



Оригинальная статья

Гендерные особенности морфологических фенотипов миокарда ушка правого предсердия у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших открытую операцию на сердце

Лискова Ю.В.^{1,2} • Стадников А.А.¹ • Саликова С.П.²

Актуальность. На протяжении многих десятилетий у женщин во всех возрастных группах при кардиальных вмешательствах наблюдается высокий риск летальности и периоперационных осложнений, причина которых до настоящего времени полностью не ясна. Дооперационное прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений (ССО), основанное только на клинических и инструментальных критериях без учета половой принадлежности, также остается безуспешным. Существует мнение, что значимое влияние на состояние пациента после кардиохирургического лечения оказывают структурно-функциональные изменения миокарда, имеющиеся до операции. **Цель** – выявить морфологические и молекулярные предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов обоего пола с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) после кардиохирургических операций (КХО). **Материал и методы.** В исследование включены 87 пациентов обоего пола с ХСН, направленных на плановое кардиохирургическое лечение. До операции всем проводилось стандартное обследование и лечение ХСН и сопутствующей патологии. Миокард резецированного в ходе КХО ушка правого предсердия (УПП) изучен общегистологическими, иммуногистохимическими (ИГХ) (экспрессия caspase-3, bcl-2, MMP-2, TIMP-1, p38α, CD-34) и морфометрическими методами. У всех обследуемых на 10–14-е сутки

после КХО оценивали наличие ССО. Изучали взаимосвязь между развитием ССО и морфологическими изменениями в миокарде УПП до операции с учетом половой принадлежности. **Результаты.** В группе мужчин/женщин с неблагоприятным течением послеоперационного периода по сравнению с благоприятным в миокарде УПП определялось статистически значимое снижение диаметра кардиомиоцитов (КМЦ) – $13,26 \pm 3,14$ ($p < 0,01$) / $13,99 \pm 3,64$ ($p < 0,01$) мкм, объемной плотности (ОП) КМЦ – $55,4 \pm 9,45$ ($p < 0,01$) / $51,22 \pm 10,12$ ($p < 0,01$) об. %, трофического индекса – $0,24 \pm 0,1$ ($p < 0,01$) / $0,21 \pm 0,06$ ($p < 0,01$), при этом наблюдалось существенное увеличение ОП стромы – $44,91 \pm 9,23$ ($p < 0,01$) / $47,78 \pm 10,12$ ($p < 0,01$) об. % и индекса Керногана – $1,78 \pm 0,49$ ($p < 0,01$) / $1,43 \pm 0,64$ ($p = 0,143$). ИГХ анализ миокарда УПП показал, что в группе мужчин/женщин с неблагоприятным течением послеоперационного периода по сравнению с группами с благоприятным течением установлено увеличение количества caspase-3 (+) КМЦ – $3,9 \pm 0,46$ ($p < 0,01$) / $3,34 \pm 0,4$ ($p < 0,01$) %, увеличение активности +/+/+++ p38α – $3/30/69$ ($p < 0,01$) / $2/39/60$ ($p < 0,01$) %, экспрессии MMP-2 – $2/56/43$ ($p < 0,01$) / $0/68/31$ ($p < 0,01$) %, при этом отмечено снижение экспрессии TIMP-1 – $19/29/52$ ($p < 0,01$) / $8/24/67$ ($p < 0,01$) % и ОП CD-34 клеток стромы – $18,46 \pm 8,5$ ($p < 0,01$) / $27,54 \pm 5,88$ ($p < 0,01$) %.

Заключение. Установлена роль caspase-3, MMP-2, CD-34 в миокарде УПП как прогностических маркеров ССО в раннем послеоперационном периоде. Показаны половые различия в модуляции апоптотических путей и неэффективность антиапоптотических механизмов в миокарде УПП. На основе изучения реорганизации миокарда УПП сформирована интегральная прогностическая картина структурно-функциональных изменений миокарда, что делает возможным выделение особой когорты пациентов с исключительно высоким риском развития неблагоприятного течения послеоперационного периода КХО.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые осложнения, ремоделирование миокарда, половые особенности, иммуногистохимия, кардиохирургическая операция

Для цитирования: Лискова ЮВ, Стадников АА, Саликова СП. Гендерные особенности морфологических фенотипов миокарда ушка правого предсердия у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших открытую операцию на сердце. Альманах клинической медицины. 2018;46(4):355–66. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-355-366.

Поступила 03.04.2018;
принята к публикации 13.09.2018



Лискова Юлия

Владимировна – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней¹; докторант 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)²

✉ 460001, г. Оренбург, ул. Туркестанская, 53–27, Российская Федерация. Тел.: +7 (912) 846 86 46. E-mail: liskovaj@bk.ru

Стадников Александр

Абрамович – д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии¹

Саликова Светлана

Петровна – д-р мед. наук, доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)²

Результаты исследований последних лет показали, что пол играет значимую роль в ремоделировании миокарда – в ответ на негативные факторы (некроз, перегрузка давлением и/или объемом, старение) происходят молекулярные и клеточные изменения, влияющие на форму, размер и функцию сердечных полостей [1]. Считается, что процесс ремоделирования сердца более благоприятный у женщин независимо от возраста, чем у мужчин. У женщин чаще развиваются концентрический тип ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ФВ) [2]. Ряд исследователей это связывают с эффектами половых гормонов (эстрогенов и тестостерона), опосредованными через эстрогеновые (ER/ER β) и андрогенные рецепторы, которые обнаружены в кардиомиоцитах (КМЦ), фибробластах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках миокарда [3]. Пол признан важной детерминантой гипертрофии КМЦ и апоптоза [4, 5]. В клиническом исследовании D.L. Crabbe и соавт. [6] получены результаты, согласующиеся с данными экспериментальных работ и показавшие меньшую постинфарктную гипертрофию ЛЖ у женщин в сравнении с мужчинами. X.P. Zhang и соавт. [7] выявили четырехкратное увеличение индекса апоптоза в миокарде без увеличения регенераторного потенциала КМЦ (экспрессия Ki-67) у старых обезьян-самцов в отличие от самок. При анализе морфологических изменений перинфарктной области выявлены различия в модуляции апоптотических путей в зависимости от пола. Как показали G.G. Biondi-Zoccai и соавт. [8], у мужчин, умерших после инфаркта миокарда, скорость апоптоза в перинфарктной зоне была в 10 раз выше, чем у женщин, при этом регистрировалась высокая экспрессия Вах. В работе P. Lista и соавт. [9] установлено, что у женщин именно эстрогены предотвращают потерю миокардиальной массы, влияя на механизмы аутофагии, уменьшая сердечную атрофию.

Потеря объема сократительного миокарда играет критическую роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН). Согласно данным ряда исследователей, с возрастом у мужчин увеличивается размер КМЦ и значительно снижается их количество, тогда как у женщин число и размер КМЦ сохраняются [3, 10]. Данный факт связывают с теломеразной активностью в КМЦ, значительно различающейся у мужчин и женщин на протяжении всей жизни. Кроме того, существенное укорочение теломер происходит у пациентов с терминальной стадией

ХСН [11]. Теломеразная активность определяется в КМЦ молодых людей, уменьшаясь с возрастом у мужчин, но сохраняясь высокой у женщин [12]. Эти данные подчеркивают половые различия в жизнеспособности и репликации ДНК в КМЦ.

Многочисленные исследования свидетельствуют о значительных половых различиях в патофизиологических механизмах развития миокардиального фиброза [13–15]. В биоптатах миокарда пациентов, которым выполнялось протезирование аортального клапана, выявлена высокая экспрессия коллагена I, III типа и матриксной металлопротеиназы 2-го типа (ММП-2) у мужчин в отличие от женщин [15]. Высокая активность ММП-2 имеет определяющее значение в неблагоприятном ремоделировании миокарда [15, 16]. Показано, что эстрогены модулируют экспрессию ММП-2 через сигнальные пути митоген-активированных протеинкиназ (МАРК) [17]. Действуя через классические геномные механизмы, эстрогены влияют на поддержание баланса между активными/неактивными МАРК, участвующими в развитии гипертрофии миокарда, ишемии/реперфузионном повреждении сердца и апоптозе КМЦ [17]. Активация эстрогенов фосфатидилинозитол-3-киназы ингибирует в митохондриях образование активных форм кислорода, влияя на выживаемость КМЦ [18, 19].

