7. *Лазовская Е.В.* Клинико-биохимические особенности поражения миокарда при врожденных пороках сердца и гипоксически-ишемических кардиопатиях. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1998.

8. *Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю.* К вопросу о классификации хронической сердечной недостаточности на рубеже веков. Сердечная недостаточность. 2000; 3: 1–7.

9. *Lowes B.D., Gilbert E.M., Abraham W.T. et al.* Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. N. Engl. J. Med. 2002; 346: 1357–1365.

10. *Бершова Т.В., Баканов М.И. Чибисов И.В. и др.* Роль фактора некроза опухоли-α и интерлейкина 6 в патогенезе недостаточности кровообращения у детей с кардиомиопатиями. Педиатрия. 2005; 2: 8–12.

11. *Sehwimmbeek R.L., Rohn G., Wrusch A. et al.* Enter viral and immune mediated myocarditis in SCID mice. Herz. 2000; 25(3): 240–244.

12. *Сидорик Л.Л., Федоркова О.М., Рябино Д.В. и др.* Сравнительное исследование иммунореактивности тропонинового комплекса при дилатационной и ишемической кардиомиопатиях. Биополимеры и клетка. 2001; 1: 40–45.

13. *Watkins H., Seidman I.G.* Familial hypertrophic cardiomyopathy: a genetic model of cardiac hypertrophy. Hum. Mol. Genet. 1995; 4: 1721–1727.

© Коллектив авторов, 2007

Г.Н. Окунева[1], Е.Н. Левичева[1], И.Ю. Логинова[1], Е.Э. Кливер[1], Ю.Н. Горбатых[1], В.А. Трунова[2], В.В. Зверева[2]

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ ПО РАЗНЫМ ОТДЕЛАМ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА С ИНТАКТНЫМ СЕРДЦЕМ И ПРИ ТРАНСПОЗИЦИИ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ

[1] ФГУ НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, [2] Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, г. Новосибирск, РФ

Методом рентгенофлоуресцентного анализа с использованием синхротронного излучения исследовали содержание химических элементов (ХЭ) (S, Cl, K, Ca, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Se, Br, Rb, Sr) в миокарде детей с транспозицией магистральных сосудов (ТМС) и детей без сердечно-сосудистой патологии. Исследование было проведено на аутопсийном материале 27 умерших детей с ТМС и 7 детей грудного возраста, умерших от других причин при интактном миокарде. У детей с ТМС на фоне достоверно более высокой массы сердца содержание практически всех ХЭ в миокарде было снижено по сравнению с интактным сердцем: достоверно снижено во всех отделах сердца содержание Se, Br, Rb; Ni – в желудочках и Zn – в левом предсердии. По сравнению с интактным сердцем отмечено лишь повышенное содержание Cu. Распределение ХЭ в интактном сердце и при ТМС характеризует индивидуальную организацию метаболических процессов в разных отделах сердца, что, очевидно, обусловлено разной функциональной нагрузкой на отделы сердца.

The elemental content (S, Cl, K, Ca, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Se, Br, Rb, Sr) was investigated by X-ray fluorescence elemental analysis in the myocardium tissue of children with transposition of great vessels (TGV) and children without cardiovascular diseases. Research has been lead on material of 27 died children with transposition of great vessels and 7 early aged children who has died from other reasons with normal myocardium. The maintenance practically all chemical elements in myocardium of children with TGV is lowered in comparison with norm on a background of authentically higher weight of heart: maintenance of Se, Br, Rb in all departments of heart, Ni in ventriculars and Zn in the left auricle is authentically lowered. It is noted, that only Cu maintenance is raised in comparison with norm. Distribution of chemical elements in normal myocardium and in the myocardium of children with TGV characterizes the individual organization of metabolic processes in different zones of heart, that is caused by different functional loading on zones of heart.

