

УДК: .616.127-076.5

ОСОБЕННОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО АППАРАТА КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЦА И В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Цыпленкова В.Г., Сутягин П.В., Суслов В.Б., Эттингер А.П.

*ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет
им.Н.И.Пирогова, Москва, Россия, e-mail – valchicken@mail.ru*

Проведен ультраструктурный анализ состояния митохондрий кардиомиоцитов (КМЦ) при различных заболеваниях сердца: ишемической, дилатационной, диабетической, алкогольной кардиомиопатиях, пароксизмальных тахикардиях, аритмогенной дисплазии правого желудочка, при экспериментальной адриамициновой и алкогольной кардиомиопатиях. Полученные данные свидетельствуют о том, что митохондрии КМЦ находятся в тесной взаимосвязи с ядром, являются центральным звеном в развитии клеточной патологии, а также играют ключевую роль в процессах старения и гибели КМЦ.

Ключевые слова: миокард, ультраструктура, кардиомиопатия, митохондрия

CARDIOMYOCYTE MITOCHONDRIA CHARACTERISTICS IN DIFFERENT HEART DISEASES AND IN EXPERIMENTS

Tsyplenkova V.G., Sutyagin P.V., Suslov V.B., Oettinger A.P.

Russian National Research Medical Pirogov's University, Moscow, Russia, e-mail – valchicken@mail.ru

Mitochondrial ultrastructure was studied in endomyocardial biopsies of patients with different forms of cardiomyopathy and arrhythmias so as in animal models of alcoholic and adriamycin cardiomyopathies. Alterations in ultrastructure of mitochondria, their arrangement and quantity per cell were obtained. Both mitochondria accumulation near the nucleus and migration into the nucleus were found in patients and in experiments. Authors propose that mitochondria are the central echelon in pathology development and progress.

Keywords: myocardium, ultrastructure, cardiomyopathy, mitochondria

Введение

С самого начала применения ультраструктурного анализа для изучения патологии миокарда было обнаружено, что первыми на любое воздействие реагируют митохондрии. В дальнейшем была установлена их причастность к процессу старения и гибели клеток [2,3,9]. Показано, что митохондрии, являясь продуцентом активных форм кислорода (АФК), запускают в клетке окислительный стресс, приводящий к серьезной патологии клеток, их гибели и нарушению функционирования всего органа [8,10]. В последние годы накоплены данные о том, что состояние митохондрий зависит от соотношения белков слияния и деления (fusion and fission) [7]. Ранее нами было показано, что при патологии сердца происходит накопление в кардиомиоцитах (КМЦ) огромного количества поврежденных митохондрий, что приводит к энергетической несостоятельности КМЦ, невозможности осуществления сократительной функции, старению и гибели клеток [2,3].

Целью настоящего исследования было проанализировать состояние митохондриального аппарата при различных заболеваниях сердца и в эксперименте, сопоставить полученные ультраструктурные данные с тяжестью клинических проявлений.

Методика исследования

Были изучены эндомикардиальные биопсии от больных с различными сердечными заболеваниями: ишемической, дилатационной, диабетической, алкогольной кардиомиопатиями, аритмогенной дисплазией правого желудочка, пароксизмальными тахикардиями. Биоптаты эндомикарда были получены с диагностической целью при проведении вентрикулографии из правого или левого желудочков и межжелудочковой перегородки; при нарушениях ритма сердца биоптаты забирались интраоперационно из правого желудочка, межжелудочковой перегородки и правого предсердия. Кроме того был изучен миокард левого желудочка крыс линии Вистар при экспериментальной адриамициновой и алкогольной кардиомиопатиях [4,6]. Ткань миокарда фиксировали в забуференном растворе параформальдегида, постфиксировали в четырехокиси осмия, после дегидратации заливали в Аралдит. Ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме фирмы LKB и Reichert, после двойного контрастирования уранилацетатом и цитратом свинца просматривали в электронных микроскопах JEM 100-cx и Philips SM-100.

