

# ВИРАЗНІСТЬ ГІПОКСИЧНИХ ЗМІН МІОКАРДА НОВОНАРОДЖЕНИХ З ТРАНСПОЗИЦІЄЮ МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ ПАЦІЄНТА ПІД ЧАС ОПЕРАЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОГО ПЕРЕКЛЮЧЕННЯ

Г.М. Воробйова<sup>1</sup>, О.М. Федевич<sup>1</sup>, О.С. Ступіна<sup>2</sup>, І.М. Ємець<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

**Метою** роботи було дослідити динаміку гіпоксичних змін міокарда новонароджених з транспозицією магістральних судин (ТМС) від народження до проведення операції артеріального переключення та встановити вплив запропонованої авторами максимально ранньої радикальної корекції ТМС на стан міокарда та ступінь розвитку гіпоксії.

**Матеріал і методи дослідження.** Сімнадцять послідовних новонароджених з ТМС, прооперованих у різному віці, були розподілені на дві групи: I група (n=8) з пренатальним діагнозом ТМС та операцією артеріального переключення в перші години життя; II група (n=9) з постнатальним діагнозом, балонною атріосептостомією та відтермінованою радикальною корекцією (традиційний підхід). Були визначені рівні фактору, що індукований гіпоксією (HIF-1 $\alpha$ ), в периферичній крові перед радикальною корекцією, на 1-й, 3-й та 7-й дні після операції. Під час хірургічної процедури, до початку штучного кровообігу, проведена біопсія міокарда правого передсердя для світлової та електронної мікроскопії.

**Результати.** Групи пацієнтів були порівняними за діагнозами, вагою, протоколом штучного кровообігу та хірургічною технікою. Середній вік на момент операції в I групі становив  $3,8 \pm 1,1$  години проти  $183 \pm 46$  години в II групі. Рівні HIF-1 $\alpha$  були підвищеними у пацієнтів II групи із зниженням на 7-му добу після операції. Для міокарда пацієнтів II групи були характерні м'язові контрактири, вакуолізація саркоплазматичного ретикулулу та деенергізований стан мітохондрій, на відміну від I групи.

**Висновки.** Відтермінована радикальна корекція ТМС в новонародженості супроводжується підвищеним рівнем HIF-1 $\alpha$  та ознаками гіпоксичного ураження міокарда.

**Ключові слова:** транспозиція магістральних судин, гіпоксичні зміни міокарда, електронна мікроскопія.

## Вступ

Транспозиція магістральних судин (ТМС) є найбільш поширеною критичною природженою вадою серця (КПВС). При ТМС аорта відходить від правого шлуночка і несе венозну кров. Як наслідок, міокард кровопостачається десатурованою кров'ю, а кардіоміоцити (КМЦ) перебувають в умовах гіпоксемії. Морфологічному вивченню гіпоксичних ушкоджень серця у плодів і новонароджених присвячені дослідження Н. David et al. [1], J. Murotsuki et al. [2]. Дослідження стосуються мікроскопічних змін міокарда новонароджених, які перенесли хронічну внутрішньоутробну гіпоксію або гіпоксію в пологах. Однак компенсаторно-приспосувальні механізми та ультраструктурна організація КМЦ людини в постнатальному онтогенезі при КПВС, що супроводжуються гіпоксемією та підвищеним функціональним навантаженням міокарда, залишаються недослідженими [3]. Основними факторами, які визначають ступінь гіпоксичних змін при КПВС, є рівень гіпоксемії та її тривалість. Якщо рівень гіпоксемії обумовлений анатомічними особливостями ТМС, то її тривалість визначається часом від народження пацієнта до радикальної корекції вади. В ДУ «Науково-практичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» ми започаткували програму кардіохірургії перших годин життя у пацієнтів з пренатально діагностованою ТМС. Розроблений нами алгоритм дій дозволяє завчасно підготуватись до народження дитини з пренатально встановленим діагнозом ТМС та проводити радикальну корекцію вади впродовж перших годин життя в плановому порядку [4].

**Метою** роботи було дослідити динаміку гіпоксичних змін міокарда новонароджених з ТМС від народження до

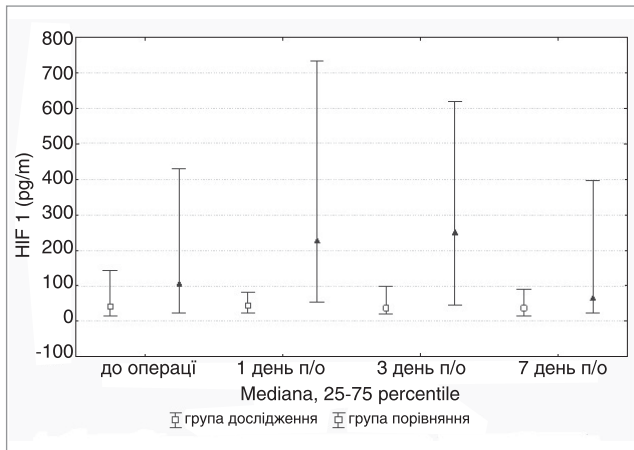
проведення операції артеріального переключення та встановити вплив запропонованої нами максимально ранньої радикальної корекції ТМС на стан міокарда і ступінь розвитку гіпоксії.