Из литературных данных известно, что у эмбрионов и плодов человека рост сердца происходит за счет увеличения количества миоцитов (гиперплазия), а после рождения митотическая активность уменьшается и рост сердца происходит за счет увеличения в размерах существующих миоцитов (гипертрофия), которые сохраняются во время неонатальной жизни [1].

Особенности гипертрофии и гиперплазии незрелого сердца при перегрузке давлением или объемом характеризуются незамедлительной реакцией и быстрым изменением генной экспрессии, от-

ветственной за клеточную гиперплазию и гипертрофию [2]. Сердце новорожденных и младших младенцев реагирует на хронический стресс увеличением синтеза ДНК и митозом, вызывающих гипертрофию и гиперплазию [3].

Для поддержания клеточного цикла, роста и дифференцировки кардиомиоцитов необходима достаточная внутриклеточная концентрация Fe, Cu, Se, Zn, Mn. Дисбаланс этих и других химических элементов (ХЭ) в период внутриутробного развития может провоцировать аномалии развития или даже выкидыш [4]. В процессе онтогенеза происходит перемещение Cu из внеклеточного пространства во внутриклеточное, особенно в ядро [5]. Дефицит Zn в период беременности может спровоцировать развитие транспозиции магистральных сосудов (ТМС) [6].

Поэтому представляется важным исследовать распределение химических элементов в миокарде пациентов с таким сложным врожденным пороком, как ТМС.

Цель исследования – изучить распределение ХЭ в разных отделах сердца у детей грудного возраста с ТМС по сравнению с интактным сердцем, оценить активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на примере расчетной активности супероксиддисмутазы и малонового диальдегида.

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено на аутопсийном материале 27 умерших детей с ТМС в возрасте от 11 дней до 10 мес (1-я группа) и 7 детей грудного возраста, умерших от других причин при интактном миокарде в возрасте от 10 дней до 12 мес (2-я группа). В 1-й группе средний возраст погибших составил 3 месяца 21 день ± 28 дней (масса сердца по данным морфометрии 68±10,5 г), во 2-й группе – 3 месяца 7 дней ± 1 месяц 18 дней (масса сердца 22±1,6 г).

Забор образцов миокарда проводили из 4 отделов сердца – левый желудочек (ЛЖ), правый желудочек (ПЖ), левое предсердие (ЛП), правое предсердие (ПП).

Методом рентгенофлуоресцентного анализа с использованием синхротронного излучения (РФА-СИ) исследовали содержание в миокарде следующих 14 ХЭ: S, Cl, K, Ca, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Se, Br, Rb, Sr у детей без сердечно-сосудистой патологии и детей с ТМС. Рассчитывали активность в ткани миокарда супероксиддисмутазы (СОД) и малонового диальдегида (МДА) по опубликованному методу [7].

Результаты

Несмотря на отсутствие различий по возрасту и антропометрическим данным, у детей с интактным сердцем и с ТМС отмечались достоверные различия по массе сердца: 22±1,6 г и 68±10,5 г соответственно ($p<0,05$), причем с возрастом эти различия увеличивались (см. рисунок). Учитывая такую значительную разницу, анализ содержания

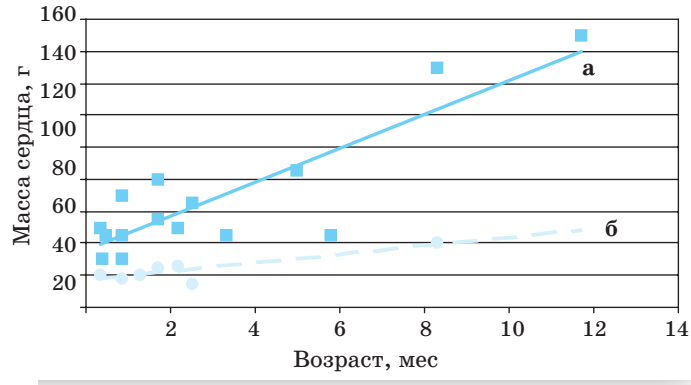

Рисунок. Возрастная зависимость массы сердца у детей с интактным сердцем и при ТМС.
а – ТМС, б – интактный миокард.

