

# ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

УДК 616.12-018.1:57.012.4:576.311.347:616.12-008.313.3

Діброва В.А.<sup>1</sup>,  
Цема Є.В.<sup>2</sup>

## ФАЗНІСТЬ УЛЬТРАСТРУКТУРНИХ ЗМІН В МІТОХОНДРІЯХ КАРДІОМІОЦИТІВ ПІД ЧАС ФІБРИЛЯЦІЇ ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м.Київ)

<sup>2</sup> Головного військово-медичного клінічного центру Міністерства оборони України, м. Київ

*Резюме.* В статті наведені результати дослідження ультраструктури мітохондрій кардіоміоцитів шлуночків серця собак при їх фібриляції. Досліджена динаміка ультраструктурних змін мітохондрій кардіоміоцитів, залежно від тривалості фібриляції шлуночків серця. Встановлено, що перші морфометричні зміни кардіоміоцитів виникають через 7-8 хвилин від початку фібриляції та поглиблюються до 17-18 хвилин, що відображає динаміку деструкції мітохондрій кардіоміоцитів при фібриляції шлуночків.

*Ключові слова:* фібриляція шлуночків, ультраструктура міокарда, мітохондрії кардіоміоцитів.

### Вступ

Дослідження ультраструктурних змін в мітохондріях кардіоміоцитів під час зупинки системної гемодинаміки є однією з актуальних проблем сучасної реаніматології. Важливу роль в розумінні патогенетичних механізмів, що запускаються в постреанімаційному періоді, відіграє вивчення природи гемодинамічних зрушень, особливостей метаболізму та морфофункціональних змін міокарду, які лежать в основі термінальних та постреанімаційних станів [2,3,5]. На сьогодні загальновизнано, що провідною ланкою в ультраструктурних перебудовах міокарду при термінальних станах є зрушення в енергосинтезуючому апараті кардіоміоцитів — мітохондріях [3,4]. Саме кількісні та якісні ультраструктурні зміни мітохондрій кардіоміоцитів є патоморфологічним субстратом незворотності процесів, що ініціюються при термінальних станах [1,6].

Вивчення динаміки ультраструктурних змін в кардіоміоцитах під час фібриляції шлуночків повинно проводитися не лише в якісному, але і в кількісному напрямку з використанням морфометричних методів ультраструктурного аналізу [1]. Такий підхід дозволяє доповнити та поглибити існуючі уявлення про патогенетичні механізми зрушень в тканинах міокарду при фібриляції

шлуночків, що дозволить сформувати сучасні концептуальні засади щодо розробки ефективних методів реанімації та ведення постреанімаційного періоду.

Зважаючи на те, що фібриляція шлуночків являється найбільш частою причиною клінічної смерті різного генезу, ми провели експериментальне дослідження щодо вивчення морфометричних характеристик мітохондрій кардіоміоцитів при фібриляції шлуночків.

**Мета роботи** - дослідити ультраструктуру мітохондрій кардіоміоцитів в ранньому постреанімаційному періоді.

### Матеріали та методи дослідження

Експериментальне дослідження проведене на 19 здорових безпородних собаках обох статей вагою від 4,5 до 9,2 кг ( $5,4 \pm 0,85$  кг). Перед експериментальним дослідженням тварини витримувалися у віварії за однакових умов: харчовий раціон, температура оточуючого середовища, освітлення, вентиляція тощо.

В експерименті хронологічно виділяли наступні періоди. Період клінічної смерті, який тривав від зупинки серця до початку реанімації. Період реанімації — від початку донорського штучного кровообігу до відновлення самостійної продуктивної серцевої діяльності.

У 15 (78,9%) тварин з тих, що взяли участь в експерименті, було викликано фібриляцію шлуночків внаслідок механічної асфіксії шляхом перекриття інтубаційної трубки. Методики знеболення та позбавлення тварин життя відповідали „Правилам виконання робіт з використанням експериментальних тварин”, затверджених наказом МОЗ України.

Досліджуваних тварин було розподілено на 5 груп (табл. 1) за терміном від початку фібриляції шлуночків до взяття тканин міокарду для морфологічного дослідження. Для об'єктивного аналізу отриманих показників ми провели відповідні морфологічні дослідження тканин міокарду у тварин контрольної групи (4, або 21,1%), в яких матеріал для електронномікроскопічного дослідження було взято інтраопераційно (за життя).

Морфометричний аналіз мітохондрій кардіоміоцитів проводили за допомогою методу точково-розрахункової об'ємометрії. В рамках проведених кількісних досліджень було визначено наступні морфометричні показники: відносний об'єм мітохондрій кардіоміоцитів, середня кількість органел на тестовій площині зрізу (обмеженого 100 точками решітки) та питомий об'єм мітохондрій. Матеріал для електронномікроскопічних досліджень брали з одних і тих же ділянок лівого шлуночку — по 6-8 шматочків тканини міокарду. Фіксацію шматочків проводили в 2,5% розчині глютаральдегіду на фосфатному буфері за Міллонігом. Ультрамикротомію проводили з допомогою ультратому LKB-8802. Ультраструктуру кардіоміоцитів вивчали на електронному мікроскопі JEM-100B.