Как известно, подавляющее большинство женщин с ХСН находятся в постменопаузе, когда наблюдается снижение в крови уровня циркулирующих эстрогенов. Вместе с тем есть данные, указывающие на локальную внутримышечную секрецию эстрогенов, не зависящую от циклического синтеза эстрогенов яичниками, функция которых угасает в постменопаузе [20]. J.L. Novotny и соавт. [21] в эксперименте на старых крысах-самках впервые показали, что активация негеномных механизмов через ER α оказывает кардиопротективное действие, значимо уменьшая в сердце ишемически-реперфузионное повреждение и гибель клеток путем некроза/апоптоза. Вероятно, у женщин в постменопаузе происходит активация негеномных механизмов ER α / β , что делает объяснимыми половые различия в ремоделировании миокарда. Помимо классического пути активации эстрогенов существует и лиганднезависимая активация (инсулином, некоторыми факторами роста и др.), что также приводит к реализации кардиопротективных эффектов эстрогенов [3].

Таким образом, многочисленные работы свидетельствуют о явных половых различиях, начиная от факторов риска и до уровня молекулярных

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж, Российская Федерация



регуляторных механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний и ХСН. Связаны ли особенности реорганизации миокарда только с эффектами половых гормонов или формируются под действием других механизмов, остается до конца не изученным. Однако несмотря на более благоприятное ремоделирование миокарда, женский пол входит в шкалу EuroScore II как один из факторов риска кардиохирургических операций (КХО) [22, 23]. Возможно, причина меньшей успешности КХО у женщин связана с особенностями функциональной морфологии миокарда, которая более объективно отражает выраженность патологических процессов в сердце, чем функциональный класс (ФК) стенокардии или ХСН, но остается малоизученной в гендерном аспекте. В связи с этим целью настоящего исследования стало выявление возможных морфологических и молекулярных предикторов сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов обоего пола в послеоперационном периоде после КХО.

Материал и методы

В протокол исследования включены 87 пациентов (43 мужчины и 44 женщины), госпитализированных в кардиохирургическое отделение ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница» (г. Оренбург) в период с сентября 2013 по октябрь 2014 г. для проведения плановой КХО (коронарное шунтирование или протезирование клапанных пороков). Критерием включения пациента в исследование было наличие признаков ХСН I–III ФК по NYHA. При определении диагноза ХСН использовали клинические критерии согласно Рекомендациям ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности [24]. Оценка ФК ХСН проводилась по NYHA, стадии – соответственно классификации Стражеско – Василенко [25]. Причинами ХСН у большинства пациентов были ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, приобретенные клапанные пороки сердца или их сочетание. Всем пациентам до КХО проводился физикальный осмотр, тест с шестиминутной ходьбой, оценка клинического состояния по соответствующей шкале в модификации В.Ю. Мареева, эхокардиографическое исследование в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах на аппарате Acuson 128X10 (Япония), стандартное лабораторно-инструментальное обследование.

Материал для морфологического исследования был получен из резецированного ушка

правого предсердия (УПП) – выполнялось на этапе подключения аппарата искусственного кровообращения. Материал изучали при помощи общегистологических, иммуногистохимических (ИГХ) (оценка экспрессии синтеза белков caspase-3, bcl-2, MMP-2, TIMP-1, p38α-митоген-активируемой протеинкиназы (p38α) и CD-34 с использованием моноклональных антител и набора реактивов Spring Bioscience и Sigma-Aldrich, США) и морфометрических методов. Морфометрия осуществлялась в соответствии со сложившимися принципами системного количественного анализа [26] с применением программы ImageJ 1.48v (США). Для определения объемной плотности (ОП) структур миокарда, в том числе ОП клеток, экспрессирующих маркер ангиогенеза CD-34, применялось наложение квадратной сетки (Pt=225) на микрофотографии гистологических срезов миокарда при стандартном увеличении в 400 раз. Экспрессию caspase-3, bcl-2 определяли как число окрашенных КМЦ, деленное на 100 клеток в случайно выбранных 20 полях зрения. Оценку локализации и интенсивности иммунной реакции MMP-2, TIMP-1 и p38α проводили полуколичественным методом +/-+++ в 20 случайно выбранных полях зрения (100%) под микровизором mVizo-101.

Все пациенты получали стандартную терапию основного и сопутствующих заболеваний согласно рекомендациям профессиональных сообществ [25, 26]. В зависимости от характера течения ХСН в госпитальный период после КХО (10–14-е сутки) были выделены две группы. В 1-ю группу вошел 61 пациент (34 мужчины и 27 женщин) без ССО. Вторую группу составили 26 пациентов (9 мужчин и 17 женщин) с ССО (рис. 1). К ССО относили: инфаркт миокарда, нарушение ритма и проводимости, острую сердечную недостаточность, летальный исход. Изучали взаимосвязи морфологических изменений в миокарде УПП с учетом пола и послеоперационных ССО. В исследование не включались пациенты с сопутствующими острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, иммунокомплексными заболеваниями и хроническими заболеваниями в стадии обострения.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (протокол № 106 от 17.09.2013).

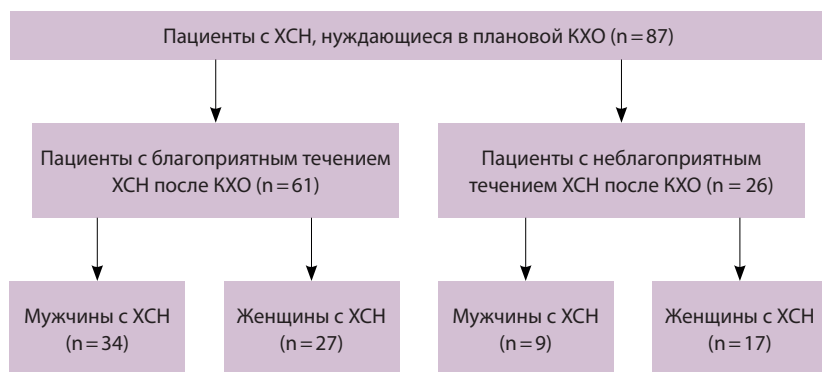


Рис. 1. Дизайн проспективного исследования; ХСН – хроническая сердечная недостаточность, КХО – кардиохирургическая операция

При статистической обработке полученных результатов проверка нормальности распределения данных проводилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых $(n) > 50$) или критерия Шапиро – Уилка (при $n < 50$). Количественные признаки представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). Для оценки статистической значимости различий между опытными и контрольными группами в случае нормального распределения количественных данных использовали t-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей, в других случаях – непараметрический U-критерий Манна – Уитни. В случае альтернативных признаков определяли долю объектов в выборке, обладающих этим признаком. Доли различных выборок сравнивали друг с другом посредством критерия хи-квадрат Пирсона

с поправкой на непрерывность Йейтса. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты

При анализе клиничко-анамнестических показателей пациентов, участвующих в исследовании, установлено, что женщины были старше мужчин – $61,27 \pm 8,1$ против $57,18 \pm 7,58$ года ($p < 0,05$), реже имели в анамнезе инфаркт миокарда, чаще – приобретенные клапанные пороки сердца и более тяжелое течение ХСН, что подробно представлено в нашей предыдущей публикации [27]. У всех обследованных наблюдались нарушения геометрической адаптации сердца с преобладанием эксцентрического типа ремоделирования ЛЖ в группе мужчин и I-го типа диастолической дисфункции у обоого пола. Необходимо отметить, что 81% пациентов, включенных в исследование, имели сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ФВ $> 50\%$) и 19% – среднюю фракцию выброса (ФВ = 40–49%).

За время нахождения в стационаре в послеоперационном периоде (10–14 дней) частота развития ССО у мужчин составила 20,9%, у женщин – 38,6% (у 9 мужчин и 17 женщин соответственно). Варианты ССО отражены в табл. 1.