ХЭ проводили из расчета содержания элемента на 1 г ткани.

В результате проведенных исследований было изучено распределение ХЭ по 4 отделам сердца, которое в обеих группах имело свои особенности (табл. 1).

В связи с различными функциональными нагрузками миокард ЛЖ и ПЖ у детей 2-й группы (с интактным миокардом) различался по содержанию ХЭ. В ЛЖ отмечалась тенденция к повышению Cl (135%) и K (126%) по сравнению с ПЖ, а в ПЖ – Fe (123%) и Ni (150%) по сравнению с ЛЖ. В ПП по сравнению с ЛП отмечалась тенденция к повышению Cl (122%), K (117%) и Cr (137%), а в ЛП – Fe (119%) и Zn (115%) по сравнению с ПП. Расчетная активность СОД в интактном миокарде была одинаковой во всех отделах сердца и колебалась в пределах от 2,2 до 2,5 у.е. (табл. 2). Активность МДА была самой низкой в ЛЖ и ПЖ – 2,2 у.е. и наиболее высокой в ПП – 3,5 у.е.

У детей с ТМС (1-я группа) функциональная нагрузка на отделы сердца и распределение ХЭ имели другие закономерности. В ПЖ по сравнению с ЛЖ отмечалась тенденция к повышению Cr (150%), Mn (196%), Zn (128%), а в ЛЖ – Rb (133%), Se (200%). В ПП по сравнению с ЛП было повышено содержание Mn (135%), Cr (116%), а в ЛП – Cl (120%) по сравнению с ПП. Исследование активности СОД и МДА у детей с ТМС установило следующее. Активность СОД была наиболее высокой в миокарде ПЖ – 3,7 у.е. и наиболее низкой в ЛП – 3,0 у.е. Наиболее высокая активность МДА отмечена в ПП – 10,2 у.е., наиболее низкая в ПЖ – 4,4 у.е.

Помимо различий в содержании ХЭ в миокарде детей с ТМС между отделами сердца отмечаются еще более выраженные различия в содержании ХЭ по сравнению с интактным миокардом. По всем отделам сердца содержание основных анализируемых ХЭ (Cl, K, Cr, Ni, Zn, Se, Br, Rb, Sr) в интактном миокарде было выше, чем у детей с ТМС. Однако содержание Cu было в среднем в 1,5 раза выше в миокарде детей с ТМС. Содержание ос-

Таблица 1

Распределение ХЭ в миокарде детей грудного возраста с интактным сердцем и с ТМС

Группы обследованных	Отделы сердца	ХЭ, мкг/г						
		S	Cl	K	Ca	Cr	Mn	Fe
Интактное сердце	Левый желудочек (n=5)	3380 ±631	842 ±311	792 ±257	1352 ±218	1,0 ±0,22	2,4 ±0,2	344 ±30
	Правый желудочек (n=5)	3260 ±335	624 ±142	630 ±133	1264 ±94	0,9 ±0,12	2,4 ±0,2	422 ±83
	Левое предсердие (n=5)	2560 ±180	504 ±83	494 ±71	990 ±54	0,8 ±0,11	2,0 ±0,2	404 ±101
	Правое предсердие (n=5)	2575 ±370	615 ±158	580 ±165	1112 ±96	1,1 ±0,44	2,0 ±0,2	340 ±23
ТМС	Левый желудочек (n=15)	3268 ±424	405 ±45*	508 ±60	1256 ±89	0,4 ±0,15*	2,6 ±0,8	321 ±42
	Правый желудочек (n=20)	3547 ±331	435 ±56	560 ±55	1224 ±99	0,6 ±0,23	5,1 ±2,0	342 ±33
	Левое предсердие (n=21)	2398 ±300	348 ±43	444 ±58	1148 ±105	0,6 ±0,25	3,1 ±1,1	338 ±53
	Правое предсердие (n=20)	2505 ±260	290 ±42*	421 ±38	1109 ±86	0,7 ±0,18	4,2 ±1,4	375 ±38