Результаты исследования и их обсуждение

В миокарде желудочков больных кардиомиопатиями менялось типичное расположение органелл: межмиофибриллярная и субсарколеммальная популяции митохондрий практически отсутствовали. Митохондрии, в основном, базировались в око-

лоядерной зоне, при тяжелых клинических состояниях, сопровождающихся сердечной недостаточностью, буквально становились преобладающей структурой в КМЦ, как бы вытесняя миофибриллы. Митохондрии были очень мелкими, их матрикс был электронно прозрачен, некоторые не содержали крист и выглядели как вакуоли. (Рис.1а). Несмотря на плотное прилегание митохондрий друг к другу, межмитохондриальные

контакты не определялись. Встречались септированные митохондрии, митохондрии с перетяжками, с дополнительным компарментом (Рис.1а,б). В КМЦ можно было наблюдать резко измененные митохондрии, содержащие внутри мелкие «новорожденные» митохондрии, а также вакуоли, наполненные остатками митохондрий и другим биологическим «мусором» (Рис.1 в,г).

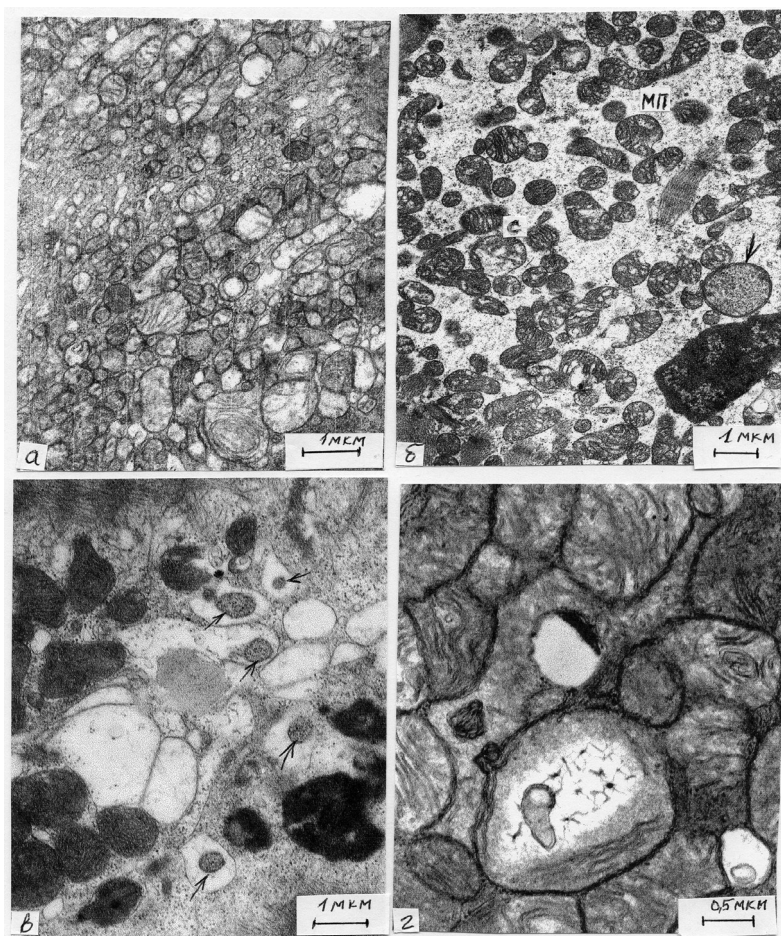


Рис. 1. Ультраструктура митохондрий при различных заболеваниях сердца. (Увеличения показаны с помощью отрезков) 1а. КМЦ больного ишемической кардиомиопатией. Накопление мелких просветленных митохондрий в околоядерной зоне, некоторые практически лишены крист, 1б. Диабетическая кардиомиопатия. В КМЦ обнаруживаются септированные митохондрии (С), митохондрии с перетяжками (МП), а также с дополнительным компарментом (стрелка), 1в. Дилатационная кардиомиопатия. Внутри митохондрий, не содержащих крист, содержатся мелкие митохондрии (стрелки), 1г. Митохондрии с остатками крист и другим биологическим «мусором» в КМЦ при аритмогенной дисплазии правого желудочка

При пароксизмальных тахиаритмиях митохондрии в большинстве КМЦ были беспорядочно разбросаны по КМЦ, имели маленькие размеры, плотный матрикс. Такие КМЦ часто были соединены вставочными дисками с КМЦ в состоянии апоптоза.