Совокупность гистологических изменений миокарда, их анализ и обобщение свидетельствовали о существенных структурных изменениях сердечной мышцы у пациентов, подвергнутых КХО. Следует отметить, что в большинстве случаев были выявлены следующие морфологические изменения миокарда УПП: мелкие очаги некробиоза, конденсация гетерохроматина ядер КМЦ и сегрегация их ядрышек, глубокие инвагинации кардиолеоммы сердечных миоцитов, дисконкомплексация миофибрилл и их фрагментация, локальные пересокращения сердечных мышечных волокон, формирование локальных очагов интерстициального фиброза на месте разрушенных КМЦ (рис. 2).

Вместе с тем характер и выраженность структурно-функциональных изменений в миокарде имели отличительные половые особенности. Так, в миокарде женщин наблюдался более выраженный гетероморфизм КМЦ с изменением размеров как диаметра, так и их ядер, часть из них характеризовалась повышенной оксифильностью (эозинофильностью). Встречались участки гипертрофированных КМЦ, представленные одно- и двуядерными клетками (рис. 2 А–В). Наличие крупных (диаметром 14,9–16,7 мкм) ядер указывает на их полиплоидизацию, что может

Таблица 1. Варианты сердечно-сосудистых осложнений, зафиксированные у пациентов в послеоперационном периоде, абс. (%)

Осложнение	Мужчины (n=43)	Женщины (n=44)	Всего (n=87)
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	7 (16,3)	13 (29,6)	20 (23)
Пароксизм фибрилляции желудочков	0	1 (2,3)	1 (1,2)
Развитие полной атриовентрикулярной блокады, потребовавшее установку электрокардиостимулятора	1 (2,3)	1 (2,3)	2 (2,3)
Инфаркт миокарда	0	1 (2,3)	1 (1,2)
Тампонада сердца	1 (2,3)	1 (2,3)	2 (2,3)
Летальный исход	1 (2,3)	0	1 (1,2)
Всего пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями	9 (20,9)	17 (38,6)	26 (29,9)

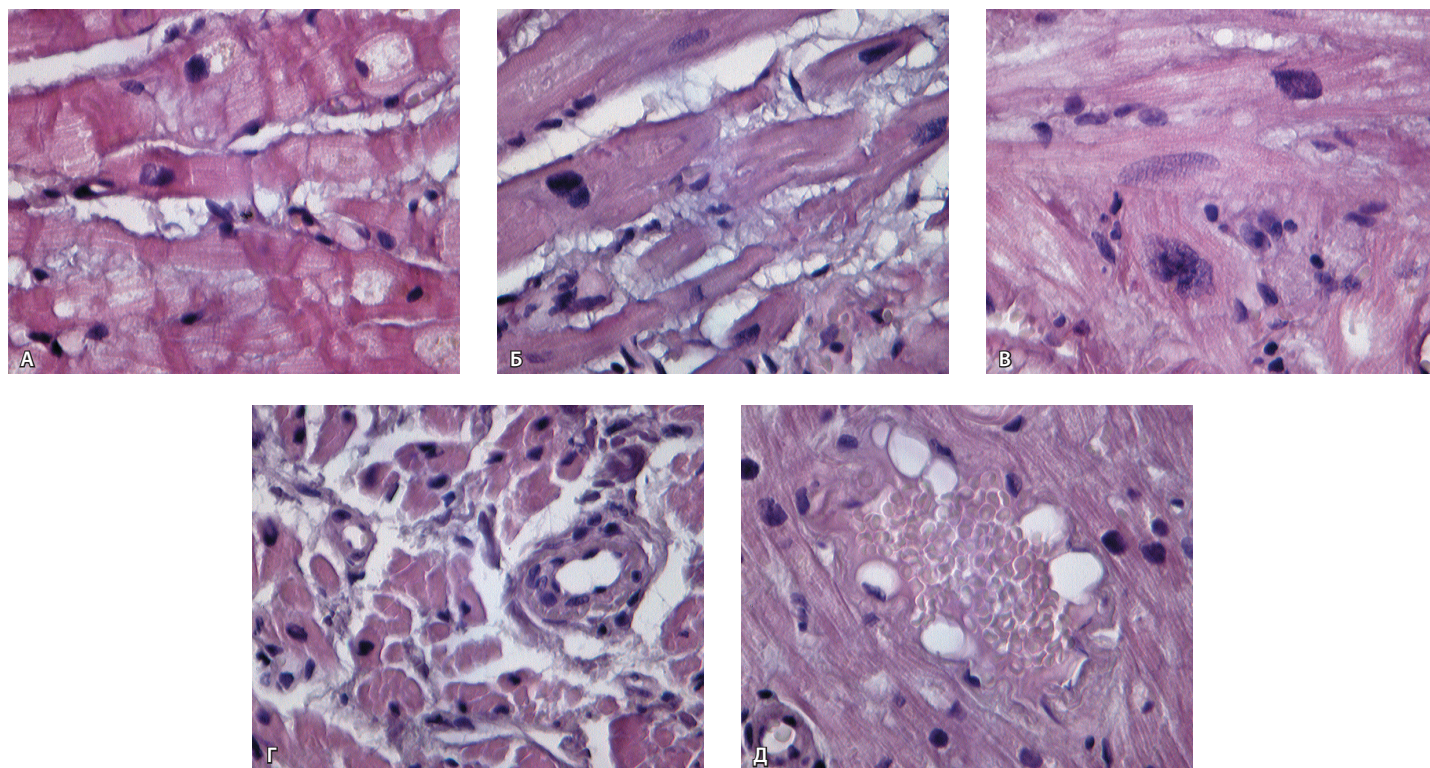


Рис. 2. Фрагмент миокарда ушка правого предсердия: **А** – полосы пересокращения кардиомиоцитов (КМЦ) располагаются преимущественно около вставочных дисков; **Б** – двуядерный гипертрофированный КМЦ, отек стромы миокарда; **В** – гипертрофированные дву- и одноядерные КМЦ; **Г** – артериола с признаками гипертрофии (утолщенная стенка средней оболочки); **Д** – сладж-синдром в синусоиде. Окраска гематоксилином Майера и эозином; $\times 400$

трактоваться как способ реализации компенсаторных возможностей миокарда. Двуядерные КМЦ чаще встречались у мужчин, ядра нередко имели разный диаметр, признаки гипертрофии цитоплазмы, что говорит об активации адаптивных процессов в КМЦ.

Стромальный компонент миокарда у пациентов обоего пола характеризовался участками отека различной степени выраженности, нередко встречающейся воспалительной инфильтрацией, представленной лейкоцитами, макрофагами и диапедезом эритроцитов вокруг сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) (рис. 2 Б, Г, Д). Вероятно, в условиях ишемии и гипоксии, когда происходит гибель клеток миокарда, в эти зоны привлекаются клетки, организующие «поле» воспаления. Наблюдались участки мелкоочагового и крупноочагового кардиосклероза. Необходимо отметить, что в миокарде женщин сосуды имели меньший диаметр, большую толщину средней оболочки, чаще наблюдались спазмированные кровеносные сосуды (рис. 2 Г). Сосуды Вьессена – Тебезия также имели меньший диаметр у женщин, чаще встречались узкие щелевидные синусоиды и очень редко регистрировались подобные

сосуды с расширенным просветом. Синусоидные сосуды у мужчин имели больший диаметр, чаще были расширены. В них нередко отмечался сладж эритроцитов (рис. 2 Д). Поскольку сосуды Вьессена – Тебезия являются анастомозами между большим и малым кругами кровообращения, их расширение, вероятно, свидетельствует о перегрузке и застое крови.

Встречались обширные зоны миокарда, характеризующиеся КМЦ с вакуолизацией цитоплазмы. Как известно, вакуолярная дистрофия в миокарде чаще носит гидропический или жировой характер и свидетельствует о выраженной гипоксии ткани миокарда. Вакуолярная дистрофия и появление адипоцитов в интерстиции миокарда встречались реже у женщин, чем у мужчин. Однако у женщин чаще отмечались участки гиалиноза соединительнотканых волокон, что указывает на выраженную дезорганизацию внеклеточного матрикса миокарда и повышенную проницаемость сосудов МЦР.