Группы обследованных	Отделы сердца	ХЭ, мкг/г						
		Ni	Cu	Zn	Se	Br	Rb	Sr
Интактное сердце	Левый желудочек (n=5)	0,4 ±0,05	8,9 ±0,68	360 ±39	0,7 ±0,1	12 ±1,6	1,4 ±0,23	6,1 ±0,7
	Правый желудочек (n=5)	0,6 ±0,09	10,1 ±0,87	392 ±43	0,8 ±0,1	13 ±1,6	1,4 ±0,18	6,3 ±0,6
	Левое предсердие (n=5)	0,3 ±0,06	9,0 ±0,49	344 ±38	0,7 ±0,1	12 ±1,2	1,2 ±0,17	5,7 ±0,6
	Правое предсердие (n=5)	0,4 ±0,09	8,9 ±1,14	298 ±57	0,7 ±0,2	11 ±2,2	1,1 ±0,24	5,1 ±0,9
ТМС	Левый желудочек (n=15)	0,2 ±0,03*	14,6 ±2,9	240 ±22*	0,2 ±0,05*	6 ±0,7*	0,8 ±0,20	3,7 ±0,7
	Правый желудочек (n=20)	0,2 ±0,05*	16,1 ±2,58	307 ±42	0,1 ±0,04*	8 ±0,8*	0,6 ±0,08*	3,8 ±0,5*
	Левое предсердие (n=21)	0,2 ±0,04	13,0 ±2,18	183 ±21*	0,2 ±0,06*	6 ±0,7*	0,5 ±0,10*	3,2 ±0,3*
	Правое предсердие (n=20)	0,2 ±0,04	14,3 ±2,70	192 ±27	0,2 ±0,05*	6 ±0,6*	0,5 ±0,07*	3,5 ±0,4

* достоверные различия с интактным миокардом ($p<0,05$).

Таблица 2

Активность про- и антиоксидантов у детей грудного возраста с интактным сердцем и при ТМС

Группы обследованных	СОД, усл. ед.				МДА, усл. ед.			
	ЛЖ	ПЖ	ЛП	ПП	ЛЖ	ПЖ	ЛП	ПП
Интактное сердце	2,3±0,10	2,5±0,13	2,3±0,08	2,2±0,19	2,2±0,51	2,2±0,73	2,7±1,13	3,5±1,73
ТМС	3,1±0,49	3,7±0,51	3,0±0,37	3,3±0,46	4,9±1,42	4,4±1,26	9,2±2,90	10,2±1,80

тальных анализируемых ХЭ (S, Ca, Mn, Fe) в миокарде у детей двух групп практически не различалось. Следует отметить, что расчетная активность СОД во всех отделах сердца была выше нормы на 120–130%. Активность МДА была повышена во всех отделах сердца. Наиболее высокой активность МДА была в ЛП – в 3,4 раза по сравнению с нормой, в ПП – в 2,9 раза, в ЛЖ – в 2,2 раза, в ПЖ – в 2 раза. Высокую расчетную активность МДА в предсердиях можно объяснить тем, что у детей с ТМС содержание Zn, который является активным антиоксидантом, в предсердиях было ниже, чем в желудочках.

Таким образом, основной дисбаланс в содержании ХЭ в миокарде детей с ТМС состоит в достоверном снижении таких ХЭ, как Br, Rb, Se по сравнению с интактным миокардом. Снижено также содержание Ni в желудочках сердца и Zn в левых отделах сердца. Небольшое повышение Cr, Mn, Zn в ПЖ по сравнению с ЛЖ обусловлено большей функциональной нагрузкой на ПЖ в результате обеспечения кровотока по большому кругу кровообращения. Гипертрофия миокарда при наличии анатомических изменений сердца у больных с ТМС не обеспечивает адекватный метаболизм, что приводит к дисбалансу ХЭ в миокарде и ранней детской смертности пациентов с данным пороком.

Обсуждение

Одно из основных отличий метаболизма сердца у детей с ТМС от интактного сердца состоит в дисбалансе ХЭ по отделам сердца (значительное снижение содержания Se, снижение содержания Cl, K, Cr, Br, Rb и Sr, а также повышение содержания Cu во всех отделах сердца – в 1,5 раза).

Обращает на себя внимание почти полное отсутствие Se в сердце больных с ТМС (до 25% по сравнению с интактным миокардом). Причина дефицита Se может быть связана с недостаточностью поступления Se с продуктами питания. Известно, что средняя биодоступность Se высока и составляет 50–80%. Наиболее чувствительными к недостатку Se оказываются кардиомиоциты. Известно, что у новорожденных, матери которых испытывали недостаток Se во время беременности, отмечается снижение мышечной массы и отставание в развитии [8]. В условиях дефицита Se наблюдается гибель неизмененных клеток как по механизму апоптоза, так и некроза. Установлено, что при дефиците Se может развиться внезапная смерть новорожденных [9]. Исходя из этого, можно предположить, что низкое содержание Se в миокарде детей с ТМС может быть причиной структурных нарушений закладки и развития отделов сердца. Этому же способствует снижение содержания таких ХЭ, как Cl, K, Zn, Br, Rb, Sr.

Единственный ХЭ, содержание которого повышено во всех отделах сердца больных с ТМС, это Cu. Известно, что Cu входят в состав ряда ферментов и белков: Cu/Zn-зависимая СОД, цитохром С-оксидаза, аминооксидазы, дофамин-β-гидроксилаза, церулоплазмин и многие другие. Именно Cu/Zn-зависимая СОД защищает клетки от воздействия свободнорадикальных продуктов ПОЛ, связывая свободные радикалы. У детей с ТМС повышенное содержания Cu в миокарде, возможно, выполняет компенсаторную роль защиты кардиомиоцитов от оксидативного стресса.

В то же время повышенное содержание Cu может оказывать и негативное влияние. Избыток Cu увеличивает вероятность ишемии миокарда. В эксперименте доказано, что избыточное поступление Cu может вызывать неправильное расположение аорты, дефект межжелудочковой перегородки, недоразвитие легочного ствола [10], так же как дефицит Zn может вызывать ТМС [11].

Cr – эссенциальный микроэлемент. Содержание Cr во всех отделах сердца у детей с ТМС снижено до 40–70% по сравнению с интактным миокардом. Cr входит в состав многих ферментов и активно участвует в метаболических процессах, в частности, регулирует активность β-ДНК-полимеразы [12]. Показано, что при беременности накопление Cr происходит в III триместре. Поэтому у недоношенных детей отмечается дефицит этого элемента. Можно предположить, что снижение содержания Cr в миокарде у детей с ТМС обусловлено недостаточностью поступления Cr с пищей у матери либо в период беременности, либо в последующем при грудном или искусственном вскармливании.

Содержание Br у больных ТМС во всех отделах достоверно снижено до 50–60%. В экспериментах на животных было показано, что Br-дефицитная диета приводит к отставанию в росте, снижению концентрации Hb, уменьшению продолжительности жизни [11]. Снижение содержания Br в миокарде у детей с ТМС, так же как Se, Rb, Sr, свидетельствует о дефиците этих ХЭ в эмбриогенезе.

Mn – эссенциальный МЭ, входит в состав Mn-СОД. Митохондриальная Mn-СОД при дефиците Mn снижает свою активность только в кардиомиоцитах из-за чего возрастает свободнорадикальное повреждение клеток [9]. Перераспределение Mn в отделах сердца приводит к повышенному содержанию Mn в правых отделах сердца больных ТМС по сравнению с левыми, поскольку функциональная нагрузка при ТМС на правые отделы возрастает.