## Матеріал і методи дослідження

Дослідження на базі ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» проведене з дозволу біоетичної комісії закладу. Письмова інформована згода батьків пацієнтів була отримана в кожному випадку. Об'єктом дослідження стали 17 послідовних новонароджених з ТМС, що підлягали операції артеріального переключення в різному віці. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: доношеність (гестаційний вік  $\geq 37$  тижнів), вага  $\geq 2,5$  кг та відсутність екстракардіальної патології. Пацієнти були розподілені на 2 групи залежно від віку, в якому була проведена операція артеріального переключення:

- I група — досліджувана — 8 новонароджених, яким пренатально встановлено діагноз; операція артеріального переключення проведена через  $3,8 \pm 1,1$  години після народження.
- II група — порівняння — 9 пацієнтів, яким постнатально встановлено діагноз; операція артеріального переключення виконана через  $183 \pm 46$  години ( $7 \pm 2$  днів) після народження.

Предметом дослідження були сироватка периферичної крові та інтраопераційні біоптати міокарда правого передсердя пацієнтів обох груп. У сироватці периферичної крові визначали фактор, індукований гіпоксією 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ). Вимірювання проводились в наступні часові проміжки: безпосередньо перед операцією, на 1, 3 та



**Рис. 1.** Періопераційна динаміка рівня HIF-1 $\alpha$  у пацієнтів з ТМС

7 добу після операції артеріального переключення. Для визначення сироваткового рівня HIF-1 $\alpha$  ми застосували метод імуоферментного аналізу з використанням набору для кількісного визначення загального транскрипційного HIF-1 $\alpha$  людини та миші в клітинних екстрактах (Surveyor, Canada). Для встановлення нормального значення рівня HIF-1 $\alpha$  у новонароджених нами додатково проведено дослідження сироватки цуповинної крові 30 здорових новонароджених. Нормальне значення рівня HIF-1 $\alpha$  було визначено як середнє значення  $\pm$  2 стандартні відхилення ( $M \pm 2\sigma$ ) та становило  $60 \pm 40$  пг/мл.

Біопсія правого передсердя здійснювалась інтраопераційно безпосередньо перед початком штучного кровообігу. Для гістологічного дослідження зразки міокарда фіксували в 10% розчині формальдегіду. Препарати готували за стандартною методикою Ромейса [5]. Зрізи фарбували гематоксилін-еозином та за Гайденгайном. Напівтонкі зрізи фарбували метиленовим синім. Зі світлового мікроскопа Docuval Carl Zeiss (Jena) за допомогою комп'ютерної системи відеозахоплення отримували зображення досліджуваного об'єкта.

Для електронної мікроскопії шматочки міокарда фіксували в 2,5% розчині глутаральдегіду, потім дофіксували в 1% розчині осмієвої кислоти. Подальше зневоднення і заливання в смолу (Епон 812 або суміш Епона з аралдітом) проводили загальноприйнятим методом [6].

Різка блоків проводилася на ультратомі LKB-III (Швеція). Ультратонкі зрізи товщиною 50–60 нм фарбували 2%-м розчином ураніацетата і цитратом свинцю. Ультратонкі зрізи досліджували за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125 К (Україна, Суми).

Для ультраструктурної морфометрії КМЦ пластинки (негативи) сканувалися й оброблялися за допомогою пакета програм для морфометрії Promorph-Paradise (НВК «Єва», Київ). У кожній досліджуваній групі бралось не менш 20 пластинок із зображенням КМЦ. Проводився морфометричний аналіз наступних параметрів кардіоміоцитів: середня площа та кількість ортодоксальних, енергізованих та деенергізованих мітохондрій, діаметр цистерн саркоплазматичного ретикулу (СТР), кількість гранул, що містять передсердний натрій діуретичний фактор (ПНУФ) на тестову площу. Індекс енергізації (Ie) мітохондрій кардіоміоцита визначався як співвідношення кількості енергізованих мітохондрій до ортодоксальних, а індекс деенергізації (Id) – як співвідношення кількості деенергізованих мітохондрій до ортодоксальних. За норму взято середнє значення індексів  $\pm$  2 стандартні відхилення, що визначені нами в міокарді правого передсердя здорових новонароджених щурів лінії Wistar. Вони склали: Ie= $2,5 \pm 0,6$  тобто 1,9–3,1 Id = 0.