Сравнительный анализ данных морфометрии миокарда и ИГХ показателей УПП установил значимые различия в группах в зависимости от пола и характера течения послеоперационного

Таблица 2. Иммуногистохимический анализ миокарда ушка правого предсердия у пациентов в зависимости от пола и сердечно-сосудистых осложнений после кардиохирургической операции

Показатель	Мужчины		Женщины		p (тест Стьюдента)	
	A (n = 34)	Б (n = 9)	A (n = 27)	Б (n = 17)	1–3	2–4
	1	2	3	4		
caspase-3, %	1,65 ± 0,37	3,9 ± 0,46*	0,98 ± 0,22	3,34 ± 0,4 [†]	0,000524	0,000152
bcl-2, %	0,28 ± 0,13	0,33 ± 0,15	1,26 ± 0,29	0,72 ± 0,25 [†]	0,000005	0,000036
MMP-2, %	+/+/+/+ (58/43/00)	+/+/+/+ (2/56/43) [†]	+/+/+/+ (47/52/00)	+/+/+/+ (00/68/31) [†]	0,000043	0,000005
TIMP-1, %	+/+/+/+/ (00/10/89)	+/+/+/+/ (19/29/52) [†]	+/+/+/+/ (00/5/93)	+/+/+/+/ (8/24/67) [†]	0,679875	0,001336
p38α, %	+/+/+/+ (2/66/32)	+/+/+/+ (3/30/69) [†]	+/+/+/+ (18/50/31)	+/+/+/+ (2/39/60) [†]	0,333184	0,000001
CD-34, об. %	41,04 ± 7,09	21,46 ± 8,5 [†]	42,69 ± 7,5	27,54 ± 5,88 [†]	0,164276	0,000481

A – благоприятное течение госпитального периода; Б – неблагоприятное течение госпитального периода

Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± σ). Оценку локализации и интенсивности иммунной реакции MMP-2, TIMP-1 и p38α проводили полуколичественным методом +/+/+ в 20 случайно выбранных полях зрения (100%)

* Статистически значимые различия между группами 1 и 2 (p < 0,05)

[†] Статистически значимые различия между группами 3 и 4 (p < 0,05)

периода. В миокарде УПП мужчин с ССО наблюдались меньшие значения ОП КМЦ, паренхиматозно-стромального отношения (ПСО), ОП капилляров. При этом отмечались значимо большая ОП стромы (p < 0,01) и индекс Керногана (отношение толщины сосудистой стенки артериол к радиусу их просвета) (p < 0,01) по сравнению с мужчинами из подгруппы с благоприятным течением послеоперационного периода (рис. 3). При ИГХ-анализе выявлено, что в подгруппе мужчин с ССО в послеоперационном периоде встречалось существенно большее количество КМЦ, экспрессирующих caspase-3 (p < 0,01), и незначимое увеличение bcl-2, регистрировались более высокая активность MMP-2 (p < 0,01), p38α (p < 0,01) и более низкая – TIMP-1 (p < 0,01). В подгруппе мужчин с ССО наблюдалась также более низкая ОП клеток, экспрессирующих CD-34 (p < 0,01), по сравнению с мужчинами без ССО в послеоперационном периоде (табл. 2).

При сравнении данных морфометрии и ИГХ-показателей у женщин в группах с благоприятным и неблагоприятным течением послеоперационного периода выявлялась несколько иная морфологическая картина (рис. 4). В миокарде УПП женщин с ССО по сравнению с женщинами подгруппы с благоприятным течением послеоперационного периода отмечены меньшие значения ОП КМЦ и ПСО (p < 0,01 в обоих случаях), но статистически значимого изменения ОП капилляров выявлено не было (см. рис. 4). При

ИГХ-анализе выявлено, что в подгруппе женщин с ССО в послеоперационном периоде встречалось существенно большее количество КМЦ, экспрессирующих caspase-3 (p < 0,01), и уменьшение КМЦ, экспрессирующих bcl-2. Регистрировалась более высокая активность MMP-2 (p < 0,01), p38α (p < 0,01) и более низкая – TIMP-1 (p < 0,01) (см. табл. 2). В подгруппе женщин с ССО наблюдалась также более низкая ОП клеток, экспрессирующих CD-34 (p < 0,01), по сравнению с женщинами без ССО в послеоперационном периоде.

При сравнении групп мужчины/женщины по обследованным параметрам нам удалось выявить следующие особенности в группе с благоприятным течением послеоперационного стационарного периода. У мужчин были менее выражены процессы кардиофиброза в миокарде УПП, что проявилось более высоким ПСО по сравнению с женщинами: 2,55 ± 1,13 и 2,03 ± 0,83 соответственно (p < 0,01). В то же время ОП капилляров в группе женщин была выше и составила 19,48 ± 5,08 против 16,55 ± 5,59 в группе мужчин (p < 0,01). Анализ ИГХ-маркеров в этих группах показал, что у мужчин был более высокий уровень активации апоптоза, что проявлялось повышенным уровнем экспрессии caspase-3 (1,65 ± 0,37) и низким уровнем экспрессии bcl-2 (0,28 ± 0,13), тогда как у женщин с благоприятным течением послеоперационного периода апоптотическая активность была низкой: показатель caspase-3 был 0,98 ± 0,22, bcl-2 – 1,26 ± 0,29.

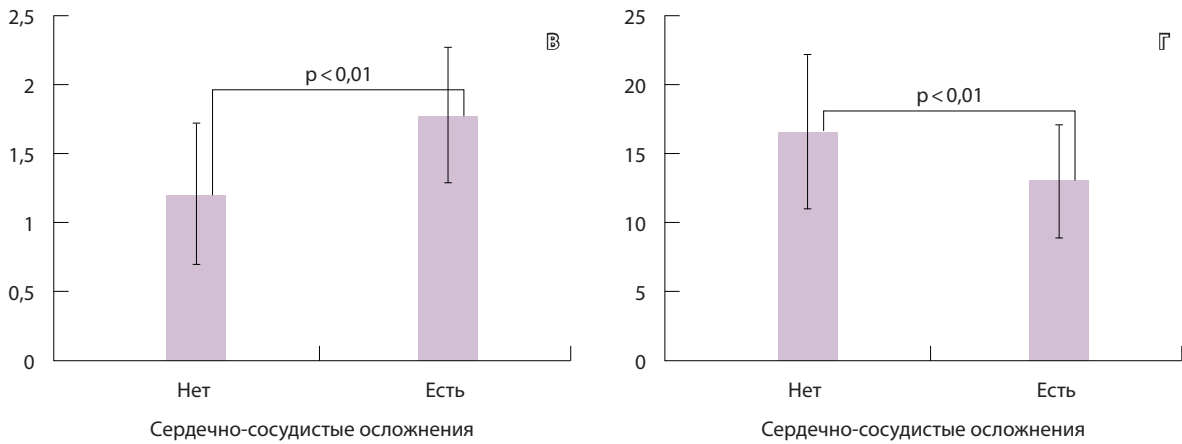
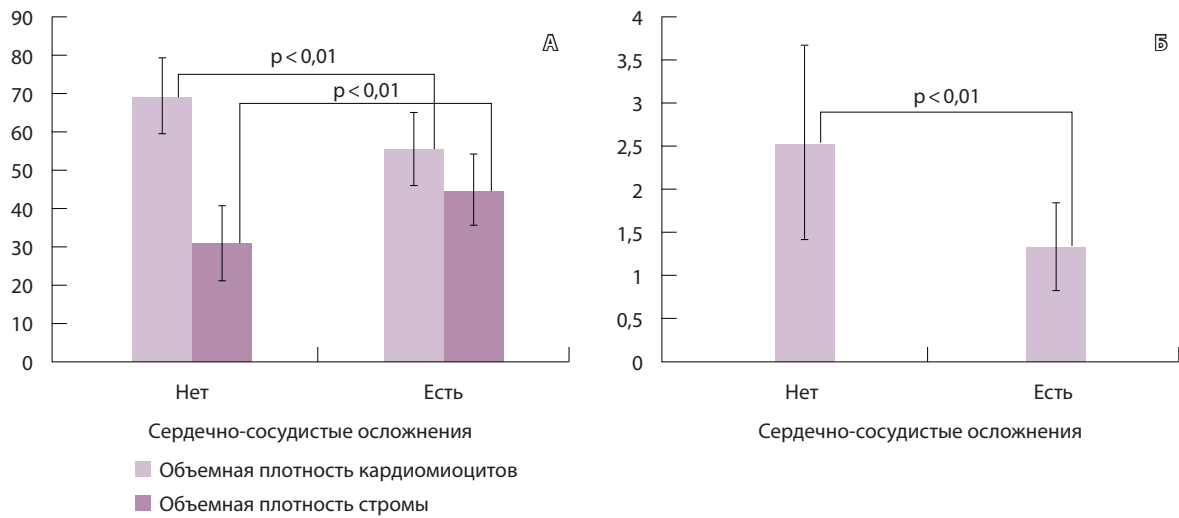