Достовірність різниці отриманих результатів дослідження ми вивчали з допомогою методу параметричної статистики — критерію Стьюдента.

#### Результати дослідження та їх обговорення

У тварин I групи, що перенесли 1-2-хвилинну фібриляцію, ми спостерігали здебільшого зміни якісного характеру, які проявлялися у порушенні впорядкованості та компактності взаєморозташування органел кардіоміоцитів, вогнищевому ураженні зовнішньої та внутрішньої мембран мітохондрій. При цьому не відзначено суттєвих ( $p > 0,05$ ) відмінностей показників кількісного морфометричного аналізу кардіоміоцитів, порівняно з контрольною групою.

У тварин II групи, що перенесли 7-8-хвилинну фібриляцію, виявлено зменшення відносного об'єму мітохондрій в 1,21 рази порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ), за рахунок зменшення в 1,31 рази їх кількості на зріз клітини ( $p < 0,001$ ).

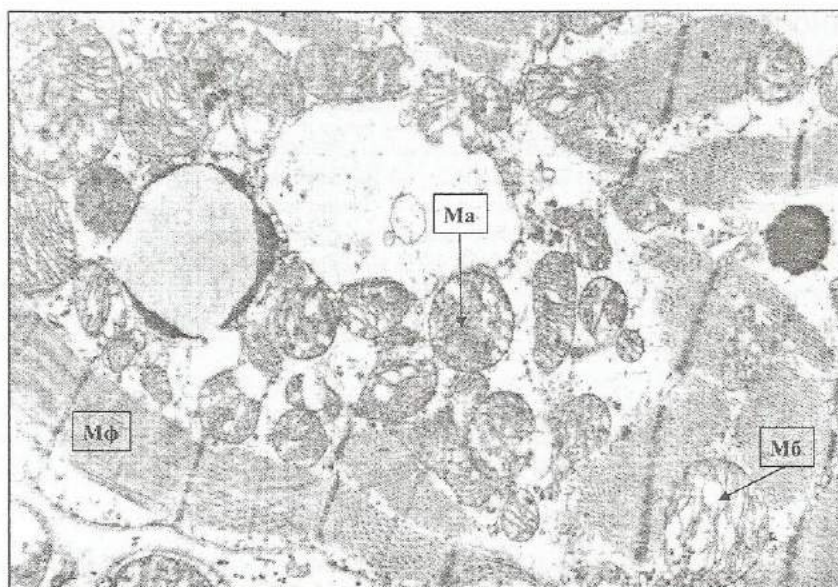
У тварин III групи, що перенесли 17-18-хвилинну фібриляцію, визначається подальше зменшення (порівняно з контрольною групою) відносного об'єму мітохондрій в 1,23 рази ( $p < 0,01$ ) і особливо їх кількості на зріз клітини — в 1,44 рази ( $p < 0,001$ ).

У тварин IV групи, що перенесли 26-27-хвилинну фібриляцію, відносний об'єм мітохондрій та їх кількість на зрізі клітини зменшився в 1,08 рази ( $p > 0,05$ ), порівняно з відповідними морфометричними показниками у тварин III групи. Звертає на себе увагу, що дистрофічно-деструктивні зміни мітохондрій

ТАБЛИЦЯ 1

РОЗПОДІЛ ДОСЛІДЖУВАНИХ ТВАРИН (N=36) НА ГРУПИ,  
ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ ФІБРИЛЯЦІЇ ШЛУНОЧКІВ

| Група тварин | Кількість тварин |      | Тривалість від початку фібриляції шлуночків до взяття матеріалу, хв |
|--------------|------------------|------|---|
|              | абс.             | %    |   |
| I група      | 3                | 15,8 | 1,65±0,15 (від 1 до 2)  |
| II група     | 3                | 15,8 | 7,48±0,18 (від 7 до 8)  |
| III група    | 3                | 15,8 | 17,31±0,16 (від 17 до 18)   |
| IV група     | 3                | 15,8 | 26,38±0,17 (від 26 до 27)   |
| V група      | 3                | 15,8 | 40,42±0,18 (від 40 до 41)   |
| Контрольна   | 4                | 21,1 | 0   |
| Всього       | 19               | 100  | —   |



**Малюнок 1.** Дистрофічно-деструктивні зміни мітохондрій кардіоміоцитів на 17 хв фібриляції шлуночків серця. Збільшення 10000:

Мф — міофібрилярні структури кардіоміоциту;

Ma — гомогенізація крист мітохондрій;

Mб — вакуолізація мітохондрій.