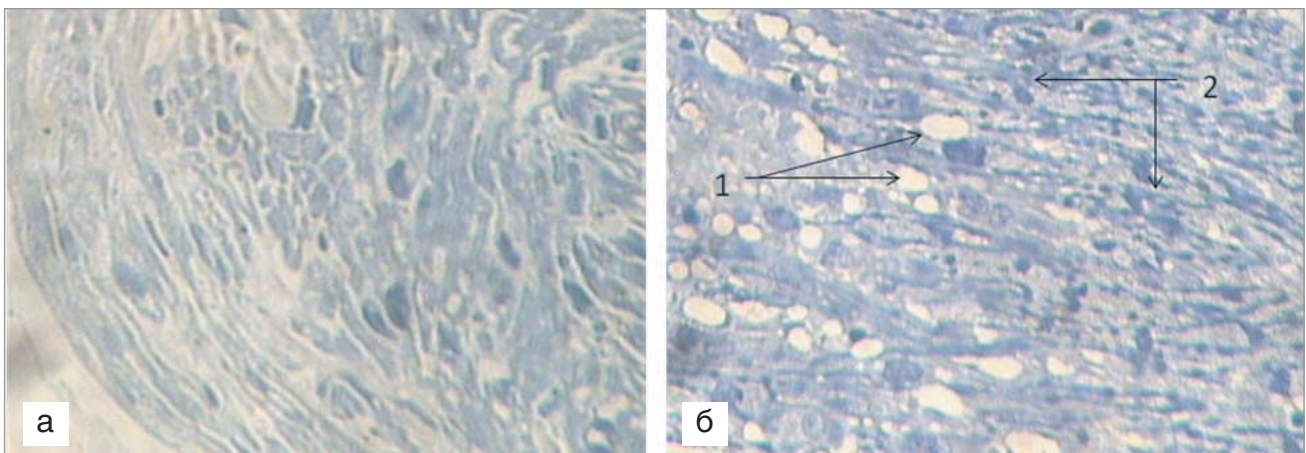
Статистична обробка даних проводилася за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.1.

### Результати дослідження та їх обговорення

Групи пацієнтів були однорідними за статтю, вагою та діагнозом. Основною відмінністю між групами був середній вік пацієнтів на момент початку операції, тобто тривалість постнатальної гіпоксемії ( $3,8 \pm 1,1$  години проти  $183 \pm 46$  години,  $p < 0,0001$ ).

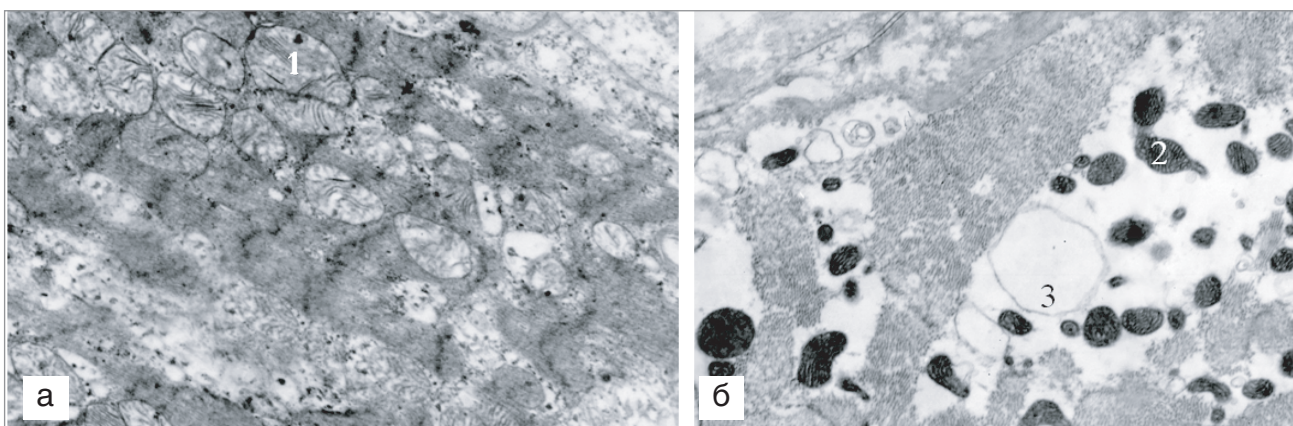
В I групі пацієнтів (прооперованих в перші години життя) впродовж періопераційного періоду рівень фактору, індукованого гіпоксією HIF 1 $\alpha$ , був сталим, в межах встановленої норми, тоді як в II групі (оперованих у віці  $7 \pm 2$  днів) він був підвищеним впродовж всього періопераційного періоду з тенденцією до зростання на 1 та 3 добу після проведення операції артеріального переключення, наближаючись до норми лише на 7-му добу після операції (рис. 1).