При всех изученных патологиях и в эксперименте обращало на себя внимание вза-

имоотношений митохондрий и ядра. Можно было наблюдать тесное прилегание наружных мембран митохондрий и ядра, а также появление митохондрий в кариоплазме, причем число митохондрий варьировало от нескольких органелл до почти полного заполнения ядра (Рис.2а,б,в) Внутрядерные митохондрии обнаруживались также в экс-

перименте при адриамициновой и алкогольной кардиомиопатиях (Рис.2в,г).

Явления микромитохондриоза, трансформации митохондрий в мелкие «бусинки» на нити были описаны ранее при различных патологических состояниях миокарда и в эксперименте [8]. Такая трансформация митохондрий была охарактеризована как митоптоз, гибель митохондрий, предшествовавшая апоптозу. В цитируемой работе

проникновение трансформированных митохондрий в ядро объяснялось как перенос апоптотических белков измененными митохондриями в генетический аппарат ядра для запуска программы смерти [8]. В настоящем исследовании мы не обнаружили внутри ядра митохондрий с измененной ультраструктурой, внутриядерные митохондрии практически всегда отличались интактной структурой (Рис.2).

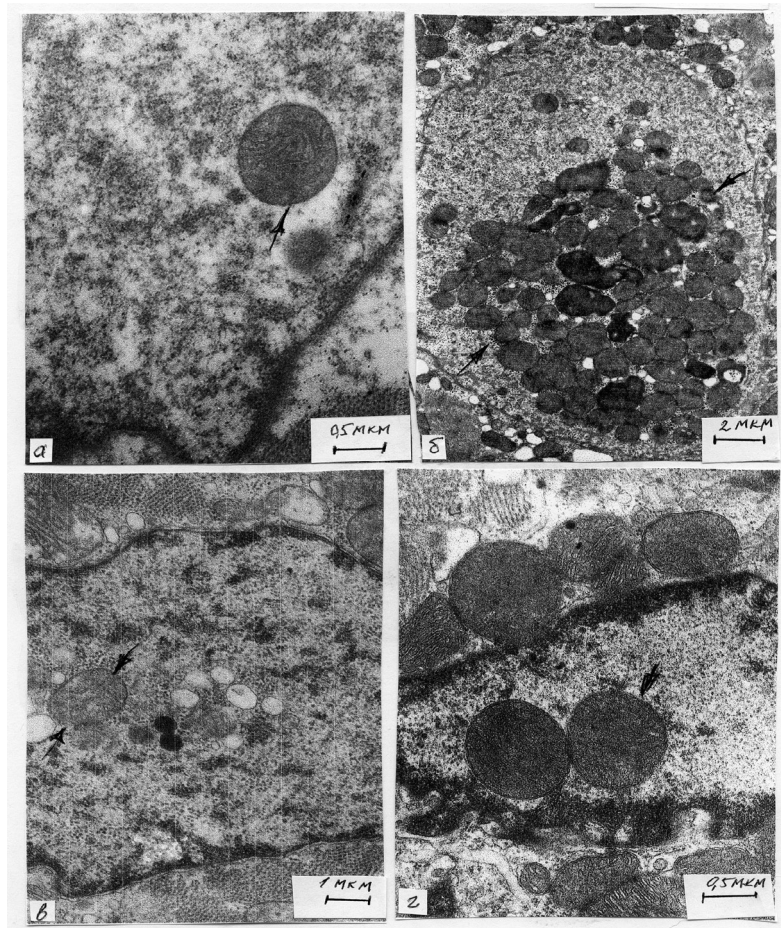


Рис.2. Взаимотношения митохондрий и ядра при различных заболеваниях сердца у пациентов и при экспериментальных кардиомиопатиях. (Увеличения указаны в виде отрезков). 2а. Единичная митохондрия в ядре КМЦ при ишемической кардиомиопатии (стрелка), 2б. Внутриядерное скопление митохондрий и липофусцина в КМЦ при дилатационной кардиомиопатии (стрелки), 2в. Появление митохондрий в ядре КМЦ при экспериментальной адриамициновой кардиомиопатии (стрелки), 2г. Митохондрии в ядре КМЦ при экспериментальной алкогольной кардиомиопатии (стрелка)

Известно, что митохондрии имеют собственный геном, который включает 37 генов, митохондриальная ДНК обеспечивает синтез 6-7% митохондриальных белков [1]. Репликация митохондрий контролируется ядерной ДНК, что отчасти объясняет тесный контакт митохондрий с ядром и даже их проникновение в кариоплазму. В послед-

ние годы стали появляться данные о тесных энергетических связях между митохондриями и ядром [5]. Это хорошо объясняет наличие околоядерного кластера митохондрий, тесный контакт мембран митохондрий и ядра..

Нами ранее высказывалась гипотеза, что внутриядерные митохондрии это просто ре-

зультат механического захвата органелл во время abortивного митоза, не завершившегося цитотомией [3]. Но окончательно проникновение митохондрий в ядро КМЦ пока трудно объяснить.

К митохондриальным болезням, наследуемым по материнской линии, относятся и кардиомиопатии [1]. В нашем исследовании мы изучали биоптаты больных кардиомиопатиями, пароксизмальными тахикардиями, а также экспериментальные модели кардиомиопатий. При экспериментальной адриамициновой и алкогольной кардиомиопатиях обнаруживались аналогичные изменения митохондрий как и у пациентов, а также тесные контакты ядра и митохондрий и проникновение митохондрий в ядро. Хотя генетического исследования пациентов не проводилось, полученные данные наводят на мысль, что при кардиомиопатиях и аритмиях речь идет о мутациях в генетическом аппарате КМЦ. Возникает гетероплазмия – наличие митохондрий как с нормальным, так и с дефектным геномом [1,3]. Характерно, что дефектные митохондрии начинают безудержно пролиферировать, что и приводит к накоплению их в КМЦ, энергетической недостаточности и прогрессированию заболевания.

Оба вещества, применяемые для моделирования адриамициновой и алкогольной кардиомиопатий, являются токсическими и, по-видимому, воздействуют на генетический аппарат КМЦ. Сходные изменения при

патологии у пациентов и в эксперименте, подтверждают это предположение.

Список литературы

1. Желанкин А.В., Сазонова М.А. Ассоциация мутаций митохондриального генома человека с хроническими заболеваниями невоспалительного генеза: сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией и различными видами кардиомиопатий // Пат.физиол. 2012, №3, с.23-128.
2. Цыпленкова В.Г. Механизмы старения и гибели кардиомиоцитов при некоронарогенных заболеваниях сердца. // Арх.пат.2012, №1, с.22-26.
3. Цыпленкова В.Г. Гистологические и ультраструктурные характеристики миокарда при сердечной недостаточности. // Кардиология, 2013, №9, с.58-62.
4. Bakeeva L., Sudarikova Yu., Tsyplenkova V. Changes in ultrastructure of mitochondrial reticulum in alcoholic cardiomyopathy may be a sign of impairment myocardial functioning. // J. Alcohol Res. 1998, #3, pp.111-112/
5. Dzeja P.P., Bortolon R., Perez-Terzic C. et al. Energetic communication between mitochondria and nucleus directed by catalyzed phosphotransfer. // PNAS 2002, v.99, # 15, pp.1056-10161.
6. Kapelko V.I., Lakomkin V.L., Tsyplenkova V.G. Adaptation of the heart to toxic action of adriamycin. // In: Adaptation Biology and Medicine (v.5:Health Potentials)/ Ed.: L.Lukyanova, N.Taked and P.K.Singal, Copyright 2007, Narosa Publish.House Pvt, Ltd, New Delhi, India, pp.93-104.
7. Ong S.-B., Hausenloy D.J. Mitochondria morphology and cardiovascular disease. // Cardiovasc. Res. 2010, v.88, pp.16-29.
8. Sculachev V.P., Bakeeva L.E., Chernyak B.V. et al Thread-grain transition of mitochondrial reticulum as a step of mitoptosis and apoptosis. // Mol. Cell. Biochemistry. 2004, v.256/257, pp.341-358.
9. Terman A. Catabolic insufficiency and aging // Ann NY Acad Sci 2006, v.1067, pp.227-236
10. Tsutsui H., Kinugawa Sh., Matsushima Sh. Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodelling. // Cardiovasc. Res. 2009, v.81, # 3, pp.449-456/