Рис. 3. Морфометрические различия у мужчин в зависимости от течения послеоперационного периода: **А** – объемная плотность кардиомиоцитов и стромы (об. %); **Б** – паренхиматозно-стромальное отношение; **В** – индекс Керногана; **Г** – объемная плотность капилляров (об. %)

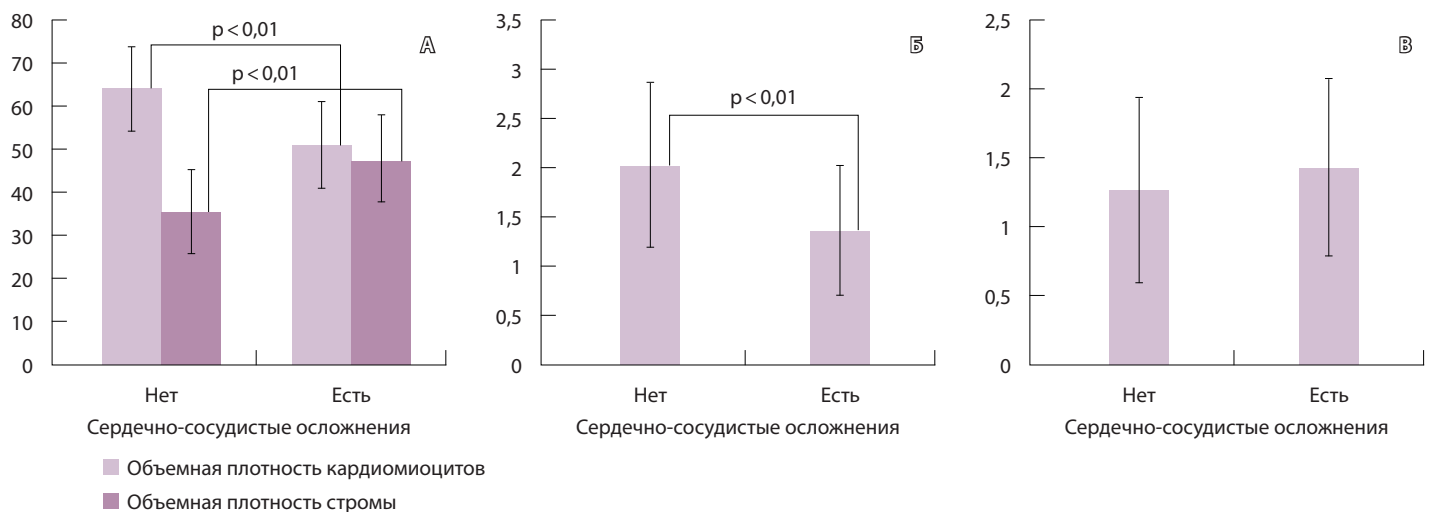


Рис. 4. Морфометрические различия у женщин в зависимости от течения послеоперационного периода: **А** – объемная плотность кардиомиоцитов и стромы (об. %); **Б** – паренхиматозно-стромальное отношение; **В** – индекс Керногана

При сравнении разделенных по полу групп с ССО в послеоперационном периоде были установлены различия в ОП капилляров: у мужчин показатель был ниже, чем у женщин, $-13,03 \pm 4,11$ против $15,98 \pm 3,66$ ($p < 0,01$). Кроме того, в группе мужчин выявлены признаки более значимой микроциркуляторной дисфункции, которые характеризовались более высоким индексом Керногана: $1,78 \pm 0,49$ против $1,43 \pm 0,64$ ($p < 0,01$). ИГХ-анализ миокарда УПП в группах с ССО показал более значимую активацию апоптоза в виде высокого уровня экспрессии caspase-3 и низкого – bcl-2. У женщин наблюдалось аналогичное изменение в уровнях маркеров, характеризующих апоптоз, однако изменения были менее выраженными, чем у мужчин. В группе мужчин с ССО был отмечен более высокий уровень MMP-2, p38α и более низкий уровень TIMP-1 и ОП CD-34, чем у женщин (см. табл. 2).

Обсуждение

Несмотря на анатомическую и функциональную отдаленность УПП от ЛЖ, по мнению ряда авторов, структурно-функциональные изменения миокарда УПП отражают морфологические изменения в миокарде ЛЖ и могут быть предикторами неблагоприятного течения ХСН и исходов после КХО [28, 29]. При этом работы, характеризующие особенности морфогенеза ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и с учетом половой принадлежности на тканевом и клеточном уровне, практически не встречаются как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Изучение объединенных данных инструментальных и морфологических исследований у пациентов с ХСН без учета пола и ФВ ЛЖ, вероятно, стало одной из причин неудач в поиске клинических и молекулярных маркеров прогнозирования риска развития ССО после КХО.

В настоящем исследовании показано наличие явной гендерной составляющей в клеточной и молекулярной адаптации миокарда при ХСН. КМЦ и интерстициальные клетки считаются основными участниками структурной перестройки миокарда при патологии сердца [30]. В ряде работ указывается, что одним из наиболее информативных морфометрических параметров является диаметр КМЦ [24, 30]. По нашим данным, в норме он находился в пределах 10–13 мкм в миокарде УПП, значительно увеличиваясь при гипертрофии миокарда и снижаясь при его атрофии. Увеличение массы миокарда ЛЖ у пациентов с ХСН сопровождалось статистически значимым увеличением диаметра КМЦ и их ядер. У женщин с ССО в послеоперационном периоде отмечался больший диаметр КМЦ и их ядер, чем в группе мужчин. Необходимо

отметить статистически значимую большую ОП КМЦ у мужчин по сравнению с группой женщин с благоприятным течением послеоперационного периода. Известно, что гипертрофия КМЦ – компенсаторный ответ на их гибель и увеличивающийся миокардиальный стресс, позволяющий поддерживать систолическую функцию сердца [1]. Данный факт подтверждает существенное увеличение количества КМЦ, экспрессирующих проапоптотический маркер caspase-3 и p38α у пациентов с ССО. ОП КМЦ у пациентов с неблагоприятным течением заболевания по сравнению с благоприятным сопровождалась возрастанием количества КМЦ с признаками апоптоза и экспрессии p38α. При этом у мужчин с неблагоприятным течением наблюдалось более существенное возрастание caspase-3+ КМЦ по сравнению с подгруппами с благоприятным течением и с женщинами независимо от характера течения послеоперационного периода. У женщин в миокарде индекс апоптоза КМЦ во всех подгруппах был значимо ниже, экспрессия p38α значимо ниже в группе с неблагоприятным течением, а уровень bcl-2 выше, чем в группе мужчин. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [8, 13, 17] и демонстрируют половые особенности модуляции апоптотических и редокс-чувствительных сигнальных путей в миокарде при ХСН.