При світлооптичному дослідженні напівтонких зрізів інтраопераційних біоптатів міокарда правого передсердя новонароджених I групи спостерігається чітка синцитіальна будова субепікардіальної частини міокарда правого



**Рис. 2.** Світлова мікроскопія напівтонких зрізів міокарда правого передсердя при ТМС (збільшення 100): а — досліджувана група; б — група порівняння:

1 — виражена вакуолізація саркотубулярної системи; 2 — контрактурні пошкодження КМЦ



**Рис. 3.** Електронна мікроскопія міокарду правого передсердя при ТМС (збільшення 6400), а – досліджувана група; б – група порівняння: 1 – енергізовані мітохондрії (з просвітленим матриксом) 2 – деенергізовані мітохондрії, 3 – цистерни саркотубулярного ретикулулу

передсердя. КМЦ мають світлу цитоплазму, що містить пучки міофібрил, які зберегли поперечну смугастість. Ядра КМЦ світлі, містять еухроматин, розташовані центрально, рідше субсарколемально. На поперечних зрізах КМЦ мають овальну або неправильну форму, містять світлу цитоплазму та округле ядро. У більшості випадків структура КМЦ не змінена, в одиничних КМЦ визначаються дрібні вакуолі. Контрактурні скорочення спостерігаються лише в поодиноких клітинах, при цьому без виразної гомогенізації, оксифілії та реакції сполучнотканинних клітин (рис. 2а).

У II групі новонароджених на світлооптичному рівні більшість КМЦ мають звичайну будову. Разом з тим зустрічаються вогнища ушкодження, більш виражені в субепікардіальному відділі. В осередках пошкодження, в цитоплазмі КМЦ спостерігаються різних розмірів вакуолі. Дрібні вакуолі частіше розташовуються вздовж клітини, тоді як вакуолі більших розмірів зустрічаються поблизу ядра і вставного диска. Такі осередки займають значну площу, до 1/2 поля зору (рис. 2б). Ядра окремих кардіоцитів гіперхромні. У цитоплазмі КМЦ виражена вакуолізація. В окремих клітинах видно контрактури міофібрил. Поряд з такими змінами спостерігаються невеликі осередки контрактурних ушкоджень КМЦ, в яких міофібрили невиразні, а поперечна смугастість не визначається, що супроводжується гомогенізацією та ущільненням цитоплазми. Місцями в центрі ділянок пошкодження визначаються кілька КМЦ, цитоплазма яких також гомогенізована, підвищено оксифільна, а також забарвлюється

за Гайденгайном в чорний колір. Ці клітини мають округлу форму, без'ядерні та оточені проліферуючими клітинами сполучної тканини.

При електронно-мікроскопічному дослідженні субепікардіальної частини правого передсердя I групи на поздовжніх і поперечних зрізах структура КМЦ не змінена. Ядра мають овальну форму, гетерохроматин розташований поблизу ядерної мембрани, основна маса ядра заповнена еухроматином, ядерця великі, контури ядер рівні, перінуклеарний простір не розширений. Мітохондрії численні, великі, розташовуються між міофібрилами, мають просвітлений матрикс і чіткі кристи. Окремі мітохондрії набрякли, кристи дисконкомплексовані (рис. 3а). Поодинокі мітохондрії різко набрякли із зруйнованими кристами. Міофібрили звичайної будови, з чіткими мікрофібрилами, дисками та смугами. Цистерни СТР не розширені, лише подекуди в окремих клітинах спостерігається незначне розширення просвіту цистерн. Цитоплазма КМЦ багата вільними рибосомами, апарат Гольджі звичайної структури. Секреторні гранули ПНУФ поодинокі. Сполучна тканина представлена звичайно, містить колагенові волокна.

При електронно-мікроскопічному дослідженні в II групі ядра КМЦ овальної форми, гетерохроматин розташований біля ядерної мембрани, еухроматин заповнює центральну частину ядра. Мітохондрії невеликі, стиснуті, мають щільний матрикс, міжкристні проміжки мінімальні, кристи чіткі, міжмембранні проміжки крист збережені. Такі щільні і нечисленні мітохондрії розташовувалися

Таблиця 1

**Гістологічні відмінності КМЦ правого передсердя новонароджених з ТМС, оперованих в різному віці**

| Вид дослідження        | Показник  |   |
|------------------------|---|---|
|                        | Досліджувана група  | Група порівняння  |
| Світлова мікроскопія   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Поодинокі вакуолі</li> <li>Поодинокі контрактурні пошкодження КМЦ без гомогенізації</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Значна вакуолізація цитоплазми КМЦ</li> <li>Часті контрактурні пошкодження КМЦ з вогнищами гомогенізації</li> </ul>  |
| Електронна мікроскопія | <ul style="list-style-type: none"> <li>Незначне розширення Т- та L-системи саркотубулярної сітки</li> <li>Ортодоксальний стан мітохондрій з помірним набряком</li> <li>Помірна кількість секреторних гранул, що містять ПНУФ</li> <li>Контрактурні пошкодження КМЦ без гомогенізації</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Значне розширення Т- та L-системи саркотубулярної сітки</li> <li>Деенергізований стан мітохондрій</li> <li>Значна кількість секреторних гранул, що містять ПНУФ</li> <li>Контрактурні пошкодження КМЦ з вогнищами гомогенізації</li> </ul> |



