно-фибриллярных масс, ограничение лабильности межэндотелиальных стыков на всех уровнях лимфатической сети, деформация ее элементов и инициация роста лимфатических капилляров. Вследствие этого ограничивается резорбция жидкости из интерстиция в лимфатическую сеть, страдают процессы образования и эвакуации лимфы. В фазу стойкого нарушения лимфооттока некоторые изменения ЛРС сами становятся стимуляторами патологического процесса. По мере хронизации заболевания между ее корнями и интерстицием формируется барьер из грубодисперсных субстанций белково-полисахаридной природы и новообразованных фибриллярных структур. При этом часть межэндотелиальных стыков лимфатических капилляров фиксируется в закрытом состоянии, другие — постоянно открыты, в некоторых эндотелиальных клетках появляются сквозные дефекты. В результате нарушается заполнение корней ЛРС, а их содержимое при систолической компрессии, по-видимому, продвигается не только в посткапилляры, но и частично возвращается в интерстиций. Гидратация внутритканевой среды, увеличивая нагрузку на ЛРС, сопровождается компенсаторным уплотнением

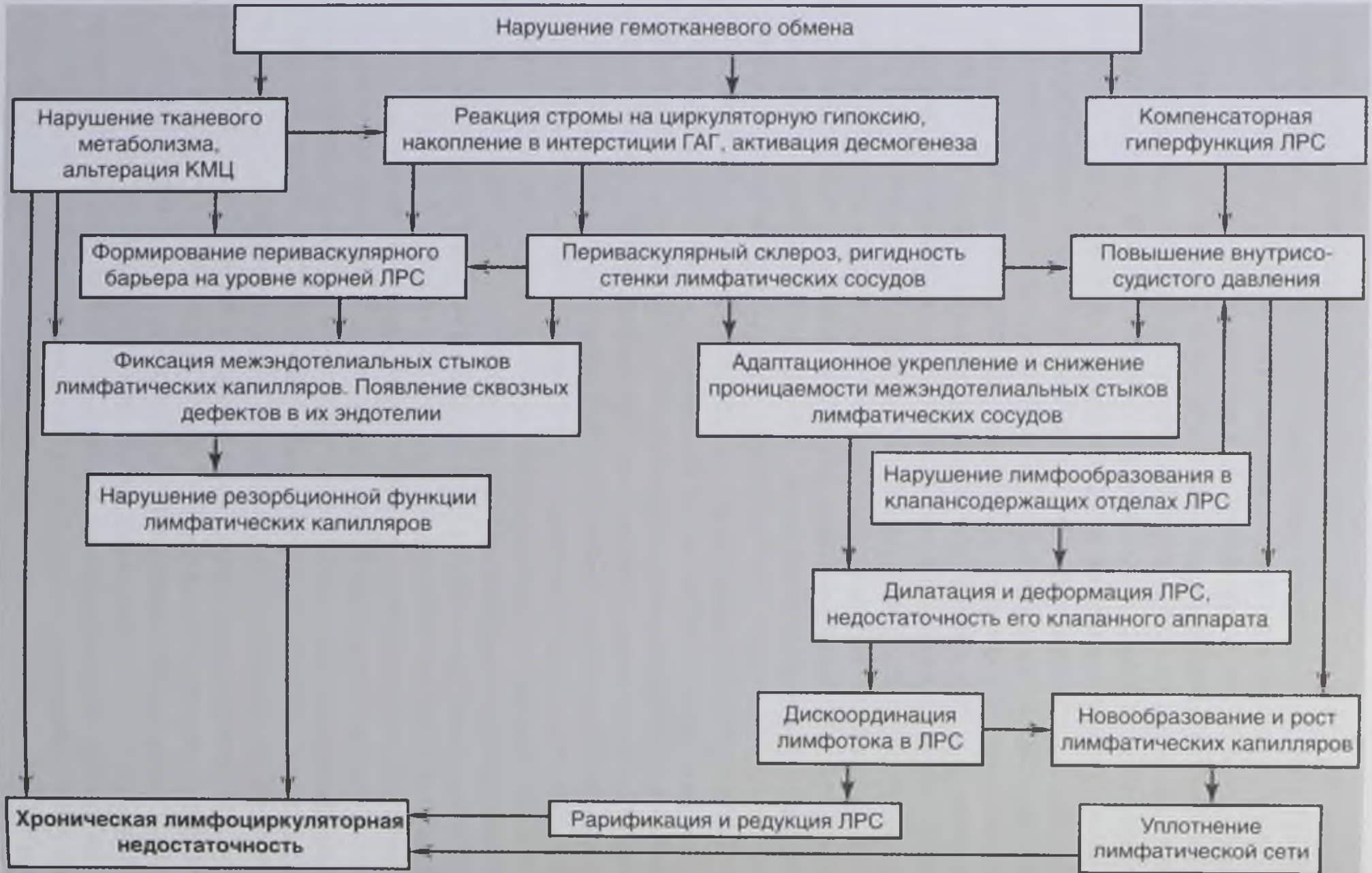


Рис. 2. Патогенез лимфоциркуляторной недостаточности (схема)

межэндотелиальных стыков лимфатических сосудов, что заметно ограничивает отфильтровывание жидкости в интерстиций. Вместе с периваскулярным склерозом, повышающим ригидность сосудистой стенки, это увеличивает колебания внутрисосудистого давления между систолой и диастолой. В результате все отделы ЛРС подвергаются неравномерной дилатации и деформации, в том числе и их клапансодержащие зоны. Недостаточность клапанного аппарата ЛРС, нарушая ортоградное течение лимфы, закономерно приводит к запустеванию, редукции одних участков лимфатической сети и чрезмерному уплотнению других вследствие новообразования и роста лимфатических капилляров, что является достоверным признаком хронического застоя лимфы. Периваскулярный склероз затрудняет поступление интерстициальной жидкости в резорбирующие ее капилляры, уменьшает емкость различных элементов лимфатической сети, ограничивает подвижность их стенок и способность транспортировать лимфу. Недостаточность лимфооттока приобретает комбинированный характер и включает все выделяемые нами формы ее недостаточности: динамическую, резорбционную, эвакуационную и, в известной мере, механическую, приобретая стойкий, трудно корригируемый характер (Гавриш А.С., Пауков В.С., 1991). При хронической ИБС застой лимфы является важным фактором нарушения гомеостаза внутритканевой среды и трофики КМЦ, активно стимулирующим фибробласты и прогрессирование диффузного кардиосклероза. Дисфункция МГЦР, ГГБ и лимфоциркуляторного русла сердца в возрастающей степени нарушает интермедиарный обмен, обуславливая его несоответствие потребностям сократительного миокарда.