Zn – эссенциальный МЭ, принимает активное участие в процессах роста и дифференцировки клеток, контролирует процессы клеточного деления, нормализует ПОЛ, ограничивает апоптоз. Содержание Zn достоверно снижено в левых отделах сердца при ТМС по сравнению с интактным миокардом, но в правых отделах его концентрация несколько выше, чем в левых.

Таким образом, дисбаланс ХЭ у детей с ТМС отмечен не только по сравнению с интактным сердцем, но и по разным отделам сердца в связи с различной функциональной нагрузкой на эти отделы.

Выводы

1. По данным РФА-СИ ХЭ в интактном миокарде детей грудного возраста распределяются неравномерно. В ЛЖ по сравнению с ПЖ выше содержание Cl и K, в ПЖ – Fe, Ni. В ЛП по сравнению с ПП выше содержание Cl, в ЛП – Cl, K, Ca, Cr. Эти различия в распределении ХЭ недостоверны, и, вероятно, отражают разную функциональную нагрузку отделов сердца.

2. У детей с ТМС, умерших в грудном возрасте, резко повышена масса сердца и снижено содержание в миокарде практически всех ХЭ по сравнению с интактным сердцем: достоверно снижено во всех отделах сердца содержание Se, Br, Rb; Ni в желудочках и Zn – в ЛП. По сравнению с интактным сердцем отмечено лишь повышенное содержание Cu.

3. В миокарде детей с ТМС по сравнению с интактным сердцем на фоне умеренного повышения расчетной активности СОД (до 1,5 раз), отмечена неадекватно высокая расчетная активность МДА (в 2–3 раза), что свидетельствует о высокой некомпенсированной активности процессов ПОЛ.

4. Распределение ХЭ в интактном сердце и при ТМС характеризует индивидуальную организацию метаболических процессов в разных отделах сердца, что, очевидно, обусловлено разной функциональной нагрузкой на отделы сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Za R.* Development and proliferative capacity of cardiac muscle cells. Circ.Res. 1974; 35(suppl II): 17.

2. *Re R.M.* Cellular mechanisms of growth in cardiovascular tissue. Am. J. Cardiol. 1987; 60:100–104.

3. *Bujaisky L., Zak R., Fozzard H.A. et al.* The Heart and Cardiovascular System. New York: Raven Press, 1986.

4. *Скальный А.В.* Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). М.: КМК, 1999.

5. *Fuller C.E., Elmes M.E., Jasani B.* Histochemical and immunocytochemical stadies on the intacellular distribution of cooper and metallothionein in the developing human liver. Trace elements in man and animals. TEMA-7. Abstr. Zagreb, 1990: PC.

6. *Haywood S., Hall E.J., Jasani B. et al.* Metallothionein induction in metalchallenged intestinal explants. Trace elements in man and animals. TEMA-81. Dresden, 1993: 382–385.

7. *Глущенко Н.Н., Богословская О.А., Ольховская И.П.* Изменения содержания природных антиоксидантов и активности антиоксидантных ферментов при введении цинка. Вестн. РУДН, сер. Медицина. 2000; 2: 75–79.

8. *Azoicai D., Ivan A., Bredatean M. et al.* The importance of use of selenium in role of an antioxidant in preventating cardiovascular disease. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Lasi. 1997; 101 (2): 109–115.

9. *Кудрин А.В., Скальный А.А., Жаворонков А.А. и др.* Иммунофармакология микроэлементов. М., 2000.

10. *DiCario F.J.* Copper-induced heart malformations in hamsters. Experientia. 1979; 35 (6): 827–828.

11. Trace element in human and nutrition. Eds. V. Mertz. San Diego C.A.: Academic Press, 1989: 185–221.

12. *Singh J., Snow E.T.* Chromium (III) decreases the fidelity of human DNA polymerase beta. Biochemistry. 1998; 37 (26): 9371–9378.