Таблиця 2

## Показники морфометрії ультраструктурного складу КМЦ новонароджених з ТМС, оперованих в різному віці

| Показник   | Досліджувана група | Група порівняння | p      |
|--|--------------------|------------------|--------|
| Площа ортодоксальної мітохондрії, мкм <sup>2</sup> | 40,3±8,0           | 41,1±5,1         | NS     |
| Площа енергізованої мітохондрії, мкм <sup>2</sup>  | 80,4±10,8          | 52,9±3,4         | 0,02   |
| Індекс енергізації мітохондрій                     | 7,99±1,78          | 0,17±0,07        | 0,0002 |
| Індекс деенергізації мітохондрій                   | 0,126±0,02         | 1,67±0,36        | 0,002  |
| Діаметр цистерни СТР, мкм                          | 35,2±7,2           | 202,7±35,7       | 0,002  |
| Кількість гранул ПНУФ на тестову площу             | 5,9±1,8            | 13,5±3,4         | 0,03   |

Примітка: Дані наведено як середнє значення ± стандартне відхилення; p – критерій Стьюдента; різниця значень вважалась статистично достовірною при  $p \leq 0,05$ ; NS – різниця значень статистично не достовірна

в типових місцях, між міофібрилами, і зустрічалися майже у всіх КМЦ на всіх препаратах (рис. 3б). Цистерни СТР у всіх клітинах розширені. Цитоплазма КМЦ багата вільними рибосомами і секреторними гранулами, які містять ПНУФ. Ці гранули мають неоднакову електронну щільність і розміри. Секреторні гранули локалізуються нерівномірно по цитоплазмі КМЦ, більш щільно в ділянці добре розвиненого пластинчастого комплексу Гольджі, рідше перінуклеарно та субсарколемально. На ділянках, що відповідають вогнищам пошкодження на світлооптичному рівні, визначаються зміни КМЦ з переважним ураженням СТР. Вогнищеві пошкодження СТР займають велику площу і проявляються різким розширенням каналців, як системи Т, так і системи L. При цьому вакуолізація цистерни каналців відзначаються перінуклеарно, субсарколемально і між міофібрилами. Ядра таким чином змінених клітин містять менше еухроматину, в них більш широка зона гетерохроматину; краї ядер при цьому мають нерівні зазубрені контури, ядерця невеликих розмірів. Мітохондрії в цих КМЦ зберігають невеликі розміри, щільно упаковані кристи і не виражений матрикс. Разом з тим зустрічаються вогнища пошкодження міофібрилярного апарату, які мають менший розмір і охоплюють лише групу клітин. При цьому міофібрили або фрагментовані і контрактурно скорочені, або ущільнені з нечіткими дисками. Ядра цих клітин також гетерохромні. Слід зазначити, що іноді в центрі таких вогнищ розташовуються поодинокі КМЦ з гомогенізацією міофібрил і цитоплазми, в яких не розрізняються органели, при цьому ядра пікнотичні.

Узагальнені гістологічні відмінності біоптатів в двох групах пацієнтів представлені в таблиці 1.

За даними проведеної морфометрії ультраструктур КМЦ правого передсердя достовірно встановлено, що у новонароджених II групи (оперованих у віці  $7 \pm 2$  днів) середній діаметр цистерн СТР збільшений в 5,7 разу порівняно з I групою. Кількість гранул ПНУФ на тестову площу вдвічі більша в II групі. Індекс енергізації мітохондрій в спостереженнях I групи значно більший, ніж в II ( $7,99 \pm 1,78$  проти  $0,17 \pm 0,07$  відповідно,  $p = 0,0002$ ). Тоді як індекс деенергізації мітохондрій – навпаки більший в II групі пацієнтів ( $0,126 \pm 0,02$  проти  $1,67 \pm 0,36$ ,  $p = 0,002$ ). При цьому середня площа енергізованих мітохондрій зменшена в II групі порівняно з I групою (табл. 2).