Уменьшение ОП КМЦ, увеличение количества атрофированных, каспазопозитивных миоцитов сопровождалось увеличением степени фиброза, что отражает протекающие компенсаторно-приспособительные процессы в миокарде. Данные изменения в миокарде при ХСН характеризовались активацией MMP-2 и TIMP-1. Матриксные металлопротеиназы и их эндогенные тканевые ингибиторы играют важную роль в контроле ремоделирования внеклеточного матрикса [31]. Желатиназа MMP-2 расщепляет эластин, интерстициальный коллаген I, II, III и IV типа и ряд других молекул экстрацеллюлярного матрикса. Активная форма внутриклеточной MMP-2, обнаруженная в КМЦ, расщепляет тропонин I, легкую цепь миозина и поли(АДФ-рибозу)-полимеразу, приводя к сердечной дисфункции [16]. Как показано в экспериментальных и клинических исследованиях, первоначальное ингибирование активности MMP приводит к развитию гипертрофии миокарда ЛЖ. Однако с течением времени высокая активность MMP обуславливает расширение полостей сердца и прогрессирование ХСН [31]. В настоящем исследовании в группе мужчин с неблагоприятным течением послеоперационного периода активность MMP-2 была существенно



выше, а TIMP-1 – ниже, чем в группе женщин, что отражает половые особенности дисбаланса MMP-2/TIMP-1 в миокарде.

Параллельно в миокарде при ХСН наблюдались существенные изменения и в сосудах МЦР, что согласуется с результатами других исследователей [28–30]. У пациентов с ССО выявлено значимое снижение ОП капилляров, ОП CD-34 клеток стромы, трофического индекса и увеличение индекса Керногана. У этих пациентов определялись явные нарушения структурной и пространственной организации МЦР. Рисунок сосудов становился прерывистым и хаотичным, встречались участки миокарда с практически отсутствующими CD-34-позитивными клетками стромы. При этом наблюдались области миокарда с высокой ОП CD-34 клеток, что, вероятно, говорит о компенсаторной активации ангиогенеза. Высокий индекс Керногана в группе пациентов с неблагоприятным течением после КХО свидетельствует о выраженном нарушении пропускной способности сосудов МЦР. А уменьшение ОП CD-34⁺ клеток и трофического индекса указывает на нарушение взаимосвязи КМЦ и обменного звена МЦР, что, несомненно, существенно ухудшает трофику паренхимы миокарда, способствуя неблагоприятному ремоделированию.

В нашем исследовании основную долю осложнений – 74% – составили пароксизмальные нарушения ритма в виде пароксизмальной мерцательной аритмии. При этом данное осложнение почти вдвое чаще встречалось у женщин, чем у мужчин, как и общее количество ССО (см. табл. 1). Таким образом, мы можем заключить, что женщины более предрасположены к развитию ССО в послеоперационном периоде после КХО. При этом изменения, выявленные в миокарде УПП у мужчин, отражают, как уже было сказано, более выраженные, чем у женщин, процессы ремоделирования миокарда. Предположительно, выявленные нами изменения могут иметь значение в оценке

не только раннего послеоперационного периода в отношении развития ССО, но и долгосрочного прогноза пациентов, перенесших КХО.

Очевидно, представленное нами исследование имеет ряд ограничений. Так, группа женщин была старше группы мужчин. Период наблюдения выбран небольшой и ограничивался временем пребывания пациентов в стационаре. Учитывая все это, мы планируем продолжить наблюдение за пациентами и провести анализ отдаленных результатов и частоты ССО, а также их взаимосвязи с исходной морфофункциональной картиной миокарда УПП.

Заключение

Результаты нашего исследования позволяют выделить ключевые изменения в миокарде УПП у пациентов, перенесших открытую операцию на сердце, которые могут быть использованы как предикторы ССО. К этим маркерам можно отнести выраженность кардиофиброза, ОП капилляров, микроциркуляторную дисфункцию, активацию апоптоза и ремоделирования. Предложенные нами маркеры могут быть использованы для создания более точных и прогностически значимых профилей риска осложнений после КХО с учетом пола пациента.

Несмотря на установленные по данным морфометрии миокарда и ИГХ-исследования маркеры и существенный вклад гендерных различий в ремоделирование миокарда, невозможно, опираясь только на полученные результаты, объяснить все существующие половые различия в молекулярных патогенетических механизмах развития ХСН. Накопление новых фактов, лежащих в основе патогенеза заболевания с учетом гендерных различий, изучение влияния половых гормонов и активности X и Y-генов на течение и прогрессирование ХСН представляются актуальными вопросами кардиологии, требующими дальнейших исследований. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с данной статьей.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 11-04-97000 p_поволжье_a).

Литература

- Schirone L, Forte M, Palmerio S, Yee D, Nocella C, Angelini F, Pagano F, Schiavon S, Bordin A, Carrizzo A, Vecchione C, Valenti V, Chimenti I, De Falco E, Sciarretta S, Frati G. A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3920195. doi: 10.1155/2017/3920195.
- Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):591–602. doi: 10.1038/nrcardio.2017.65.
- Fazal L, Azibani F, Vodovar N, Cohen Solal A, Delcayre C, Samuel JL. Effects of biological sex on the pathophysiology of the heart. *Br J Pharmacol*. 2014;171(3):555–66. doi: 10.1111/bph.12279.
- Seeland U, Regitz-Zagrosek V. Genes and hormones: sex differences in myocardial hypertrophy. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2013;8(Suppl 1):6–13. doi: 10.1007/s11789-013-0056-z.
- Patrizio M, Marano G. Gender differences in cardiac hypertrophic remodeling. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):223–9. doi: 10.4415/ANN_16_02_14.
- Crabbe DL, Dipla K, Ambati S, Zafeiridis A, Gaughan JP, Houser SR, Margulies KB. Gender differences in post-infarction hypertrophy in end-stage failing hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2):300–6. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02710-9.