кардіоміоцитів мають розповсюджений характер (мал. 1).

У тварин V групи, що перенесли 40-41-хвилинну фібриляцію, морфометричні показники суттєво не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від відповідних показників у III та IV групах тварин.

Отже, при фібриляції шлуночків має місце ультраструктурна перебудова кардіоміоцитів, яка перш за все стосується їх мітохондріальних структур. Через 1-2 хвилини від початку фібриляції відзначаються якісні структурні зміни мітохондрій кардіоміоцитів, які проявляються вогнищевим ураженням зовнішньої та внутрішньої мембрани мітохондрій. Перші кількісні зміни, що виявляються за допомогою морфометрії, відзначаються на 7-8 хвилині після початку фібриляції. Ці зміни є проявом деструкції мітохондрій кардіоміоцитів і, на нашу думку, є безпосереднім наслідком вищеписаних якісних змін.

#### Висновки

1) Ультраструктурні зміни мітохондрій кардіоміоцитів під час фібриляції шлуночків

серця мають фазний характер, залежно від тривалості клінічної смерті.

2) На 7-8-ій хвилині фібриляції шлуночків відбувається деструкція мітохондріальних структур кардіоміоцитів, про що свідчить суттєве ( $p < 0,05$ ) зменшення кількості мітохондрій в кардіоміоцитах.

3) На 17-18-ій хвилині фібриляції шлуночків відбувається подальше поглиблення деструктивних процесів в мітохондріях кардіоміоцитів, що проявляється достовірним ( $p < 0,05$ ) зменшенням кількості мітохондрій в кардіоміоцитах.

4) У проміжок часу від 27-28 хвилини до 40-41 хвилини після початку фібриляції не визначено суттєвих змін ( $p > 0,05$ ) морфометричних показників в кардіоміоцитах, порівняно з більш ранніми періодами фібриляції шлуночків.

## ФАЗНОСТЬ УЛЬТРАСТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В КАРДИОМИОЦИТАХ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА

Диброва В.А., Цема Е.В.

*Резюме.* В статье представлены результаты исследования ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов желудочков сердца собак при их фибрилляции. Исследована динамика ультраструктурных изменений митохондрий кардиомиоцитов, в зависимости от длительности фибрилляции желудочков сердца. Установлено, что первые морфометрические изменения в кардиомиоцитах возникают уже через 7-8 минут от начала фибрилляции и углубляются до 17-18 минуты, что отражает динамику деструкции митохондриальных структур кардиомиоцитов во время фибрилляции.

*Ключевые слова:* фибрилляция желудочков, ультраструктура миокарда, митохондрии кардиомиоцитов.

## THE SEQUENCE OF CARDIOMYOCYTES' ULTRASTRUCTURED MODIFICATION WITH VENTRICULAR FIBRILLATION

Dibrova V.A., Tsema E.V.

*Abstract.* The results of the morphometric studies of ultrastructure of dogs' cardiomyocytes heart mitochondria with ventricular fibrillation are presented in the article. We have studied the processes of mitochondrial structures destruction in ventricular fibrillation. It has proved that the first morphometric changes into the cardiomyocytes appear in 7-8-th minute after the beginning of ventricular fibrillation. These changes reflect dynamics of the mitochondrial structure's destructions during ventricular fibrillation.

*Key words:* ventricular fibrillation, heart muscle's ultrastructure, cardiomyocytes' mitochondria.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Долгих В.Т., Мордых А.В., Баранец Н.А. Нарушение сократимости сердца после клинической смерти вызванной острой кровопотерей. — Анестезиология и реаниматология. — 1996. — № 5. — С. 42-45.
2. Рыбакова М.Г., Жидков К.П., Клечиков В.З. Клиническая патоморфология критических состояний // Арх. патологии. — 2005. — № 5. — С. 41-48.
3. Matsumoto-Ida M., Akao M., Takeda T., Kato M., Kita T. Real-time 2-photon imaging of mitochondrial function in perfused rat hearts subjected to ischemia/reperfusion // Circulation. — 2006. — Vol. 114, N. 14. — P. 1497-1503.
4. Neuzil J., Widen C., Gellert N. et al. Mitochondria transmit apoptosis signalling in cardiomyocyte-like cells and isolated hearts exposed to experimental ischemia-reperfusion injury // Redox. Rep. — 2007. — Vol. 12, N. 3. — P. 148-162.
5. Okuda M. A multidisciplinary overview of cardiogenic shock // Shock. — 2006. — Vol. 25, N. 6. — P. 557-570.
6. Schild L., Bukowska A. et al. Rapid pacing of embryoid bodies impairs mitochondrial ATP synthesis by a calcium-dependent mechanism — a model of in vitro differentiated cardiomyocytes to study molecular effects of tachycardia // Biochim. Biophys. Acta. — 2006. — Vol. 1762, N. 6. — P. 608-615.