Гіпоксичні зміни міокарда новонароджених з ТМС обумовлені гемодинамічними особливостями вади і прогресують від народження до проведення радикальної корекції – операції артеріального переключення, незважаючи на проведення балонної атріосептостомії та передопераційного медикаментозного лікування. Це твердження ґрунтується на даних, отриманих нами в ході дослідження гіпоксичних процесів за допомогою вивчення імунологіч-

них та гістологічних маркерів гіпоксії. Фактор, індукований гіпоксією (HIF-1 $\alpha$ ), є високочутливим специфічним маркером та основним медіатором адаптаційних процесів організму до гіпоксії. Це робить визначення сироваткового рівня HIF-1 $\alpha$  важливим інструментом дослідження тонких механізмів впливу тривалості гіпоксемії при ТМС на розвиток гіпоксичного пошкодження серцево-судинної та інших систем організму. HIF-1 $\alpha$  є регуляторним та контролюючим транскрипційним ферментом гетеродимера HIF 1 $\alpha$  та пов'язаний з елементами, що відповідають за гіпоксію в промоторах багатьох генів, які беруть участь в адаптації до гіпоксії при нестачі кисню. Саме цей фактор стимулює секрецію ендогенного еритропоетину, що активізує еритропоєз та неоангіогенез при хронічній гіпоксії [7]. У пацієнтів II групи сироватковий рівень HIF-1 $\alpha$  залишався підвищеним впродовж раннього післяопераційного періоду, незважаючи на радикальну анатомічну корекцію ТМС та усунення гіпоксемії. Це свідчить про запуск каскаду адаптаційних реакцій, опосередкованих HIF-1 $\alpha$ , та може бути пояснене інертністю їх згортання. Водночас у пацієнтів, яким виконано операцію артеріального переключення одразу ж після народження (I група), спостерігається сталий рівень HIF-1 $\alpha$ , як до оперативного втручання, так і після нього, та не перевищує встановленого нами рівня гіпоксичного фактору в пуповинній крові здорових новонароджених.

Результати морфологічного дослідження дозволили встановити значні відмінності в структурі КМЦ у спостереженнях I та II груп. Якщо в I групі зміни були незначними та свідчили про активацію функцій органел, то в II групі зміни КМЦ були більш суттєвими та поширеними і стосувались мітохондріальної, саркоцубулярної та скоротливої системи. Мітохондрії є аеробним енергетичним центром клітини, тому гіпоксія в першу чергу впливає на їх функціональний стан. Класичними дослідженнями D. Green et al. виділено 4 конфігураційні стани мітохондрій: ортодоксальний, деенергізований, енергізований та енергізовано-скручений [8]. Дана класифікація застосовується в клінічній патоморфології [9]. Експериментальні дослідження міокарда дозволили дослідити динаміку патологічних змін мітохондрій. На ранніх стадіях відбувається збільшення мітохондрій в розмірах без ультраструктурних змін – це явище відоме як мітохондроз, в той час як на пізніх стадіях відбувається дегенерація або зморщування мітохондрій [10,11]. При цьому мітохондрії, що активно працюють, набрякли та мають розширені міжкристині проміжки, тоді як скорочення проміжків та ущільнення мітохондрій свідчить про відсутність їх активності [12,13]. Подібні ультраструктурні зміни мітохондрій були відзначені і в нашому дослідженні. Так, у пацієнтів I групи поряд з ортодоксальними мітохондріями часто спостерігались енергізовані форми з помірним набряком матриксу, що свідчить про їх

функціональну активність, тоді як в II групі превалювали деенергізовані зморщені форми мітохондрій з невиразним матриксом. Визначені нами індекси співвідношення кількості енергізованих та деенергізованих форм до ортодоксальних під час морфометрії свідчать про поглиблення гіпоксичного пошкодження мітохондріального апарату КМЦ при відтермінуванні радикальної корекції ТМС.

В наших спостереженнях виявлені значні відмінності і в структурі СТР. Якщо в I групі відмічено незначне розширення просвіту окремих цистерн СТР при електронній мікроскопії, то в II групі спостерігалось тотальне розширення цистерн, як T-, так і L-системи СТР, які визначались навіть на світлооптичному рівні. Відомо, що мембрана СТР здійснює двосторонній керований транспорт іонів кальцію з саркоплазми в свою порожнину і визначає роботу механізму управління взаємодією актинових і міозинових мікрофібрил, що лежить в основі скорочення м'яза [14]. Цілком ймовірно, що розширення цистерн СТР може бути морфологічним субстратом дисбалансу мікроелементів в КМЦ новонароджених з ТМС та сприяти кон-

трактурним пошкодженням. Підтвердженням цього припущення може бути відзначені нами відмінності в структурі скоротливого апарату КМЦ.

### Висновки

1. Рівень фактору, індукованого гіпоксією HIF-1 $\alpha$ , у новонароджених з ТМС, що прооперовані в перші години життя, є сталим в періопераційному періоді та знаходиться в межах визначеної норми для новонароджених.

2. Виразність та характер ультраструктурних змін енергопродукуючої, саркотубулярної та скоротливої системи КМЦ правого передсердя в інтраопераційних біоптатах у новонароджених з ТМС знаходяться у прямій залежності від тривалості доопераційної гіпоксемії (віку пацієнта під час проведення операції артеріального переключення).

3. Операція артеріального переключення в перші години життя пацієнта з пренатально встановленим діагнозом ТМС є ефективною та дозволяє уникнути гіпоксичного пошкодження міокарда.

### ЛІТЕРАТУРА

- David H. Postnatal development of myocardial cells after oxygen deficiency in utero. / H. David, D. Behrisch, O.D. Vivar Flores // *Pathol. Res. Pract.* — 1984. — Vol. 179, № 3. — P. 370—376.
- Chronic fetal placental embolization and hypoxemia cause hypertension and hypertrophy in fetal sheep / J. Murotsuki, J. R. Challis, V. K. Han [et al.] // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 272. — P. 201—7.
- Егорова И. Ф. Постнатальные изменения структуры кардиомиоцитов правого желудочка при тетраде Фалло / И. Ф. Егорова : автореф. — М., 2006. — 361 с.
- Операція артеріального переключення в перші години життя у новонароджених з пренатально встановленим діагнозом транспозиції магістральних судин / О. М. Федевич, В. А. Жовнір, К. С. Часовський [та ін.] // *Клін. Хірургія.* — 2011. — № 9. — С. 47—50.
- Ромейс Б. Микроскопическая техника : пер. с нем. / Б. Ромейс. — М. : Изд-во иностранной литературы, 1953. — 719 с.
- Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих / Б. Уикли. — М. : Мир, 1975. — 324 с.
- Hypoxia inducible factor 1. From Molecular biology to cardiopulmonary physiology / G. L. Semenza, F. Agani, N. Lyer [et al.] // *CHEST.* — 1998. — Vol. 114. — P. 40—45.
- Conformational basis of energy transformations in membrane systems. Configurational changes in the mitochondrial inner membrane induced by changes in functional states / D. E. Green, J. Asai, R. A. Harris, J. T. Penniston // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1968. — Vol. 125(2). — P. 684—705.
- Сударикова Ю. В. Энергозависимые изменения ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов человека при алкогольном поражении сердца / Ю. В. Сударикова, Л. Е. Бакеева, В. Г. Цыпленкова // *Арх. Патологии.* — 1999. — Т. 61, Вып. 2. — С. 15—20.
- Ultrastructural studies of myocardial biopsies in 45 children with obstructive or congestive cardiomyopathy / V. J. Ferrans, R. A. Masumi, A. N. Shugoll, W. C. Roberts // *Cardiomyopathies.* — Munich: Urban ann Schwarzenberg; 1974.
- Rubin R. Rubin's Pathology / R. Rubin, D. S. Strayer // *Clinicopathologic Foundations of Medicine.* — 5th edition. — Lippincott : Williams & Wilkins, 2008.
- Пауков В. С. Элементы теории патологии сердца / В. С. Пауков, В. А. Фролов. — М. : Медицина, 1982. — 270 с.
- Дзяк Г. В. Экспериментальный психоз и морфология сердца / Г. В. Дзяк, А. Л. Дроздов, И. В. Твердохлеб. — Днепропетровск : ЧМП «Экономика», 2011. — 268 с.
- Сенькевич О. А. Микроэлементный дисбаланс в формировании патологии маловесных новорожденных на Дальнем Востоке : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / О. А. Сенькевич. — Хабаровск, 2009. — 39 с.

#### ВЫРАЖЕННОСТЬ ГИПОКСИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА НОВОРОЖДЕННЫХ С ТРАНСПОЗИЦИЕЙ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТА ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ

А.М. Воробьева<sup>1</sup>, О.Н. Федевич<sup>1</sup>, А.С. Ступина<sup>2</sup>, И.Н. Емец<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», г. Киев, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботареа НАМН Украины», г. Киев, Украина

**Целью** работы было исследовать динамику гипоксических изменений миокарда новорожденных с транспозицией магистральных сосудов (ТМС) от рождения до проведения операции артериального переключення и установить влияние предложенной авторами максимально ранней радикальной коррекции ТМС на состояние миокарда и степень развития гипоксии.

**Материал и методы.** Семнадцать последовательных новорожденных с ТМС, прооперированных в разном возрасте, были разделены на две группы: I группа (n=8) с пренатальным диагнозом ТМС и операцией артериального переключення в первые часы жизни; II группа (n=9) с постнатальным диагнозом, баллонной атриосептостомией и отсроченной радикальной коррекцией (традиционный подход). Определены уровни фактора, индуцированного гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ) в периферической крови перед радикальной коррекцией, на 1-й, 3-й и 7-й дни после операции. Во время операции, до начала искусственного кровообращения, проведена биопсия миокарда правого предсердия для световой и электронной микроскопии.

**Результаты.** Группы пациентов были сопоставимы по диагнозу, весу, протоколу искусственного кровообращения и хирургической технике. Средний возраст на момент операции в первой группе составил  $3,8 \pm 1,1$  часа против  $183 \pm 46$  часов во II группе. Уровни HIF-1 $\alpha$  были повышены у пациен-

тов II группы со снижением на 7-е сутки после операции. Для миокарда пациентов II группы были характерны мышечные контрактуры, вакуолизация саркоплазматического ретикулума и дезэнергизованное состояние митохондрий, в отличие от I группы.

**Вывод.** Отсроченная радикальная коррекция ТМС в новорожденности сопровождается повышенным уровнем HIF-1 $\alpha$  и признаками гипоксического поражения миокарда.

**Ключевые слова:** транспозиция магистральных сосудов, гипоксические изменения миокарда, электронная микроскопия.

#### HYPOXIC ALTERATIONS OF MYOCARDIAL STRUCTURE IN NEONATES WITH TRANSPOSITION OF THE GREAT ARTERIES, ACCORDING TO TIMING OF ARTERIAL SWITCH OPERATION

G. Vorobiova<sup>1</sup>, O. Fedevych<sup>1</sup>, A. Stupina<sup>2</sup>, I. Yemets<sup>1</sup>

In the case of prenatal diagnoses of transposition of the great arteries (TGA), we propose to perform arterial switch operation (ASO) at the first hours of patient's life. Immunological and histological investigations of the myocardial hypoxia according to timing of ASO are presented in this paper.

**Material and Methods.** Seventeen consecutive newborns with TGA and different timing of surgery were allocated into two groups for investigation of hypoxia development: I group (n=8) with prenatally diagnoses and ASO at the first hours of life; II group (n=9) with postnatal diagnoses, balloon atrioseptostomy and delayed ASO (conventional approach). Levels of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) were measured in peripheral blood just before ASO, at the 1st, 3rd and 7th days postoperatively. During the surgical procedure, before cardiopulmonary bypass a biopsy from the right atrium was taken for light and electron microscopy.

**Results.** The groups were similar in diagnoses, birth weight, cardiopulmonary bypass protocol and surgery technique. The mean age at operation in the I group was 3.8 $\pm$ 1.1 hrs vs 183 $\pm$ 46 hrs in II group. Levels of HIF-1 $\alpha$  were elevated in patients of II group and decreased postoperatively. Muscular contractions, sarcoplasmic vacuolation were typical for myocardium of newborns of the second group as opposed to the first one.

**Conclusion.** Delayed ASO is associated with elevated levels of HIF-1 $\alpha$  and signs of hypoxic injury of myocardial structure in neonates with TGA before surgery.

**Key words:** transposition of the great arteries, hypoxic injury of myocardial structure, electron microscopy.

## НОВОСТИ

### Кесарево сечение и детская аллергия: обнаружена связь

С каждым годом все больше женщин из западных стран становятся матерями с помощью операций кесарева сечения. Нередко подобные операции выполняются «по желанию» рожениц без всяких на то показаний. Но такие роды повышают риск рождения ребенка-аллергика.

Западные акушеры и неонатологи начали бить тревогу по поводу резкого увеличения числа операций кесарева сечения еще около 10 лет назад. Стало обычным явлением, когда беременная женщина требует проведения такой операции исключительно по причине «удобства», чтобы рождение ребенка не помешало ее карьере на работе и другим планам. Врачи часто идут на поводу у таких рожениц, опасаясь судебных исков.

Однако, как сообщают американские исследователи из клиники Генри Форда в Детройте (Henry Ford Hospital, Detroit), у ребенка, появившегося на свет с помощью операции, очень велики шансы развития аллергии еще до достижения им возраста 2-х лет.

Авторы исследования наблюдали 1 258 младенцев, появившихся на свет в период с 2003 по 2007 год.

Малышей обследовали в возрасте 1-го месяца, 6 месяцев, 1 года и 2-х лет. Изучались также образцы крови из пуповины новорожденных, образцы стула и крови детей в период исследования, кровь их родителей, а также образцы грудного молока их матерей.

Дополнительно ученые также опрашивали матерей маленьких участников исследования об условиях жизни семьи.

Авторы утверждают, что уже к возрасту 2-х лет у детей, родившихся с помощью операции кесарева сечения, риск развития аллергии на наиболее распространенные в быту аллергены (пылевые клещи, шерсть домашних животных, пыльца растений) возрастал не менее чем в 5 раз по сравнению с детьми, появившимися на свет в естественных родах.

«Полученные нами результаты являются еще одним подтверждением того, что во время естественных родов микроорганизмы матери оказывают исключительно благоприятное воздействие на иммунную систему ребенка при прохождении им родовых путей», — комментирует руководитель этого исследования профессор Кристин Коул Джонсон (Christine Cole Johnson).

**Источник:** <http://medexpert.org.ua>