7. Zhang XP, Vatner SF, Shen YT, Rossi F, Tian Y, Peppas A, Resuello RR, Natividad FF, Vatner DE. Increased apoptosis and myocyte enlargement with decreased cardiac mass; distinctive features of the aging male, but not female, monkey heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;43(4):487–91. doi: 10.1016/j.yjmcc.2007.07.048.
8. Biondi-Zoccai GG, Baldi A, Biasucci LM, Abbate A. Female gender, myocardial remodeling and cardiac failure: are women protected from increased myocardiocyte apoptosis? *Ital Heart J.* 2004;5(7):498–504.
9. Lista P, Straface E, Brunelleschi S, Franconi F, Malorni W. On the role of autophagy in human diseases: a gender perspective. *J Cell Mol Med.* 2011;15(7):1443–57. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01293.x.
10. Regitz-Zagrosek V, Seeland U. Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure. *Wien Med Wochenschr.* 2011;161(5–6):109–16. doi: 10.1007/s10354-011-0892-8.
11. Yeh JK, Wang CY. Telomeres and telomerase in cardiovascular diseases. *Genes (Basel).* 2016;7(9). pii: E58. doi: 10.3390/genes7090058.
12. Wong LS, van der Harst P, de Boer RA, Huzen J, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Aging, telomeres and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010;15(5):479–86. doi: 10.1007/s10741-010-9173-7.
13. Piro M, Della Bona R, Abbate A, Biasucci LM, Crea F. Sex-related differences in myocardial remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(11):1057–65. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.065.
14. Chen YZ, Qiao SB, Hu FH, Yuan JS, Yang WX, Cui JG, Zhang Y, Zhang CL. Left ventricular remodeling and fibrosis: Sex differences and relationship with diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Radiol.* 2015;84(8):1487–92. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.04.026.
15. Zhao Z, Wang H, Jessup JA, Lindsey SH, Chappell MC, Groban L. Role of estrogen in diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306(5):H628–40. doi: 10.1152/ajpheart.00859.2013.
16. Kandasamy AD, Chow AK, Ali MA, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 and myocardial oxidative stress injury: beyond the matrix. *Cardiovasc Res.* 2010;85(3):413–23. doi: 10.1093/cvr/cvp268.
17. Nishida K, Yamaguchi O, Hirotani S, Hikoso S, Higuchi Y, Watanabe T, Takeda T, Osuka S, Morita T, Kondoh G, Uno Y, Kashiwase K, Taniike M, Nakai A, Matsumura Y, Miyazaki J, Sudo T, Hongo K, Kusakari Y, Kurihara S, Chien KR, Takeda J, Hori M, Otsu K. p38alpha mitogen-activated protein kinase plays a critical role in cardiomyocyte survival but not in cardiac hypertrophic growth in response to pressure overload. *Mol Cell Biol.* 2004;24(24):10611–20. doi: 10.1128/MCB.24.24.10611-10620.2004.
18. Murphy E, Steenbergen C. Estrogen regulation of protein expression and signaling pathways in the heart. *Biol Sex Differ.* 2014;5(1):6. doi: 10.1186/2042-6410-5-6.
19. Wang M, Wang Y, Weil B, Abarbanell A, Herrmann J, Tan J, Kelly M, Meldrum DR. Estrogen receptor beta mediates increased activation of PI3K/Akt signaling and improved myocardial function in female hearts following acute ischemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296(4):R972–8. doi: 10.1152/ajp-regu.00045.2009.
20. Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends Mol Med.* 2013;19(3):197–209. doi: 10.1016/j.molmed.2012.12.007.
21. Novotny JL, Simpson AM, Tomicek NJ, Lancaster TS, Korzick DH. Rapid estrogen receptor-alpha activation improves ischemic tolerance in aged female rats through a novel protein kinase C epsilon-dependent mechanism. *Endocrinology.* 2009;150(2):889–96. doi: 10.1210/en.2008-0708.
22. Mikhail GW. Coronary revascularisation in women. *Heart.* 2006;92 Suppl 3:i19–23. doi: 10.1136/hrt.2005.070359.
23. Heer T, Hochadel M, Schmidt K, Mehilli J, Zahn R, Kuck KH, Hamm C, Böhm M, Ertl G, Hoffmeister HM, Sack S, Senges J, Massberg S, Gitt AK, Zeymer U. Sex differences in percutaneous coronary intervention-insights from the coronary angiography and pci registry of the German Society of Cardiology. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(3). pii: e004972. doi: 10.1161/JAHA.116.004972.
24. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(1):7–81. doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
25. Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Коротеев АВ, Мареев ЮВ, Овчинников АГ, Беленков ЮН, Васюк ЮА, Галявич АС, Гарганеева АА, Гиляревский СР, Глезер МГ, Козиолова НА, Коц ЯИ, Лопатин ЮМ, Мартынов АИ, Моисеев ВС, Ревившвили АШ, Ситникова МЮ, Скибицкий ВВ, Соколов ЕИ, Сторожаков ГИ, Фомин ИВ, Чесникова АИ, Шляхто ЕВ. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2013;14(7):379–472. doi: 10.18087/rhfj.2013.7.1860.
26. Авдандилов ГГ. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии. М.: Медицина; 1984. 285 с.
27. Лискова ЮВ, Стадников АА, Саликова СП. Роль гендерных особенностей в ремоделировании миокарда, развитии сердечно-сосудистых осложнений и эффективности фармакотерапии у пациентов с сердечной недостаточностью, подвергшихся кардиохирургическим операциям. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(11):77–85. doi: 10.15829/1560-4071-2017-11-77-85.
28. Саликова СП, Стадников АА, Семагин АП. Морфологические аспекты ремоделирования сердца при хронической сердечной недостаточности. *Морфология.* 2002;122(5):60–2.
29. Казаков ВА. Морфологические аспекты послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией. *Артериальная гипертензия.* 2009;15(3):376–83.
30. Непомнящих ЛМ, Лушникова ЕЛ, Семёнов ДЕ. Регенераторно-пластическая недостаточность сердца: морфологические основы и молекулярные механизмы. М.: Изд-во РАМН; 2003. 225 с.
31. Осипова ОА, Нагибина АИ, Комисов АА, Петрова ГД, Шеховцова ЛВ, Власенко МА, Власенко ОА. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2016;17(5):357–64. doi: 10.18087/rhfj.2016.5.2137.

References

1. Schirone L, Forte M, Palmerio S, Yee D, Nocella C, Angelini F, Pagano F, Schiavon S, Bordin A, Carrizzo A, Vecchione C, Valenti V, Chimenti I, De Falco E, Sciarretta S, Frati G. A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3920195. doi: 10.1155/2017/3920195.
2. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(10):591–602. doi: 10.1038/nrcardio.2017.65.



3. Fazal L, Azibani F, Vodovar N, Cohen Solal A, Delcayre C, Samuel JL. Effects of biological sex on the pathophysiology of the heart. *Br J Pharmacol*. 2014;171(3):555–66. doi: 10.1111/bph.12279.
4. Seeland U, Regitz-Zagrosek V. Genes and hormones: sex differences in myocardial hypertrophy. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2013;8(Suppl 1):6–13. doi: 10.1007/s11789-013-0056-z.
5. Patrizio M, Marano G. Gender differences in cardiac hypertrophic remodeling. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):223–9. doi: 10.4415/ANN_16_02_14.
6. Crabbe DL, Dipla K, Ambati S, Zafeiridis A, Gaughan JP, Houser SR, Margulies KB. Gender differences in post-infarction hypertrophy in end-stage failing hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2):300–6. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02710-9.
7. Zhang XP, Vatner SF, Shen YT, Rossi F, Tian Y, Peppas A, Resuello RR, Natividad FF, Vatner DE. Increased apoptosis and myocyte enlargement with decreased cardiac mass; distinctive features of the aging male, but not female, monkey heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;43(4):487–91. doi: 10.1016/j.yjmcc.2007.07.048.
8. Biondi-Zoccai GG, Baldi A, Biasucci LM, Abbate A. Female gender, myocardial remodeling and cardiac failure: are women protected from increased myocardiocyte apoptosis? *Ital Heart J*. 2004;5(7):498–504.
9. Lista P, Straface E, Brunelleschi S, Franconi F, Malorni W. On the role of autophagy in human diseases: a gender perspective. *J Cell Mol Med*. 2011;15(7):1443–57. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01293.x.
10. Regitz-Zagrosek V, Seeland U. Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure. *Wien Med Wochenschr*. 2011;161(5–6):109–16. doi: 10.1007/s10354-011-0892-8.
11. Yeh JK, Wang CY. Telomeres and telomerase in cardiovascular diseases. *Genes (Basel)*. 2016;7(9). pii: E58. doi: 10.3390/genes7090058.
12. Wong LS, van der Harst P, de Boer RA, Huzen J, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Aging, telomeres and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2010;15(5):479–86. doi: 10.1007/s10741-010-9173-7.
13. Piro M, Della Bona R, Abbate A, Biasucci LM, Crea F. Sex-related differences in myocardial remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1057–65. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.065.
14. Chen YZ, Qiao SB, Hu FH, Yuan JS, Yang WX, Cui JG, Zhang Y, Zhang CL. Left ventricular remodeling and fibrosis: Sex differences and relationship with diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Radiol*. 2015;84(8):1487–92. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.04.026.
15. Zhao Z, Wang H, Jessup JA, Lindsey SH, Chappell MC, Groban L. Role of estrogen in diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(5):H628–40. doi: 10.1152/ajpheart.00859.2013.
16. Kandasamy AD, Chow AK, Ali MA, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 and myocardial oxidative stress injury: beyond the matrix. *Cardiovasc Res*. 2010;85(3):413–23. doi: 10.1093/cvr/cvp268.
17. Nishida K, Yamaguchi O, Hirofumi S, Hikoso S, Higuchi Y, Watanabe T, Takeda T, Osuka S, Morita T, Kondoh G, Uno Y, Kashiwase K, Taniike M, Nakai A, Matsumura Y, Miyazaki J, Sudo T, Honggo K, Kusakari Y, Kurihara S, Chien KR, Takeda J, Hori M, Otsu K. p38alpha mitogen-activated protein kinase plays a critical role in cardiomyocyte survival but not in cardiac hypertrophic growth in response to pressure overload. *Mol Cell Biol*. 2004;24(24):10611–20. doi: 10.1128/MCB.24.24.10611-10620.2004.
18. Murphy E, Steenbergen C. Estrogen regulation of protein expression and signaling pathways in the heart. *Biol Sex Differ*. 2014;5(1):6. doi: 10.1186/2042-6410-5-6.
19. Wang M, Wang Y, Weil B, Abarbanell A, Herrmann J, Tan J, Kelly M, Meldrum DR. Estrogen receptor beta mediates increased activation of PI3K/Akt signaling and improved myocardial function in female hearts following acute ischemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296(4):R972–8. doi: 10.1152/ajp-regu.00045.2009.
20. Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends Mol Med*. 2013;19(3):197–209. doi: 10.1016/j.molmed.2012.12.007.
21. Novotny JL, Simpson AM, Tomicek NJ, Lancaster TS, Korzick DH. Rapid estrogen receptor-alpha activation improves ischemic tolerance in aged female rats through a novel protein kinase C epsilon-dependent mechanism. *Endocrinology*. 2009;150(2):889–96. doi: 10.1210/en.2008-0708.
22. Mikhail GW. Coronary revascularisation in women. *Heart*. 2006;92 Suppl 3:iii19–23. doi: 10.1136/hrt.2005.070359.
23. Heer T, Hochadel M, Schmidt K, Mehilli J, Zahn R, Kuck KH, Hamm C, Böhm M, Ertl G, Hoffmeister HM, Sack S, Senges J, Massberg S, Gitt AK, Zeymer U. Sex differences in percutaneous coronary intervention—insights from the coronary angiography and pci registry of the German Society of Cardiology. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3). pii: e004972. doi: 10.1161/JAHA.116.004972.
24. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
25. Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, Koroteev AV, Mareev YuV, Ovchinnikov AG, Belenkov YuN, Vasyuk YuA, Galyavich AS, Garganeeva AA, Gilyarevsky SR, Glezer MG, Drapkina OM, Koziolova NA, Kots YaI, Lopatin YuM, Martynov AI, Moiseev VS, Revishvili AS, Sitnikova MYu, Skibitsky VV, Sokolov EI, Storozhakov GI, Fomin IV, Chesnikova AI, Shlyakhto EV. SEHF, RSC and RSMSIM National Guidelines on CHF Diagnostics and Treatment (fourth revision). Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors Meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(7):379–472. doi: 10.18087/rhfj.2013.7.1860.
26. Avtandilov GG. Problem of pathogenesis and pathoanatomical diagnostics of illnesses in aspects of morphometry. Moscow: Meditsina; 1984. 285 p. Russian.
27. Liskova YV, Stadnikov AA, Salikova SP. Role of gender specifics in myocardial remodeling, cardiovascular complications development and efficacy of pharmacotherapy in heart failure patients after cardiac surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;11(1):77–85. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2017-11-77-85.
28. Salikova SP, Stadnikov AA, Semagin AP. Morphological aspects of heart remodeling in chronic heart failure. *Morfologiya*. 2002;122(5):60–2. Russian.
29. Kazakov VA. Postoperative morphology of structural left ventricular remodeling in patients with ischemic cardiomyopathy. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2009;15(3):376–83. Russian.
30. Nepomnyashchikh LM, Lushnikova EL, Semenov DE. Regenerative and plastic insufficiency of the heart: Morphological bases and molecular mechanisms. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2003. 225 p. Russian.
31. Osipova OA, Nagibina AI, Komisov AA, Petrova GD, Shekhovtsova LV, Vlasenko MA, Vlasenko OA. Pathomorphological mechanisms for regulation of myocardial fibrosis formation in patients with chronic heart failure with underlying ischemic heart disease. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(5):357–64. doi: 10.18087/rhfj.2016.5.2137.