Неадекватность интермедиарного обмена — комплекс процессов, отражающих перестройку интерстиция миокарда, которая влияет на его метаболизм и изменяет экстравазальную ультрациркуляцию, усиливая гипоксию. В обычных условиях жидкость, поступающая в интерстиций, фильтруется через основное аморфное вещество, снабжая КМЦ необходимыми метаболитами и насыщаясь при этом продуктами тканевого обмена веществ, которые транспортируются ею к зонам реабсорбции. Интерстициальный отек, возникающий при ИКМП, расширяет перикапиллярные зоны и межмышечные щели, что сопровождается нарастающей механической и ферментзависимой, обусловленной металлопротеиназами деструкцией ячеисто-фибриллярной инфраструктуры основного аморфного вещества, дезориентацией волокнистых элементов, изменяющих его функцию макромолекулярного фильтра (рис. 3). Наряду с этим циркуляторная гипоксия сопровождается снижением рН внутритканевой среды, что ограничивает диссоциацию анионных

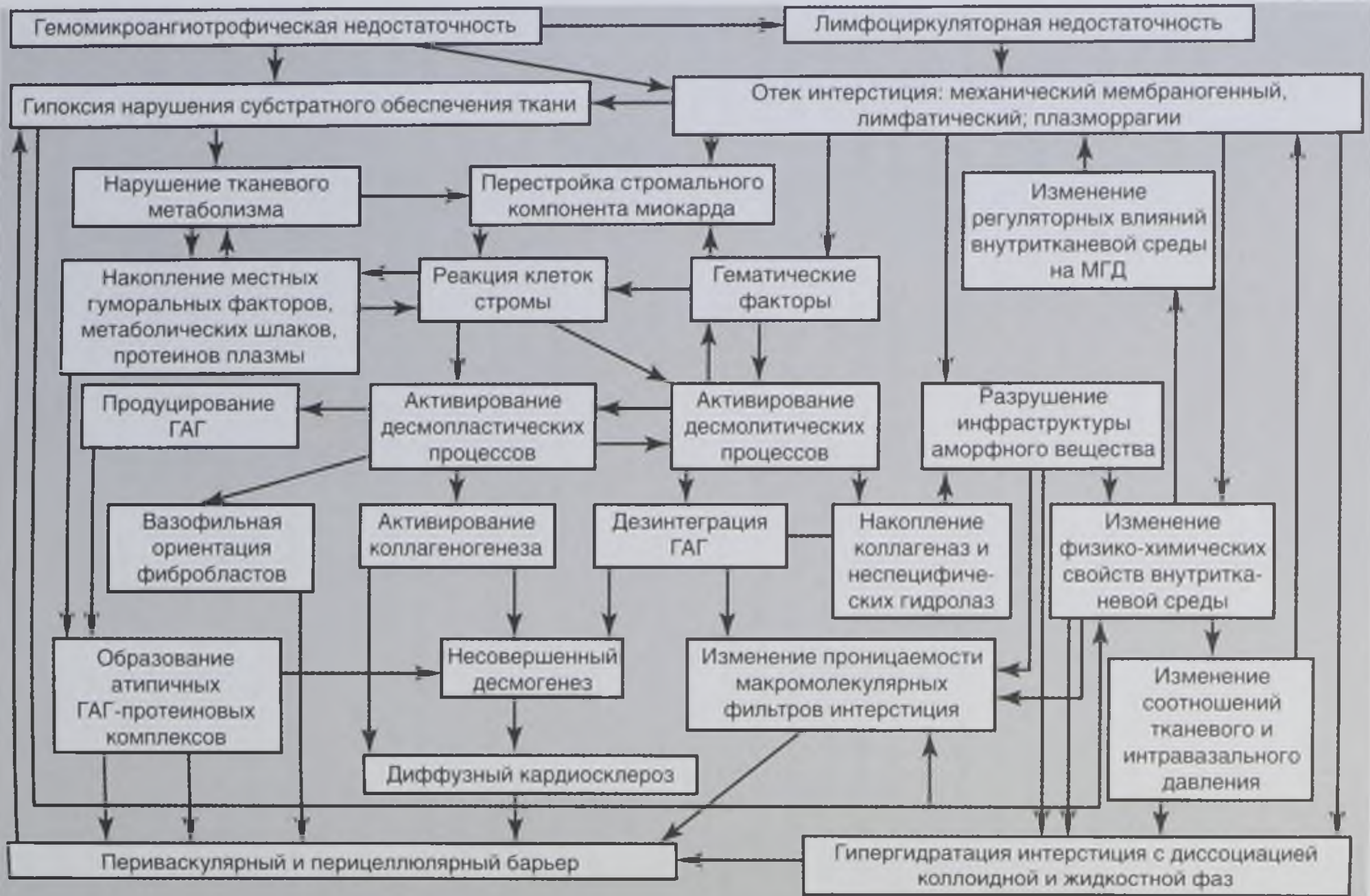


Рис. 3. Патогенез неадекватности интермедиарного обмена (схема)

групп ГАГ, определяющих конформационную ригидность микрофибриллярной основы аморфного вещества. Это дополняется блокированием катионами реакционноспособных групп ГАГ. Эластические силы, обычно «выжимающие» воду при набухании интерстициального геля, уменьшаются.

При хронической ИБС гидратация, выходящая за пределы гидрофильной «емкости» интерстициального геля, ведет к дифференциации его коллоидной и жидкостной фаз. Свободная жидкость раздвигает осмиофильные субстанции, между микронеонами преобладания транкапиллярной фильтрации и реабсорбции устанавливаются своеобразные коммуникации «по кратчайшему пути». При этом страдает один из основных механизмов тканевой ультрациркуляции — непосредственное обтекание КМЦ фильтратом крови. Такое «интерстициальное шунтирование» нарушает обеспечение миокарда необходимыми веществами, а обмен между транспортирующими их микропотоками и КМЦ происходит через окружающие клетки муфты из интерстициального геля, насыщенного дисметаболитами. В результате трофика клеток сократительного миокарда осуществляется посредством «вторичного» обмена между качественно измененным микроокружением КМЦ и свободной жидкостью, уносящей субстраты, необходимые интенсивно работающим клеткам, затрудняя регенерацию микросреды, окружающей КМЦ.

Дезорганизация внутритканевой ультрациркуляции усугубляет циркуляторную гипоксию, приводит к неравномерно выраженному отеку интерстиция и накоплению в нем продуктов нарушенного тканевого метаболизма. Неизбежные при этом отклонения в составе внутритканевой среды еще более изменяют характер местных воздействий на структуры, непосредственно регулирующие нутритивный кровоток, способствуя дистрофическим изменениям КМЦ, мозаичности их повреждений и нарастающей морфофункциональной гетерогенности сократительного миокарда. Изменение внутритканевой среды влияет на все клетки интерстиция. В этих условиях развивается гипоксическая стимуляция клеток фибробластического ряда с выраженным сдвигом в сторону юных, отличающихся высокой метаболической активностью форм, которые интенсивно продуцируют ГАГ и склеропротеиды. Помимо того, интрамуральной нервной системой, мышечными и неммышечными клетками миокарда и интрамурального сосудистого русла, форменными элементами крови, «осаждающимися» в МГЦР и поступающими в интерстиций, освобождается широкий комплекс биологически активных факторов, перекрестно воздействующих на все компоненты ткани миокарда.

Активирование фибробластов влечет появление ГАГ-протеиновых субстанций и новообразование, вероятно, качественно измененного коллагена, формирующих в интерстиции барьер между кровью, КМЦ и лимфой. При этом максимальные изменения возникают в периваскулярных зонах благодаря «вазофильной»(?) ориентации фибробластов. Белково-полисахаридные комплексы заполняют ячеистую инфраструктуру основного аморфного вещества, изменяя его проницаемость, осаждаются на предсуществовавших и формирующихся фибриллах коллагена, нарушая его биохимические и тинкториальные свойства, резко снижая эффективность десмолитических механизмов. Прогрессирование диффузного кардиосклероза стимулируется подключением гуморальных факторов, таких как АТ-II и альдостерон, одной из мишеней которых являются фибробласты, усиливающие синтез коллагена I и III типа, причем III тип — «нестойкий», характерный для грануляционной ткани (Атрощенко Е.С., 2009; Weber K., 2004). Повышенная активность элементов фибробластического ряда приводит к периваскулярному и межклеточному склерозу.

Вместе с нарушением гомеостаза внутритканевой среды активируются и процессы катаболизма коллагена, обусловленные лизосомной реакцией клеток интерстиция, а также резорбцией его фибробластами-фиброкластами, что определяет срочную и долговременную фазы десмолиза, не «уравновешивающего», однако, процессы десмогенеза в миокарде. Гуморально-зависимый характер диффузного кардиосклероза обуславливает его аутокаталитическое прогрессирование с изменением качественных характеристик новообразованного коллагена, нарушением структуризации волокнистых элементов, архитектоники и упругоэластических свойств соединительнотканного каркаса сердечной мышцы, повышая энергозатратность сократительного цикла. Неадекватность интермедиарного обмена, возникая как следствие циркуляторной гипоксии и гемолимфатического дисбаланса, быстро приобретает исключительное значение как непосредственная причина нарушения гомеостаза внутритканевой среды и трофики КМЦ.

В становлении и развитии неадекватности интермедиарного обмена в динамике развития ИКМП, а затем ИБС можно выделить ряд качественно отличающихся этапов: возникновение интерстициального отека; обратимое «заболачивание» интерстиция продуктами тканевого дисметаболизма, образование атипичных ГАГ-протеиновых комплексов с модификацией физико-химических свойств и проницаемости основного аморфного вещества; дестабилизация динамического равновесия между десмопластическими и десмолитическими процессами с

развитием кардиосклероза и перестройкой транспортно-трофических коммуникаций между кровью, КМЦ и лимфой.

Нарушение транспортно-трофического обеспечения функции миокарда при ИКМП определяется тесной взаимосвязью, взаимообусловленностью и взаимоопотенцированием морфофункциональных изменений, происходящих в МГЦР, ГГБ, ЛРС и интерстиции как непосредственном носителе внутритканевой среды. Вместе с тем СМЦ миокарда имеет значительный запас компенсаторных возможностей, что создает надежность транспортно-трофического обеспечения функции КМЦ. В связи с этим стойкое рассогласование совокупной деятельности структурно-функциональных субъединиц СМЦ является следствием уже достаточно далеко зашедших нарушений в каждом ее звене. Все это дает основание объединить комплекс микроциркуляторных нарушений при ИКМП в **синдром недостаточности СМЦ**, который может быть определен как неспецифическая патологическая сосудисто-тканевая реакция на общие и местные циркуляторные, нейрогуморальные и метаболические изменения, стойко нарушающие гомеостаз внутритканевой среды (Гавриш А.С., 2001).

Объектом патологического воздействия метаболических и нейрогуморальных факторов, инициирующих ИБС, является вся сосудистая система сердца, а не какой-либо участок его сосудистого русла. Синдром недостаточности СМЦ миокарда вызывается теми же факторами, что и атеросклеротическое поражение коронарных артерий, как облигатное, относительно автономное, патогенетически значимое звено в развитии ИКМП и прогрессировании сердечной недостаточности. Начальный период синдрома недостаточности СМЦ еще не имеет клинических проявлений. Он протекает как становление непрерывной цепи прямых и обратных связей — «порочных кругов», разрыв которых на этапе их формирования посредством улучшения МГЦ, лимфооттока и, соответственно, интермедиарного обмена создает возможность нормализации внутритканевого гомеостаза. Напротив, их закрепление сообщает синдрому прогрессирующее течение с неуклонным ростом повреждающего влияния на КМЦ.

Сравнительный анализ данных исследования морфофункционального состояния структур, обеспечивающих микрогемодинамику и гемотканевый обмен с использованием кардиобиоптатов больных, страдающих хронической ИБС, и результатов экспериментов, воспроизводящих ключевые звенья патогенеза ИКМП, но без гемодинамически значимых атеросклеротических изменений в магистральных артериях сердца, показал стереотипный характер перестройки СМЦ

во всех этих наблюдениях, а также «необязательность» атеросклеротического стенозирования магистральных артерий сердца для развития синдрома недостаточности СМЦ. Изменения микроциркуляторного русла миокарда, выявляемые в клиническом материале и при моделировании рецидивирующей ишемизации сердечной мышцы или атеросклероза, имеют принципиальное сходство. Факторы патологического воздействия в каждой из воспроизводившихся ситуаций индуцируют комплексную стереотипную, отличающуюся только степенью своей выраженности, морфофункциональную реакцию всех структурно-функциональных звеньев интрамиокардиальной системы транспортно-трофического обеспечения функции миокарда, что при ИКМП неизбежно сообщает этим изменениям взаимопотенцирующий эффект.

Перестройка сосудистого русла сердца, вызванная проатерогенными факторами, развивается неравномерно: эндотелиотропные воздействия одинаковы для всей сосудистой системы, но в коронарных или субэпикардиальных артериях вследствие их большого диаметра структурная модификация эндотелиального слоя не оказывает существенного влияния на кровоток. В то же время в капиллярах набухание и деформация 1–2 эндотелиальных клеток перекрывает просвет микрососуда, что оказывает прямое негативное влияние на кровоток, причем оно усиливается в связи с изменениями реологии крови. Это ведет к гипоксии со всеми последствиями непосредственно на уровне фасцикулы. Именно поэтому любой вариант ИБС начинается с нарушения МЦР и развития комплекса изменений, характеризующего формирование ИКМП и стимулирующего ее прогрессирование. Позже, уже на этом фоне в зависимости от каких-либо привходящих факторов, развиваются стабильная или нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, либо другие формы ИБС.

Не обладая деструктивной силой острого коронарного криза, изменения периферических, интрамуральных отделов сосудистого русла сердца создают предпосылки для кардиального X-синдрома, морфологическим эквивалентом которого и является ИКМП. Благодаря тому что она постоянно нарастает вне зависимости от уровня гемоперфузии коронарных артерий, прогрессивно снижается коронарный резерв и происходит стимуляция диффузного кардиосклероза. По мере прогрессирования ИКМП неуклонно гибнут вначале отдельные КМЦ, а затем все большие группы мышечных клеток, подготавливая в итоге развитие декомпенсации сердца.

Исследование интраоперационных кардиобиоптатов показало, что перестройка СМЦ с редукцией трофического отдела МЦР, наруше-

ниями проницаемости ГГБ, процессов ультрациркуляции и гомеостаза внутритканевой среды сходна во внешнемиоческой зоне и в гипокинетическом миокарде. Однако при сравнительном анализе определяются существенные количественные особенности, определяющие качественные характеристики ее конечных результатов. Из них существенны не только более значительное снижение капилляризации гипокинетического миокарда, но и различия в соотношении структурно-функциональных вариантов выключения микрососудов из кровотока. Так, в зоне хронической гипоперфузии миокарда отчетливо преобладают их компрессия новообразованным коллагеном и гиперпластические выступы эндотелиальных клеток, стабильно блокирующие просветы кровеносных капилляров, тогда как вне ее более типичны явления гидропической дистрофии и лабильного деформирования рельефа эндотелиального слоя. Следует заметить, что разница в количестве перфузируемых кровью капилляров работающего и гипокинетического миокарда приближается к количеству микрососудов, обтурированных гиперпластическими выступами, отсроченная ликвидация которых способна задерживать репарацию при реваскуляризации сердечной мышцы. При ИКМП синдром недостаточности СМЦ — фундаментально значимый патогенетический фактор, непосредственно поддерживающий такие условия функционирования КМЦ, которые вызывают гипоксию, энергетический дефицит, электролитный дисбаланс, явления оксидативного стресса, дискоординацию секреторно-пластической функции клеток, стимулируют систему внутриклеточного катаболизма. Слагаясь из дистрофических, деструктивных, компенсаторных и приспособительных процессов, такая перестройка способствует постепенному снижению толерантности к физической нагрузке больных даже при значительных промежутках времени между клинически выраженными эпизодами коронарной недостаточности.

Таким образом, собственно коронарная недостаточность, которая согласно сложившимся представлениям лежит в основе ИБС (коронарной болезни), отражает лишь один из компонентов комплексного механизма ишемизации миокарда. Проведенные исследования показали, что ситуация, складывающаяся в миокарде при накоплении в крови атерогенных факторов значительно сложнее, чем нарушение только коронарного кровообращения. Спектр возникающих изменений значительно шире и с полным основанием может быть обозначен как «недостаточность транспортно-трофического обеспечения функции миокарда». Он включает не только синдром недостаточности СМЦ миокарда — ключевой фактор патогенеза ИКМП, но и нарушения

центрального и периферического кровотока, а также интермедиарного обмена, т.е. собственно коронарную недостаточность.

Перестройка сократительного миокарда по мере прогрессирувания ИКМП характеризуется органичным единством патологических и компенсаторно-приспособительных явлений, которые прослеживаются на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях по мере постепенного перехода инициальных морфофункциональных изменений в необратимые нарушения структуры, метаболизма и функции рабочих клеток больного сердца. Не адекватное потребностям сократительного миокарда кровоснабжение обуславливает прогрессирующую перестройку его метаболизма. В КМЦ усиливается гликолиз с истощением резервов гликогена. Несмотря на высокую активность окислительно-восстановительных ферментов в части клеток, деструктивные изменения митохондрий других КМЦ приводят к общему энергетическому дефициту, биохимически доказанному снижению уровня КФ в сократительном миокарде. Отек или пересокращение поврежденных КМЦ иногда сопровождаются компрессией микрососудов, дополняя и усугубляя расстройства нутритивного кровотока.

Диссеминированные микрофокальные повреждения КМЦ обуславливают перераспределение функциональной нагрузки между в различной степени измененными клетками. При доминировании компенсаторных и приспособительных процессов вначале происходит относительно равномерное наращивание массы их сократительного аппарата и органелл, обеспечивающих его функционирование. В результате КМЦ, на которые падает нагрузка клеток, поврежденных при очередном эпизоде коронарной недостаточности, подвергаются компенсаторной гипертрофии. В таких КМЦ, как важнейшая приспособительная реакция, происходит лабильное функциональное ассоциирование митохондрий в кластеры, направленное на поддержание мембранного потенциала поврежденных органелл, определяются структурные признаки напряжения генетического аппарата и пластической функции в виде гипертрофии и гиперплазии ядрышек, увеличения количества аргентофильных ядрышковых организаторов, дисперсного распределения эухроматина, дилатации пор нуклеолеммы, значительного уровня РНП в саркоплазме. По мере прогрессирувания заболевания причинно-следственные отношения между нарушениями в различных компонентах ткани миокарда приобретают все более устойчивый характер, в значительной степени обусловленный их взаимным потенцированием. При этом вновь возникающие изменения наслаиваются на уже существующие, и компенсаторная гипертрофия КМЦ — относи-

тельно равномерное наращивание суммарной массы органелл — приобретает новые качественные особенности, обуславливающие снижение их функционального потенциала и прогрессирующие изменения ультраструктуры клетки. В энергетическом обеспечении функции КМЦ отчетливо прослеживается тенденция к смещению от кислородоемкой утилизации СЖК к гликолизу. Однако при этом гипертрофия не всегда адекватно обеспечивается механизмами внутриклеточной регенерации. Именно поэтому цитоархитектоника КМЦ подвергается нарастающей перестройке, обусловленной энергетическим дефицитом и ускоренным износом клеток, гиперфункционирующих в условиях неадекватного пластического обеспечения.

Наряду с микроциркуляторными нарушениями мозаичность патологических и адаптационных изменений миокарда во многом определяется состоянием механизмов **нейрогуморальной регуляции** его функции. Морфофункциональная модификация клеток сократительного миокарда осуществляется при активном участии общей и региональной САС и РААС. Помимо того, источником широкого спектра биологически активных факторов становятся все клетки тканевого микро-района и форменные элементы крови, «осаждающиеся» в МГЦР и выходящие в интерстиций. В КМЦ постепенно образуются зоны, выполненные преимущественно митохондриями или Мф, изменяется объемная плотность саркотубулярной системы. Однако неспособность этой стереотипной, исходно адаптационной реакции разрешить энергетические потребности и компенсировать дефицит сократительной функции КМЦ поддерживает стимул для дальнейшей гиперплазии органелл с нерациональным использованием ограниченных ресурсов клетки. В некоторых КМЦ преобладающие над другими органеллами контрактильные элементы, иногда ориентированные в различных плоскостях, или компактные скопления пролиферирующих митохондрий с накоплением их неполноценных форм вытесняют другие ультраструктуры. Энергетический дефицит, деформация канальцев, вакуолизация цистерн и повреждение мембран СПР прогрессивно ограничивают контроль обмена электролитов. В результате реализация важнейшего компенсаторно-приспособительного механизма КМЦ — увеличения массы контрактильного аппарата и органелл, обеспечивающих его функционирование, прежде всего митохондрий, приводит к недостаточной эффективности пластических процессов. Преобразования ультраструктуры рабочих клеток миокарда, характеризующиеся прогрессирующим нарушением объемных соотношений и снижением качественных характеристик их органелл, предполагают причастность

к этому процессу кальцийзависимого, генетически детерминированного кальцинеуринового механизма и могут быть определены как дисрегенераторная перестройка КМЦ.

Главные стимулирующие факторы дисрегенераторной перестройки КМЦ — неадекватность энергетического, электролитного и пластического обеспечения их функции — реализуются на фоне выраженного усиления секреторной активности всех клеток тканевого микрорайона. В КМЦ об этом свидетельствуют гипертрофия пластинчатого комплекса Гольджи и ШЭР, формирующего по всей территории клетки спиралевидные и растянутые секретом кавернозноподобные комплексы, и повышение активности микропиноцитоза. Наряду с наращиванием массы большинства рабочих клеток миокарда, объем некоторых из них, напротив, уменьшается, иногда лишь немного превышая диаметр собственного ядра. Рельеф клеточной поверхности КМЦ часто усложняется, элементы Т-системы расширяются, отражая неадекватность транспортно-трофического обеспечения их функции. В отдельных случаях появляются признаки поперечной диссоциации мышечных волокон на составляющие их клеточные элементы, что может быть связано с ослаблением щелевых межклеточных контактов вследствие нарушения экспрессии коннексина-43 при активации с-JunN-терминальной киназы (Barker R., Gourdie R., 2002).

Энергетический дефицит, обусловленный им электролитный дисбаланс, активирование оксидативных процессов и катаболических механизмов на фоне дискоординации СТС приводят к ускоренному износу мембранных и немембранных структур КМЦ, подвергающихся качественной модификации. Один из путей по крайней мере частичной компенсации энергетического дефицита состоит в формировании митохондриальных кластеров или ретикулума (Скулачёв В.П., 1989; Пауков В.С., Проценко Д.Д., 1996). Межмитохондриальные функциональные контакты, позволяющие перераспределять мембранный потенциал, представляют собой адаптационную реакцию КМЦ, соответствующую их морфофункциональному состоянию. Патологическая модификация различных структурных элементов КМЦ при избыточном активировании оксидативных процессов и фосфолипаз стимулирует их элиминирование посредством лизосомального и убиквитин-протеасомного механизмов санации и поддержания гомеостаза внутриклеточной среды. Дестабилизирующее воздействие этих факторов на фосфолипидный бислой цитомембран способствует диффундированию в саркоплазму лизосомальных гидролаз и нуклеаз, повышению в саркоплазме уровня некомпартментализированного Ca^{2+} — полифункционального

мессенджера и регулятора, стимулирующего агрессивные протеинкиназы-кальпаины, цикл арахидоновой кислоты, дискоординирующего функцию митохондрий и контрактильного аппарата КМЦ. В числе факторов, стимулирующих дисрегенераторную перестройку миокарда, наряду с протеиназами, фосфолипазами, энзимами лабильных лизосом и протеасомами, обладающими не только протеино-, но и нуклеинотропными свойствами, ингибирующими пластические процессы, обязательно имеют место явления оксидативного стресса, который и индуцирует, и потенцирует некоторые из этих механизмов.

Между степенью ограничения магистрального кровотока, тканевой гемоперфузией и функционированием сократительного миокарда существует не линейная, а более сложная взаимосвязь. Компенсаторное наращивание массы КМЦ посредством гипертрофии и гиперплазии митохондрия, элементов контрактильного аппарата и других оргanelл в экстремальных ситуациях резко повышает потребность клетки в транспортно-трофическом обеспечении ее функции. Однако по мере хронизации заболевания трофические возможности КМЦ постепенно истощаются, а общие и региональные нейрогуморальные сдвиги и атерогенная эндотелиопатия нарушают реактивность магистральных артерий сердца вплоть до ее утраты при образовании циркулярных атеросклеротических бляшек, тогда как интенсивность обусловленных заболеванием негативных эффектов возрастает. Редуцирование сети трофических микрососудов миокарда, склеротические явления в интрамуральных артериях различного калибра в совокупности с гемодинамически значимыми изменениями крупных субэпикардальных сосудов стойко ограничивают коронарный резерв. Это обуславливает неадекватность тканевой гемоперфузии даже при неэкстремальных нагрузках. В то же время резистентность сократительного миокарда к воздействию повреждающих факторов все более снижается. Там, где изменения достигают критического уровня, КМЦ подвергаются деструктивным изменениям, не компенсируемым их регенераторными механизмами.

В результате редуцирования коронарного резерва миокард периодически подвергается ишемизации и независимо от коронарной гемоперфузии. Глубина и продолжительность эпизодов ишемизации пропорциональны интенсивности и длительности вызывающих их факторов, таких как физическая или психоэмоциональная нагрузка. Реализуясь наиболее полно в ситуациях, требующих мобилизации функциональных возможностей миокарда, это предопределяет снижение резистентности к таким нагрузкам КМЦ, подвергшихся дисрегенераторной перестройке, их альтерацию и прогрессирование кардиосклероза. Таким

образом, диссеминированные обратимые и необратимые повреждения КМЦ на фоне их морфофункциональной гетерогенности, обусловленной воздействием прогрессирующей гиперфункции, нейрогуморальных факторов, процессами адаптации к хронически неадекватному транспортно-трофическому обеспечению, по-видимому, отражают «малые декомпенсации», всегда сопутствующие фиксированному во времени патологическому состоянию (Саркисов Д.С. и др., 1980).

Совмещение альтеративной и пластической недостаточности, явлений оксидативного стресса при воздействии гуморальных факторов местного и общего генеза формирует патогенетический комплекс взаимообусловленных изменений — **регенераторную недостаточность сократительного миокарда**, которая со временем приводит к глубоким изменениям ультраструктуры его рабочих клеток — дисрегенераторной перестройке КМЦ. При этом гидратация саркоплазматического матрикса, признаки электролитного дисбаланса, очаговая деструкция цитоскелета с нарушением фиксации сарколеммы в области z-линий и утратой связи клетки с внеклеточным матриксом уже не зависят от размеров клетки. Этот качественно иной уровень функционирования представляет собой характерную форму патологического состояния КМЦ в условиях прогрессирующего ограничения их транспортно-трофического обеспечения при хроническом течении ИБС. Накапливаясь, внутриклеточные диспропорции создают дополнительные коммуникационные сложности в КМЦ, усугубляя метаболические нарушения. При этом в них постоянно возникают и ликвидируются множественные мелкие, преимущественно обратимые повреждения ультраструктур. Одной из ведущих причин подобных нарушений становится хроническая неадекватность механизмов внутриклеточной регенерации.

Закономерно развивающаяся при ИКМП регенераторная недостаточность миокарда, стимулируемая неадекватным транспортно-трофическим обеспечением ткани и гуморальными факторами, истощает адаптационные возможности его КМЦ, обуславливая становление и прогрессирующее течение сердечной недостаточности вне прямой зависимости от атеросклеротического поражения венечных артерий. Дистрофические, деструктивные и компенсаторно-приспособительные процессы, органически интегрирующиеся в механизме регенераторной недостаточности, истощают структурно-функциональный резерв сократительного миокарда, обуславливая терминальный этап перестройки КМЦ. Необратимые повреждения КМЦ на фоне отклонений в их архитектонике характеризуются формированием контрактур, лизисом цитоскелета и миофиламентов, явлениями аутофагии и секвестрации

различных объемов саркоплазмы с поврежденными митохондриями, другими органеллами либо массивированной миелоноподобной трансформацией митохондрий в условиях оксидативного стресса. При далеко зашедшей дисрегенераторной перестройке КМЦ распространенным вариантом их гибели становится апоптоз — элиминирование «балластных» клеточных элементов с резко ограниченной контрактильной функцией, продолжающих секретировать в окружающую среду биологически активные факторы, способные дестабилизировать другие КМЦ. Эта, в принципе адаптационная, реакция клеточно-тканевого уровня, которой на субклеточном уровне соответствует аутофагическая изоляция поврежденных митохондрий, поставляющих во внутриклеточную среду АФК и проапоптогенные агенты, не исключает и другие механизмы программируемой гибели КМЦ. Апоптоз может также инициироваться гормонами или цитокинами, накапливающимися в интерстиции больного миокарда, рецепторопосредованным путем либо при оксидативно-ишемическом повреждении митохондрий и других органелл. При этом апоптозные тельца продолжают освобождать в окружающую среду проапоптогенные факторы и апоптоз в данной ситуации становится сугубо патологическим явлением.

Закономерным вариантом деструкции КМЦ становится также футлярный миоцитолитический — тотальное расплавление внутриклеточных структур как следствие некомпенсированной пластической недостаточности. Подобно апоптозу он приводит к коллабированию волокнистых элементов интерстиция без выраженной клеточной реакции на месте погибших КМЦ, как это наблюдается при их зернисто-глыбчатом распаде в результате острой ишемии миокарда. Структурно-функциональное единство вентрикулярных КМЦ и интерстиция влечет соответствующие реактивные изменения коллагеново-эластического каркаса сердца, вначале улучшающие его механические свойства. В интактном миокарде КМЦ волокна и клетки соединительной ткани объединены в сложную полифункциональную систему, все механически и гуморально взаимосвязанные и взаимозависимые элементы которой обеспечивают механическую интеграцию КМЦ, стабилизируют пространственную организацию и координируют механическое напряжение в миокарде. Пролонгирование патологического процесса, одним из ведущих патогенетических звеньев которого становятся гуморальные факторы общего и местного генеза, нарушает морфофункциональную интеграцию этой системы. Вентрикулярные КМЦ оказываются одной из мишеней гормонов, нейротрансмиттеров-медиаторов и высвобождающихся провоспалительных цитокинов, которые оказывают отрицательное инотропное действие,

стимулируют как гипертрофию КМЦ, так и рецепторопосредованный апоптоз, нарушают синтез NO и вазомоции интрамуральных артерий, функционирование антиоксидантных механизмов и металлопротеиназ, активно поддерживая кардиальный фиброз.

Наши исследования показали, что прогрессирующая структурно-метаболическая перестройка миокарда, обуславливающая ИКМП, представляет собой комплекс сложно интегрированных адаптационных и патологических изменений, с самого начала заболевания способствующих модификации всех клеточных и неклеточных элементов миокарда и ведущих к недостаточности его контрактильной функции вплоть до декомпенсации сердца. Совокупность взаимообусловленных изменений, дезорганизирующих транспортно-трофическое обеспечение КМЦ, формирует их неспецифическую реакцию на общие и местные циркуляторные, нейрогуморальные и метаболические сдвиги, стойко нарушающие гомеостаз внутритканевой среды. В свою очередь, нарушение функции, метаболизма и деструкция КМЦ постоянно оказывают неблагоприятное влияние на интерстиций, СМЦ и нейрогуморальный аппарат миокарда, замыкая этот порочный патогенетический круг. Присутствие гуморально-зависимой составляющей в патогенезе этого процесса подтверждается дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и кардиопротекторной эффективностью препаратов, ингибирующих АПФ и альдостерон, снижающих и нейтрализующих экспрессию ФНО- α и ИЛ-6 (Зыков К.А. и др., 2009; Ковалева О.Н., 2011).

В пато- и морфогенезе ИКМП тесно сопряжены транспортно-трофический и нейрогуморальный компоненты. Предпосылки подключения последнего появляются еще на этапе становления ИКМП вследствие высокой чувствительности к ишемии симпатической иннервации миокарда. «Дезвезикуляция» и снижение способности ее терминалей к воспроизводству, катаболизму и реинкорпорированию освобождаемых катехоламинов резко повышают их локальную концентрацию в интерстиции, способствуя рецепторопосредованной перегрузке КМЦ внеклеточным кальцием с альтерациями различной глубины. По мере развития патологического процесса колебания сердечного выброса и артериального давления, регистрируемые артериальными рецепторами высокого давления и кардиопульмональными низкого давления, передаются в центральную нервную систему с последующей активацией САС и системы вазопрессина и, как следствие — с увеличением частоты сердечных сокращений, констрикцией резистивных сосудов и вен, реализацией механизма Франка—Старлинга (Ольбинская Л.И.,

Игнатенко С.Б., 2002). В результате локальные нейрогуморальные сдвиги дополняются гиперактивацией САС, РААС и натрийуретического фактора — наиболее важных звеньев гуморальной регуляции сердечной деятельности, тесно взаимодействующих друг с другом. Долговременное стимулирование общеорганизменной САС сочетается с изменением соотношения на сарколемме КМЦ плотности β_1 - и β_2 -рецепторов в пользу первых, что также способствует перегрузке Ca^{2+} -клеток, стимулируемых катехоламинами. На микрорегиональном уровне это усугубляется освобождением норадреналина поврежденными элементами интрамуральной нервной системы.

Вследствие хронотропного действия нейромедиаторов, повышения давления наполнения желудочков сердца, регенераторной недостаточности миокарда потребность КМЦ в кислороде возрастает, что в условиях хронической ИБС уже само по себе провоцирует ишемизацию пораженного сердца, дисфункцию митохондрия и контрактильного аппарата его рабочих клеток, оксидативный стресс, а в итоге — их онкоз или апоптоз (Скворцов А.А., Пожарская Н.Н., 1999; Черний В.И., 2007). Вовлекаемые в патологический процесс САС и РААС стимулируют друг друга, а РААС активирует и все клеточные элементы миокарда, которые секретируют цитокины, простагландины и другие биологически активные факторы. Среди эффекторов нейрогуморальных систем ведущая роль в стимулировании клеток моноцитарно-макрофагального ряда, ответственных за инициацию продукции цитокинов и хемоаттрактантов, принадлежит АТ-II и альдостерону (Красносельский М.Я. и др., 2010; Weber K., 2003; Neves M. et al., 2005). При этом одним из главных источников цитокинов являются активированные макрофаги, взаимодействующие с тучными клетками, эндотелиоцитами, элементами фибробластического ряда и вызывающие хемотаксис форменных элементов крови (Кулинский В.И., 2007; Mateo T. et al., 2006; Dandona P. et al., 2007).

При деструкции КМЦ фосфолипиды цитомембран и другие клеточные компоненты становятся лигандами для рецепторного аппарата макрофагов, в том числе для толл-подобных рецепторов этих клеток и эндотелиоцитов. Это стимулирует их цитокин-синтетическую активность, а при посредстве макрофагов — и активность других клеточных элементов тканевого микрорайона. Затем к фосфолипидным биостимуляторам секреторной функции макрофагов присоединяются эндогенные лиганды-алармины TLR, такие, как производимая фибробластами гиалуроновая кислота, шопероны, высвобождаемые клетками при деструктивных изменениях (Малайцев В.В. и др., 2008; Ковальчук Л.В. и др., 2010; Hansson G.K., Edfeldt K., 2005). Цитокины повышают чувствительность

клеток-мишеней к нейрогормонам, усиливая их действие. В свою очередь, активируясь, резидентные клеточные элементы, тучные клетки и макрофаги оказывают модулирующее воздействие на РААС: тучные клетки являются основным источником химаз, трансформирующих АТ-I в АТ-II, макрофаги — ФНО- α и ИЛ-1, которые увеличивают плотность рецепторов к АТ-II на фибробластах и других клетках-мишенях, способствуя фиброзированию миокарда (Bader M., Ganten D., 2008; Akgni A., 2009). Активация системы цитокинов кооперируется с подключением iNOS и прямым токсическим воздействием NO на миокард. Наряду с негативным влиянием на морфофункциональное состояние КМЦ это потенцирует и наращивание массы волокнистых элементов интерстиция (Ольбинская Л.К., Сизова Ж.М., 2002; Марков Х.М., 2009). Вызванные циркуляторной гипоксией и нейрогуморальными факторами деструктивные изменения миокарда включаются в патологический процесс как его существенный компонент и индуктор прогрессирующего течения. В результате КМЦ оказываются мишенью интенсивного трехстороннего воздействия: циркуляторной гипоксии, нейротрансмиттеров, освобождаемых интрамуральными нервными терминалями, а со временем — и широкого спектра гормонов и цитокинов как местного происхождения, так и доставляемых кровью, в том числе и посредством интрамуральной стагнации ее форменных элементов и поступления их в ткань. При этом КМЦ являются не только объектом этих воздействий, но и важнейшим промежуточным звеном патологического процесса в качестве мощного поставщика многих из стимулирующих его биологически активных факторов.

Гипертрофия КМЦ, развивающаяся как компенсаторная реакция на повреждения, связанные с многочисленными и многофакторными гуморальными нарушениями, в условиях циркуляторной гипоксии и компенсаторной гиперфункции миокарда становится ключевым звеном изменений, относительно автономное развитие которых ведет к ограничению контрактильной функции сердечной мышцы вследствие прогрессирующего изменения ультраструктуры КМЦ, дезорганизации процессов ультрациркуляции и гомеостаза внутритканевой среды, нерационального наращивания массы соединительнотканного компонента ткани и нарушения естественных для нее «стромально-паренхиматозных» соотношений.

Таким образом, прогрессирующее снижение коронарного резерва, патогенетической основы хронической ИБС, изначально обусловлено синдромом недостаточности СМЦ миокарда, который еще на доклиническом этапе заболевания формируется под воздействием эндотелио-

тропных метаболических и нейрогуморальных факторов, как провоцирующих атерогенез, так и инициированных и стимулируемых данным патологическим процессом. Это дискоординирует секреторно-пластическую функцию всех клеточных элементов тканевого микрорайона и его нейрогуморальные механизмы, способствует регенераторной недостаточности КМЦ, нарушает «стромально-паренхиматозный» баланс миокарда, инициируя ИКМП. Патологическая ситуация резко усиливается гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением коронарных артерий и их крупных ветвей, неравномерность которого обуславливает макрорегиональную морфофункциональную гетерогенность миокарда и ремоделирование левого желудочка. При отсутствии фатальных коронарных кризов и нарушений сердечного ритма взаимопотенцирующиеся изменения центральных и периферических отделов сосудистой системы сердца приводят к его декомпенсации на фоне уже выраженной клинической и морфологической картины ИКМП.

Ключевые факторы альтерации КМЦ при ИКМП стереотипны. Это энергетический дефицит, нарушение электролитного гомеостаза, дискординация СТС, оксидативный стресс, нарушение баланса пластической функции КМЦ и механизмов внутриклеточного катаболизма. Однако часто относительно последовательное развитие патологического процесса нарушается экстремальной ишемией обширной зоны миокарда и ее инфарктированием либо долговременным блокированием сократимости КМЦ, сохраняющих жизнеспособность. По существующим представлениям, такая ситуация может быть обусловлена «ростом» атеросклеротической бляшки в магистральной артерии сердца с постепенным редуцированием кровотока в соответствующем регионе миокарда или наслаивающимися эпизодами часто рецидивирующих ишемии/реперфузии в бассейне пораженного сосуда. Такая ситуация может сложиться на любом этапе морфофункциональной перестройки миокарда, обусловленной ИКМП, а возникновение макрозоны долговременной акинезии сердечной мышцы значительно ускоряет данный процесс, сообщая при этом существенные особенности ее патогенетическим механизмам в гипокинетической и внеишемической зонах сердца. В лучше кровоснабжаемом миокарде одним из определяющих факторов их реализации становятся резко возрастающая компенсаторная гиперфункция КМЦ и явления регенераторной недостаточности сократительного миокарда. В зоне же его гибернации это прежде всего циркуляторная гипоксия: неадекватная доставка O_2 и трофических субстратов лишь частично компенсируется адаптационным блокированием контрактильной функции КМЦ, что, однако, не обеспечивает

полноценного перфузионно-сократительного соответствия. Несмотря на повсеместно прослеживающуюся мозаичность перестройки рабочих клеток миокарда, при их гиперфункции преобладает тенденция к наращиванию клеточного объема, тогда как гипоксическая акинезия провоцирует атрофические изменения.

Основным фоном перестройки гибернированного миокарда является минимализация всех энергозависимых процессов для пролонгирования периода переживания его рабочих клеток в условиях неадекватного транспортно-трофического обеспечения их функции. Ключевым энергосберегающим эффектом в данной ситуации становится выключение контрактальной функции КМЦ с последующими атрофическими изменениями сократительного аппарата и реализацией генетически детерминированной перестройки клеток по фетальноподобному типу (Borgers M., Ausma J., 1996; Schwarz E.R. et al., 1998). Декапилляризация и дезорганизация нутритивного кровотока в зоне гибернирования миокарда значительно превосходит подобные явления в активно сокращающихся регионах сердца, причем гемомикроангиотрофическая недостаточность здесь в большей степени обусловлена относительно стабильным блокированием микрососудов. В КМЦ экзо- и эндогенные гуморальные факторы вызывают дискоординацию механизмов внутриклеточной регенерации, стимулируя прогрессирующие нарушения структуры клеток со снижением их способности полноценно выполнять свою главную, контрактальную, функцию. Это, по-видимому, является одним из определяющих моментов включения механизма апоптозного элиминирования клеток, исчерпавших свой функциональный ресурс. Тем не менее относительная сбалансированность резидуального транспортно-трофического обеспечения и значительно сниженных потребностей акинетических КМЦ вследствие структурно-метаболической модификации митохондрия и механизмов электролитного гомеостаза пролонгирует период их переживания в данных условиях. Это, однако, лишь частично защищает модифицированные акинетические клетки от мозаичных микрофокальных внутриклеточных повреждений вплоть до необратимой альтерации, чаще всего развивающейся по типу прогрессирующей пластической недостаточности. В результате гибернированный миокард отличаются более выраженные диффузный и мелкоочаговый кардиосклероз и полиморфизм венкулярных КМЦ, варьирующих от гипертрофированных клеток с явлениями дисрегенераторной перестройки до атрофических клеточных элементов с редуцированным контрактальным аппаратом и обилием гликосом в отечной саркоплазме, в том числе и в соответствии с микрорегиональными особенностями нутритивного кровотока.

Увеличение относительного объема интерстиция в акинетической зоне прежде всего обусловлено его фиброзированием, тогда как вне ее более выражен межзубчатый отек, усугубляющий «интерстициальное шунтирование» жидкости. Бессистемное дробление склерозирующимся интерстицием фасцикул на вторичные мышечные пучки и отдельные волокна, максимально выраженное в бассейне стенозированной коронарной артерии, нарушает консолидацию миокарда в функциональный синцитий.

Генетически детерминированные адаптационные механизмы в неодинаково кровоснабжаемых зонах миокарда реализуются неоднозначно. При гибернировании миокарда сочетание пластической недостаточности и фетальноподобной перестройки КМЦ приводит к редуцированию их контрактильного аппарата и появлению мелких митохондрий с уменьшенным числом крист. Однако они способны наряду с глюкозой утилизировать и другие энергетические субстраты, обеспечивая воспроизводство АТФ в условиях ограниченного транспортно-трофического обеспечения функции КМЦ. Вне этой зоны происходит постоянная гиперфункция КМЦ, резко повышающая их износ и, соответственно, потребность в регенерации. Процесс компенсаторно-приспособительной перестройки миокарда заключается в развитии гипертрофии венрикулярных КМЦ и стромальных структур, коррелирующих с контрактильной функцией сердца. Нарастание их массы дополнительно стимулируется гуморальными факторами и осуществляется уже вне прямой связи с сократительной способностью сердечной мышцы и, более того, ограничивает и дискоординирует ее во все возрастающей степени. В гиперфункционирующих КМЦ часто формируются крупные компактные скопления полиморфных, гипоплазированных митохондрий со сниженной метаболической эффективностью, но в то же время нередко наблюдаются кластеры функционально ассоциированных органелл. В качественно измененной внутритканевой среде активно работающего миокарда энергетический дефицит КМЦ нарастает под влиянием гипоксии, субстратной недостаточности, токсического воздействия продуктов нарушенного обмена и клеточной деструкции, что усиливает дисрегенераторную перестройку КМЦ.

Неравноценность транспортно-трофического обеспечения миокарда влечет атрофию или гипертрофию, гиподинамию и десинхронизацию КМЦ, причем их резистентность к дополнительной нагрузке и гипоксии снижается пропорционально степени внутриклеточной перестройки. Последующая инволюция и гибель рабочих клеток мышцы сердца может быть обусловлена пластической недостаточностью,

которой обычно сопутствуют активация лизосомного аппарата клетки и тотальный лизис ее органелл.

Не столь распространено, но также характерно необратимое повреждение структурно измененных КМЦ вследствие метаболического стресса, прежде всего поражающего компактные скопления гипоплазированных митохондрий, подвергающихся миелинизации. Однако более закономерным вариантом альтерации КМЦ «внешемической» зоны становится апоптоз КМЦ с глубокими нарушениями ультраструктуры при регенераторной недостаточности сократительного миокарда. Помимо того, в любой фазе изменений каждый КМЦ может быть вовлечен в ишемическую альтерацию при очередном рецидиве ОКН, причем резистентность клеток в подобных ситуациях обратно пропорциональна степени их дисрегенераторной перестройки.

В зоне акинезии итогом инволюции переживающих КМЦ столь же закономерным становится футлярный миоцитоллизис, обусловленный некомпенсируемой пластической недостаточностью — неспособностью регенераторных механизмов клетки остановить «таяние» Мф и деструкцию других органелл даже при блокировании наиболее энергоемкой контрактальной функции миокарда. Тем не менее это, как и во внешнешемической зоне, не исключает программируемой клеточной смерти и других вариантов альтерации КМЦ, вероятность которых возрастает по мере прогрессирования центральных и периферических факторов ограничения коронарного резерва, а также дискоординации общих и местных нейрогуморальных механизмов регуляции функций и поддержания структуры всех компонентов ткани миокарда.

В настоящее время ИКМП рассматривается как клинко-морфологическая форма хронической ИБС (код I25.5 в МКБ-10), соответствующая крайнему проявлению диффузного поражения миокарда при хронической недостаточности транспортно-трофического обеспечения его деятельности с дилатацией полости левого желудочка и нарушением систолической функции, и является завершением долговременного патологического процесса, начинающегося вместе со становлением клинической картины коронарной болезни. Вместе с тем очевидно, что реализация ангио- и кардиотропных нарушений начинается с момента изменения состава крови — дислипидемии и ГХЕ, задолго до появления клинической картины ИКМП и ИБС. Возникающие и прогрессирующие патологические изменения долго маскируются компенсаторными и приспособительными реакциями, а возникновение клинической симптоматики говорит об их истощении и о том, что начинают преобладать процессы декомпенсации. В связи с этим в морфогенезе ИКМП

целесообразно различать периоды становления, относительной компенсации и декомпенсации, причем второй и третий периоды имеют соответствующие клинко-морфологические проявления.

В начальный период (период становления) ИКМП нарастает компенсаторная гипертрофия КМЦ с диссеминированными микрофокальными ишемическими повреждениями миокарда, явлениями периваскулярного и диффузного кардиосклероза мозаичного характера на фоне неравномерно выраженного интерстициального отека, обусловленного формирующимся синдромом недостаточности СМЦ миокарда. По мере развития патологического процесса функциональная морфология ИКМП подвергается существенным изменениям. Даже в тех случаях, когда течение ИБС не осложнено какими-либо факторами, вызывающими дополнительную функциональную нагрузку на миокард, например артериальной гипертензией, закономерно наблюдается прирост массы сердца на 10–20% и более, обусловленный развивающейся гипертрофией венрикулярных КМЦ и стромальных структур (Вихерт А.М. и др., 1988). Их качественные и количественные изменения — многокомпонентный процесс, включающий во многом взаимосвязанные адаптационные и патологические процессы. Последующая дисрегенераторная перестройка КМЦ на фоне дисфункции СМЦ ведет к их возрастающей морфофункциональной гетерогенности и регенераторной недостаточности миокарда при отчетливо выраженных явлениях микрофокального и диффузного кардиосклероза. Снижение сократительного потенциала сердечной мышцы влечет прогрессирующую гиперфункцию сохранившихся клеток и необратимые повреждения возрастающего количества КМЦ, окончательно замыкая порочный круг формирования миокардиальной недостаточности, компенсируемой со все большим напряжением. В совокупности это соответствует *периоду развития* ИКМП, более или менее продолжительно протекающему без заметных проявлений сердечной недостаточности, но при снижении коронарного резерва и толерантности больных к физической нагрузке. *Терминальный период* — период декомпенсации растянутого во времени, далеко зашедшего процесса, по существу завершающего медленно прогрессирующую патологическую модификацию всех структурно-функциональных компонентов миокарда. Результатом этого длительного патогенетического комплекса становятся необратимое ремоделирование левого желудочка сердца и сердечная недостаточность при выраженном ангио- и кардиосклерозе, интерпретируемые рядом исследователей как ишемическая кардиомиопатия (Зайратьянц О.В. и др., 2008; Осовская Н.Ю., 2011). В настоящее время только этот пери-

од рассматривается как ИКМП — клинико-морфологический вариант хронической ИБС с соответствующей кодировкой в МКБ-10.

Представленные данные расширяют существующие представления о причинах отсроченного возобновления контрактильной функции гибернированного миокарда после восстановления гемоперфузии соответствующей магистральной артерии сердца. Вполне очевидно, что возобновление контрактильной функции подвергшегося гибернированию миокарда возможно лишь после восстановления редуцированного контрактильного аппарата КМЦ, систем энергетического обеспечения их функции, поддержания электролитного обмена и гомеостаза внутриклеточной среды. Необходимым условием также является минимизация последствий синдрома недостаточности СМЦ миокарда, и в частности постепенная ликвидация факторов долговременного ограничения нутритивного кровотока, таких как набухание и гиперпластические выступы эндотелиоцитов, причем продолжительность восстановительного периода пропорциональна глубине предшествующих изменений — длительности обратимой акинезии сердечной мышцы.

Вместе с тем надо учитывать и то обстоятельство, что вследствие комплексного характера недостаточности транспортно-трофического обеспечения функции миокарда при ИБС ликвидация первого барьера для органного кровотока посредством аортокоронарного шунтирования или стентирования субэпикардальной артерии, по сути дела, трансформирует ее в кардиальный X-синдром. Безусловный тактический успех инвазивных методов, предотвращающих такие тяжелые острые проявления заболевания, как стенокардия и инфаркт миокарда, не снимает стратегически важной необходимости нивелирования патологических воздействий метаболических и нейрогуморальных факторов, инициировавших и стимулирующих дальнейшее развитие патологической ситуации со всеми вытекающими последствиями для больного в виде неуклонно прогрессирующей ИКМП.

Таким образом, приведенные данные показывают, что задолго до развития поражения коронарных артерий и их крупных ветвей под влиянием атерогенных факторов, накапливающихся в крови, в сосудах МГЦР появляются изменения, нарушающие гемодинамику и вызывающие гипоксию на уровне функциональной единицы миокарда — фасцикулы, и это соответствует инициальному периоду развития ИКМП. При этом изменениям подвергаются все составляющие ее компоненты — микрососуды, лимфатическая сеть, интерстиций, КМЦ, терминали нервных окончаний. В ответ на это развиваются адаптивные процессы, компенсирующие нарушения функции миокарда, в результате чего

клиническая картина ИБС появляется лишь спустя длительное время и только после того, как истощаются приспособительные процессы. Этот комплекс прогрессирующих изменений миокарда, не имеющий клинического выражения, и является морфологическим и функциональным содержанием понятия ИКМП, которая, по мере нарастания атеросклероза коронарных артерий приводит к появлению различных форм ИБС, сочетается с другими формами ИБС либо самостоятельно приводит к развитию хронической сердечной недостаточности.