Gender particulars of morphological phenotypes of the right atrial appendage myocardium in patients with chronic heart failure who underwent an open heart surgery

Yu.V. Liskova^{1,2} • A.A. Stadnikov¹ • S.P. Salikova²

Background: For many decades, women in all age groups have a high risk of mortality and perioperative complications of cardiac surgery (CS), with its cause being unclear until now. Preoperative prediction of cardiovascular complications (CVC), based only on the clinical and instrumental criteria without taking gender into account, also remains unsuccessful. There is an opinion that the structural and functional changes in the myocardium, which exist before the operation, could significantly affect the patient's condition after cardiac surgery. **Aim:** To identify morphological and molecular predictors of unfavorable prognosis in chronic heart failure (CHF) patients of both genders after CS. **Materials and methods:** The study included 87 CHF patients of both genders referred for an elective cardiac surgery. Before the operation, a standard examination and treatment of CHF and concomitant disorders were performed. A sample of the right atrial appendage (RAA) myocardium that had been resected during the CS, was studied by histological, immunohistochemical (IHC) (expression of caspase-3, bcl-2, MMP-2, TIMP-1, p38 α , CD-34) and morphometric methods. At days 10 to 14 after CS, the presence of CVC was assessed in all the participants. We examined the relationship between the development of CVC and morphological changes in the RAA myocardium before surgery, taking into account the patients' gender. **Results:** Compared to the group with the favorable postoperative course in the myocardium, in the male/female group with unfavorable post-CS course there was a significant reduction in the cardiomyocyte (CMC) diameter (13.26 ± 3.14 ; $p < 0.01$ / 13.99 ± 3.64 ; $p < 0.01$), the bulk density (BD) of CMC (55.4 ± 9.45 ; $p < 0.01$ / 51.22 ± 10.12 ; $p < 0.01$) vol. %, a trophic index (0.24 ± 0.1 ; $p < 0.01$ / 0.21 ± 0.06 ; $p < 0.01$), as well as a significant increase in the stromal BD (44.91 ± 9.23 ; $p < 0.01$ / 47.78 ± 10.12 ; $p < 0.01$)

vol. % and the Kernogan index (1.78 ± 0.49 ; $p < 0.01$ / 1.43 ± 0.64 ; $p = 0.143$). IHC analysis of the RAA myocardium in the male/female group with an unfavorable postoperative course showed an increase in the amount of caspase-3 (+) CMC (3.9 ± 0.46 ; $p < 0.01$ / 3.34 ± 0.4 ; $p < 0.01$), an increase in the activity of +/+/+/+ p38 α ($3/30/69$; $p < 0.01$ / $2/39/60$; $p < 0.01$) %, the expression of MMP-2 ($2/56/43$; $p < 0.01$ / $0/68/31$; $p < 0.01$) %, with a decrease in the expression of TIMP-1 ($19/29/52$; $p < 0.01$ / $8/24/67$; $p < 0.01$) % and BD of CD-34 stromal cells (18.46 ± 8.5 ; $p < 0.01$ / 27.54 ± 5.88 ; $p < 0.01$) %, compared with groups with a favorable current. **Conclusion:** The study showed the role of caspase-3, MMP-2, and CD-34 in the RAA myocardium as prognostic markers of CVC in the early postoperative period, as well as gender differences in modulation of the apoptotic pathways and inefficiency of anti-apoptotic mechanisms in the RAA myocardium. Based on the assessment of the RAA myocardial reorganization, an integral prognostic picture of the structural and functional changes in the myocardium has been proposed, which makes it possible to identify a special patient cohort with an exceptionally high risk of unfavorable course of the post-CS period.

Key words: cardiovascular complications, myocardial remodeling, gender particulars, immunohistochemistry, cardiosurgery

For citation: Liskova YuV, Stadnikov AA, Salikova SP. Gender particulars of morphological phenotypes of the right atrial appendage myocardium in patients with chronic heart failure who underwent an open heart surgery. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(4):355–66. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-355-366.

Received 3 April 2018; accepted 13 September 2018

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflicts of interest related to publication of this manuscript.

Funding

The study was done under the grant from the Russian Foundation for Fundamental Research (RFFI) (project # 11-04-97000 p_поволжье_а).

Yuliya V. Liskova – MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Diseases¹; Doctoral Student, 2nd Department (Therapy, Improvement of Doctors)²
✉ 53–27 Turkestanskaya ul., Orenburg, 460001, Russian Federation. Tel.: +7 (912) 846 86 46.
E-mail: liskovaj@bk.ru

Alexander A. Stadnikov – ScD in Biology, Professor, Chief of the Department of Histology, Cytology and Embryology¹

Svetlana P. Salikova – MD, PhD, Associate Professor, 2nd Department (Therapy, Improvement of Doctors)²

¹ Orenburg State Medical University (OrSMU); 6 Sovetskaya ul., Orenburg, 460000, Russian Federation

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6G Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation