

© Мухамадияров Р.А., Кутихин А.Г., 2022

УДК 616-092

Мухамадияров Р.А., Кутихин А.Г.

Полиморфизм эндотелиальных клеток на поверхности створок митрального клапана и сосудов микроциркуляторного русла при инфекционном эндокардите

ФБГНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, Кемерово, Россия, Сосновый бульвар, д. 6

Цель работы – изучение структурных особенностей эндотелия, микрососудистого русла, интерстициальных клеток створок митрального клапана при инфекционном эндокардите (ИЭ) и оценка их роли в развитии патологического процесса.

Методика. Исследовано 14 митральных клапанов, извлеченных при хирургических вмешательствах у пациентов с инфекционным эндокардитом (ИЭ). Образцы фиксировали в забуференном параформальдегиде с постфиксацией в тетраоксида осмия. После обезвоживания в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне образцы помещали в эпоксидную смолу. После полимеризации смолы образцы шлифовали, а затем полировали до нужной глубины образца. Для повышения электронного контраста образцы обрабатывали спиртовым раствором уранилацетата в процессе обезвоживания и цитратом свинца по Рейнольдсу после полировки эпоксидных блоков. Образцы визуализировали посредством сканирующей электронной микроскопии с детекцией обратно рассеянных электронов при ускоряющем напряжении 15 кВ.

Результаты. На поверхности створок были выявлены структурные изменения эндотелиальных клеток, степень изменений зависела от состояния находящихся под ними участков створок. Минимальные изменения структуры наблюдали при максимальной сохранности структуры, максимальные вблизи зон некрозов и других типовых проявлениях ИЭ. Одновременно со структурными изменениями эндотелия отмечали активацию интерстициальных клеток, которые, по мере развития патологического процесса, мигрировали в направлении эндотелия, образуя параллельный ему слой клеток. В сосудах микроциркуляторного русла обращал внимание полиморфизм эндотелиоцитов, отмечался диапедез с миграцией гранулоцитов в толщу створок. В пораженных участках створок выявлялись признаки неоангиогенеза.

Заключение. Полученные результаты указывают на комплекс изменений направленных на поддержание структурной целостности эндотелия и самих створок в целом. Конечным результатом этих процессов является замещение поврежденных клеток эндотелия интерстициальными клетками и активизация неоангиогенеза в толще створок.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит; митральный клапан; ультраструктура эндотелия; эндотелий; интерстициальные клетки; неоангиогенез

Для цитирования: Мухамадияров Р.А., Кутихин А.Г. Полиморфизм эндотелиальных клеток на поверхности створок митрального клапана и сосудов микроциркуляторного русла при инфекционном эндокардите. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(1): 68–77.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.68-77

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, составление рисунков, написание текста – Мухамадияров Р.А.; концепция и дизайн исследования, составление рисунков, написание статьи, редактирование – Кутихин А.Г.

Для корреспонденции: Мухамадияров Ринат Авхадиевич, e-mail: rem57@rambler.ru

Финансирование. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2021-001 «Разработка новых фармакологических подходов к экспериментальной терапии атеросклероза и комплексных цифровых решений на основе искусственного интеллекта для автоматизированной диагностики патологий системы кровообращения и определения риска летального исхода» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 08.04.2020

Принята к печати 20.01.2022

Опубликована 15.03.2022

Mukhamadiyarov R.A., Kutikhin A.G.

Polymorphism of endothelial cells on the surface of mitral valves and microcirculatory vessels in infectious endocarditis

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
Sosnovy Blvd. 6, Kemerovo 650002, Russian Federation

Aim. To investigate the structural features of endothelial cells of the surface layer of the mitral valve leaflet and microvascular bed, as well as interstitial cells in infective endocarditis (IE) of the mitral valve leaflets and to discuss their role in the development of the pathological process.

Methods. We examined 14 mitral valves extracted during surgical interventions for structural incompetence due to IE. The samples were fixed in buffered paraformaldehyde with post-fixation in osmium tetroxide. After dehydration in alcohols of increasing concentration and acetone, the samples were placed in epoxy resin. After resin polymerization, the specimens were ground and then polished to the desired specimen depth. To increase the electronic contrast, the samples were treated with an alcohol solution of uranyl acetate during dehydration and with lead citrate, according to Reynolds method, after polishing the epoxy blocks. The samples were visualized by scanning electron microscopy with detection of backscattered electrons at an accelerating voltage of 15 kV.

Results. Structural changes in endothelial cells were evident on the surface of the valves. The degree of these changes depended on the state of the underlying valve structure. Minimal changes in endothelial structure were associated with the maximal structural preservation of the leaflet. The maximal changes in endothelial structure were near the zones of leaflet necrosis and other serious manifestations of IE. Simultaneously with structural disorders of the endothelium, activation of interstitial cells was noted. As the pathological process progressed, these cells migrated towards the endothelium, and formed a layer of cells parallel to it. In microcirculatory vessels, endothelial cell polymorphism was also observed. In these vessels, diapedesis with migration of granulocytes into the valves was noted. Neoangiogenesis in the affected areas of the valves was noted.

Conclusion. The results showed processes in the cusps of mitral valves with IE that aim to maintain the structural integrity of the endothelium and of the cusps. The end result of these processes is the replacement of damaged endothelial cells with interstitial cells and activation of neoangiogenesis in the thickness of the cusps.

Keywords: mitral valve infective endocarditis; endothelial ultrastructure; endothelium; interstitial cells; neoangiogenesis

For citation: Mukhamadiyarov R.A., Kutikhin A.G. Polymorphism of endothelial cells on the surface of mitral valves and microcirculatory vessels in infectious endocarditis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological physiology and experimental therapy. Russian Journal)*. 2022; 66(1): 68–77. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.68-77

Authors' contribution: concept and design of the study, collection and processing of material, preparation of illustrative material, writing the text – Mukhamadiyarov R.A.; concept and design of the study, preparation of illustrative material, writing and editing text – Kutikhin A.G.

For correspondence: *Rinat A. Mukhamadiyarov*, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Vascular Biology, Division of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosnovy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, e-mail: rem57@rambler.ru

Financing. The study was supported by a complex program for basic scientific research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences as a part of the basic project of the Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases No. 0419-2021-001 «Development of new pharmacological approaches to experimental therapy of atherosclerosis and complex digital solutions based on artificial intelligence for automated diagnosis of pathologies of the circulatory system and determination of the risk of death» with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation as part of the national project «Science and Universities».

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Mukhamadiyarov R.A., <https://orcid.org/0000-0002-5558-3229>

Kutikhin A.G., <https://orcid.org/0000-0001-8679-4857>

Received 08.04.2020

Accepted 20.01.2022

Published 15.03.2022

Введение

Исследование процессов, связанных с развитием инфекционного эндокардита (ИЭ), продолжают привлекать внимание исследователей. Это связано с тем, что даже в настоящее время ИЭ является опасным для жизни заболеванием с летальностью 30% и недоста-

точно изученными патогенетическими особенностями процесса. В существующей ситуации большие надежды возлагаются на исследования, направленные на создание новых вариантов ранней диагностики ИЭ, а также изучение участия клеточных и молеку-

Методика

лярных механизмов на разных стадиях развития ИЭ [1–3]. Многие исследователи подчеркивают важную роль эндотелия в развитии и течении заболевания [4–6]. Выступая в качестве выстилающего створки слоя, эндотелий при ИЭ выполняет двоякую роль. С одной стороны, в интактном состоянии он изолирует внутренние структуры створок клапана от агрессивного воздействия факторов крови, включая возможные циркулирующие инфекционные агенты. С другой стороны, при формировании фибриновых масс на поверхности створок, эндотелий, напротив, адгезирует различные микроорганизмы [7–9]. Важным фактором, определяющим положительную или отрицательную роль эндотелия в развитии ИЭ, является его функциональное состояние. В норме эндотелий играет ключевую роль в поддержании клапанного гемостаза, однако в связи с возрастом и развитием системных заболеваний эндотелий претерпевает существенные изменения, в результате чего снижается способность клапанных эндотелиальных клеток управлять про- и анти-тромбогенными механизмами. Кроме непосредственного участия в поддержании клапанного гемостаза, эндотелий также выполняет важную роль в управлении дифференцировкой клапанных интерстициальных клеток [10, 11].

При воспалительных процессах, обусловленных ИЭ, важную роль выполняет не только эндотелий, локализованный на поверхности створок, но и эндотелий сосудов микроциркуляторного русла в ткани клапана [10, 11]. Именно через сосуды малого диаметра происходит транспорт иммунокомпетентных клеток, удаление продуктов распада, а также доставка кислорода и пластических материалов, обуславливающих регенерацию створок, вследствие чего их эндотелий может играть важную роль в патогенезе заболеваний сердца [12, 13]. Поэтому можно ожидать, что исследования структурных особенностей эндотелия могут дать важную информацию о состоянии эндотелиального барьера, а также функциональном состоянии эндотелиальных клеток и их ближайшего окружения. Понимание роли эндотелиальных клеток поверхностного слоя створок клапанов и сосудов микроциркуляторного русла, наряду с оценкой участия интерстициальных клеток, позволит более полно оценить механизмы функционирования митрального клапана при ИЭ.

Цель работы — изучение структурных особенностей клеток эндотелия микрососудистого русла и поверхностного слоя створки митрального клапана и а также интерстициальных клеток клапана при инфекционном миокардите.

В качестве основного метода исследования была использована оригинальная методика визуализации клеточного строения, основанная на использовании сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах [14] после специальной пробоподготовки и контрастирования исследуемых тканей [15]. Изображение, полученное этим методом, аналогично получаемым при сканирующей электронной микроскопии и сопоставимо с электрограммами, приводимыми в атласах по электронной микроскопии. Несмотря на меньшую разрешающую способность нового метода, он позволил уверенно идентифицировать клетки и структуры внеклеточного матрикса в составе створок митрального клапана. Важным преимуществом использованного метода является возможность сразу просматривать всю область поперечного сечения клапана без приготовления ультратонких срезов.

Исследовано 14 митральных клапанов (МК), извлеченных при хирургических вмешательствах в связи с развитием структурной несостоятельности вследствие ИЭ. Когорту пациентов составили 6 женщин и 8 мужчин. Средний возраст пациентов на момент выполнения операций составил $54,3 \pm 7,9$ лет. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все больные подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено этической комиссией. НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Критериями диагноза ИЭ были клинические проявления инфекционно-токсического синдрома до хирургических вмешательств, а также выявление микробных вегетаций при предоперационной эхокардиографии клапанов сердца. Результаты гемокультур в большинстве случаев были отрицательными, что являлось следствием предшествующего использования антимикробных препаратов широкого спектра действия. Для исключения случаев аутоиммунного поражения створок дополнительно выполняли ревизию образцов — в исследовании брали только образцы, имеющие поверхностные вегетации. Предварительно выполняли рутинную макроскопическую оценку всех эксплантированных клапанов на наличие кальцинатов. При обнаружении крупных отложений, вызывающих деструкцию соединительнотканых структур и значительно нарушающих послойное строение створок, образцы исключались из последующего анализа. Единичные мелкокристаллические включения не являлись препятствием для проведения исследования. Для микроскопических ис-

следований выбирали участки створок с минимальными визуальными повреждениями поверхности створок.

После извлечения фрагменты створок помещали в забуференный (pH 7,4) 10% водный раствор формалина (B06-003, БиоВитрум). После суточной фиксации (2 смены раствора формалина по 12 ч каждая) фрагменты МК постфиксировали 1% тетраоксидом осмия (OsO_4 , 19110, Electron Microscopy Sciences) в 0,1M фосфатном буфере в течение 12 ч, затем окрашивали 2% тетраоксидом осмия в течение 48 ч. Далее образцы обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации, окрашивали 2% уранилацетатом (22400-2, Electron Microscopy Sciences) в 95% этаноле (10 ч), обезвоживали 99,7% изопропанолом (06-002, БиоВитрум) в течение 5 ч и ацетоном (150495, Лен-Реактив) в течение 1 ч, пропитывали смесью ацетона с эпоксидной смолой Epon (Epon (14120, Electron Microscopy Sciences)) в соотношении 1:1 (10 ч), после чего переносили в свежую порцию эпоксидной смолы (на 24 ч) и далее проводили ее полимеризацию в емкостях FixiForm (Struers, США) в свежей порции смолы при 60 °С. После этого образцы в эпоксидных блоках подвергали шлифовке и полировке на установке TegraPol-11 (Struers, США). Шлифы контрастировали цитратом свинца (17810, Electron Microscopy Sciences) в течение 7 мин путем нанесения раствора на поверхность шлифованного образца с последующей его отмывкой бидистиллированной водой. Далее проводили напыление поверхности эпоксидных блоков углеродом (толщина покрытия 10-15 нм) с помощью вакуумного напылительного поста (EM ACE200, Leica). Образцы просматривали с использованием сканирующего электронного микроскопа Hitachi-S-3400N (Hitachi, Япония) в режиме BSECOMP при ускоряющем напряжении 15 кВ.

На цифровых микрофотографиях исследовали общую структуру инфицированных МК, нарушение структуры внеклеточного матрикса, идентифицировали различные клеточные популяции, определяли их локализацию и взаимодействие между собой и с другими элементами ткани.

Результаты исследования

Полученные результаты показали, что зоны инфекционного поражения в структуре створок располагаются неравномерно. В пределах одной и той же створки встречались зоны с минимальным изменением гистологической структуры и зоны с выраженным некрозом (рис. 1, А). Для удобства представления материала в структуре створок выделяли несколько зон в зависимости от гистологической сохранности: зона

с высокой сохранностью исходной гистологической структуры, зона с умеренным нарушением гистологической структуры без зон некроза и зона со значительными повреждениями структуры, обычно включающими в себя зоны некроза.

В областях створок с относительно сохранной структурой с предсердной поверхности створок эндотелий образовывал гладкую поверхность, клетки имели тонкий слой цитоплазмы и уплощенные ядра, с внутренней стороны цитоплазма клеток была погружена в субэндотелиальный слой (рис. 1, Б, В). С желудочковой поверхности клетки эндотелиального слоя располагались более рыхло, в области локализации ядер эндотелиоциты немного выступали над поверхностью (рис. 1, Г). В целом клетки эндотелия, лежащие на одной и той же поверхности в относительно сохранных зонах створок, имели между собой большое структурное сходство. Незначительные отличия отмечали только в электронной плотности ядер.

В зонах с умеренным нарушением внутренней структуры также наблюдали сохранность эндотелия на всей поверхности участка с редко встречающимися дефектами. Отмечали небольшое разрыхление субэндотелиального матрикса. Со стороны поверхности желудочка часть эндотелия была представлена уплощенными клетками с высокой сохранностью и выраженным субэндотелиальным слоем (рис. 2, А, Б). Реже эндотелиоциты в этой области демонстрировали выраженный полиморфизм (рис. 2, В).

Со стороны предсердия клетки имели более округлую форму (рис. 2, Г, Д, Е) с довольно широким слоем цитоплазмы и утолщенные ядра различной формы. Среди этих клеток можно было выделить клетки с темными и светлыми ядрами. У клеток с темными ядрами цитоплазма имела повышенную электронную плотность, в ней иногда встречались отдельные светлые вакуоли. Эти клетки располагались параллельно поверхности створки. Клетки со светлыми ядрами имели широкий слой цитоплазмы с низкой электронной плотностью. Часто сами клетки и их ядра находились под углом к поверхности створки. В этой зоне под слоем эндотелия часто встречались слабо дифференцированные интерстициальные клетки, не имеющие плотного контакта друг с другом.

В зоне с максимальными структурными изменениями створок наблюдали увеличение выраженности структурных изменений клеток эндотелия в этих участках (рис. 3, А-Ж). Типичные эндотелиоциты, имеющие вытянутую форму самой клетки, цитоплазму умеренной плотности и ядра с одним ядрышком и слоем конденсированного хроматина по периферии ядерной

мембраны, встречались относительно редко. На основании морфологических критериев среди часто встречающихся клеток можно было выделить 2 варианта клеточной организации: 1) клетки со светлыми ядрами с выраженными ядрышками и светлой, часто вакуолизированной цитоплазмой; 2) клетки с темным округлой формы ядром и цитоплазмой с большим количеством вакуолей. Обращает на себя внимание нарушение непрерывности слоя эндотелия. В участках створок со значительными изменениями эндотелия отмечали появление под ним большого количества слабо дифференцированных клеток со светлыми ядрами, имеющими по несколько ядрышек и находящихся в непосредственной близости к эндотелиоцитам.

Структура поверхности створок, на которой отсутствует сплошной слой эндотелия, показана на рис. 4. Обычно наблюдали 2 варианта таких поверх-

ностей: в одном варианте специализированные структуры на поверхности отсутствовали (рис. 4, А), в другом поверхность была покрыта плотно расположенными гладкомышечными клетками, ориентированными параллельно поверхности створки (рис. 4, Б).

Мелкие сосуды во внутреннем слое створок МК при ИЭ можно было разделить на 2 группы. В 1-й группе сосуды мало отличались от типичных капилляров, они имели сплошной эндотелий, уплощенные клетки с цитоплазмой умеренной электронной плотности и были окружены по всему периметру волокнами соединительной ткани (рис. 5, А, Б). Во 2-м варианте сами капилляры имели звездчатую форму, а эндотелиальный слой содержал клетки, имеющие значительные морфологические различия (рис. 5, В-Е). Субэндотелиальная область таких капилляров была светлой, без присутствия волокон соединительной ткани. Главной

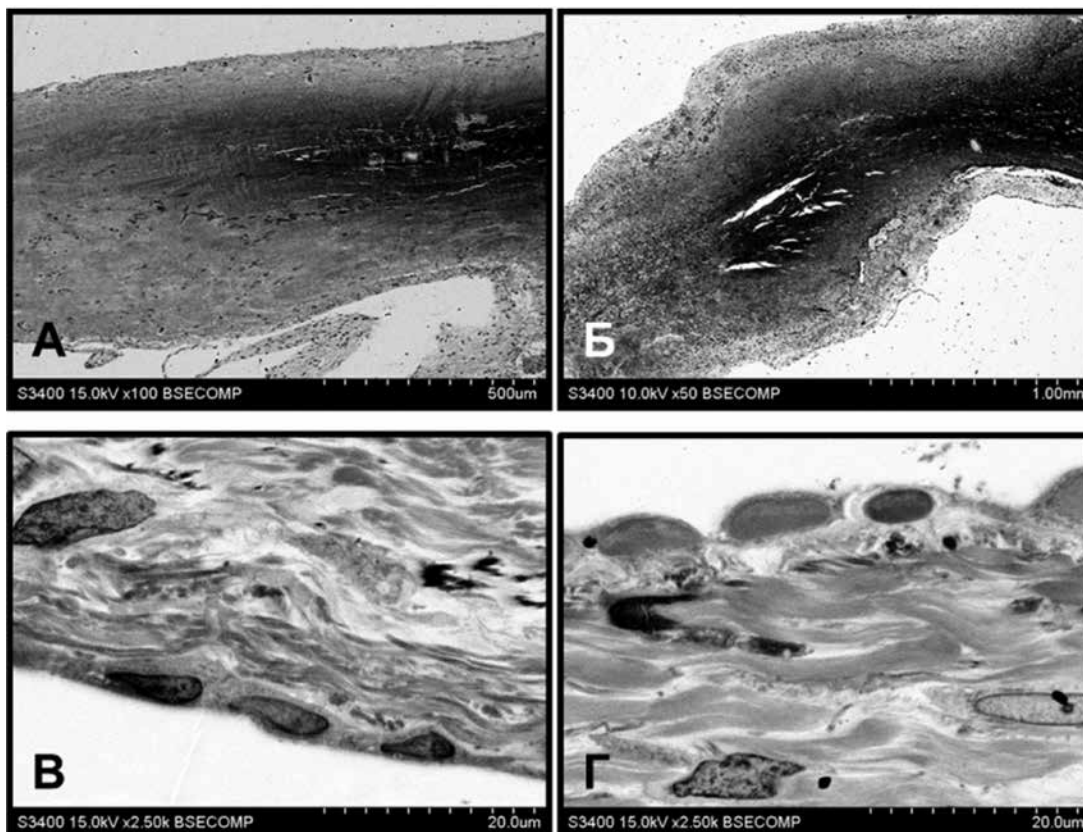


Рис. 1. Ультраструктура зоны сохранного участка створки и эндотелиального слоя участка митрального клапана с инфекционным эндокардитом (ИЭ). А, Б – общий вид створок, В – эндотелий относительно сохранного участка створки с «желудочковой» поверхности, Г – эндотелий относительно сохранного участка створки с «предсердной» поверхности.

Fig. 1. Ultrastructure of the section of the leaflet with infective endocarditis (IE) and the endothelial layer of the mitral valve section with IE. А,Б (А,В) general view of the valves; В (С) endothelium relative to the intact part of the valve from the ventricular surface; Г (D) endothelium relative to the intact part of the valve from the atrial surface.

особенностью этих капилляров было наличие большого количества гранулоцитов, находящихся вокруг капилляра, и гранулоцитов, пересекающих стенку сосуда. На поверхности эндотелия наблюдали наличие адгезированных клеток (**рис. 5, Ж**).

Обсуждение

Инфекционный эндокардит створок МК индуцирует структурные нарушения эндотелиального слоя, а степень морфологических проявлений этих нарушений кор-

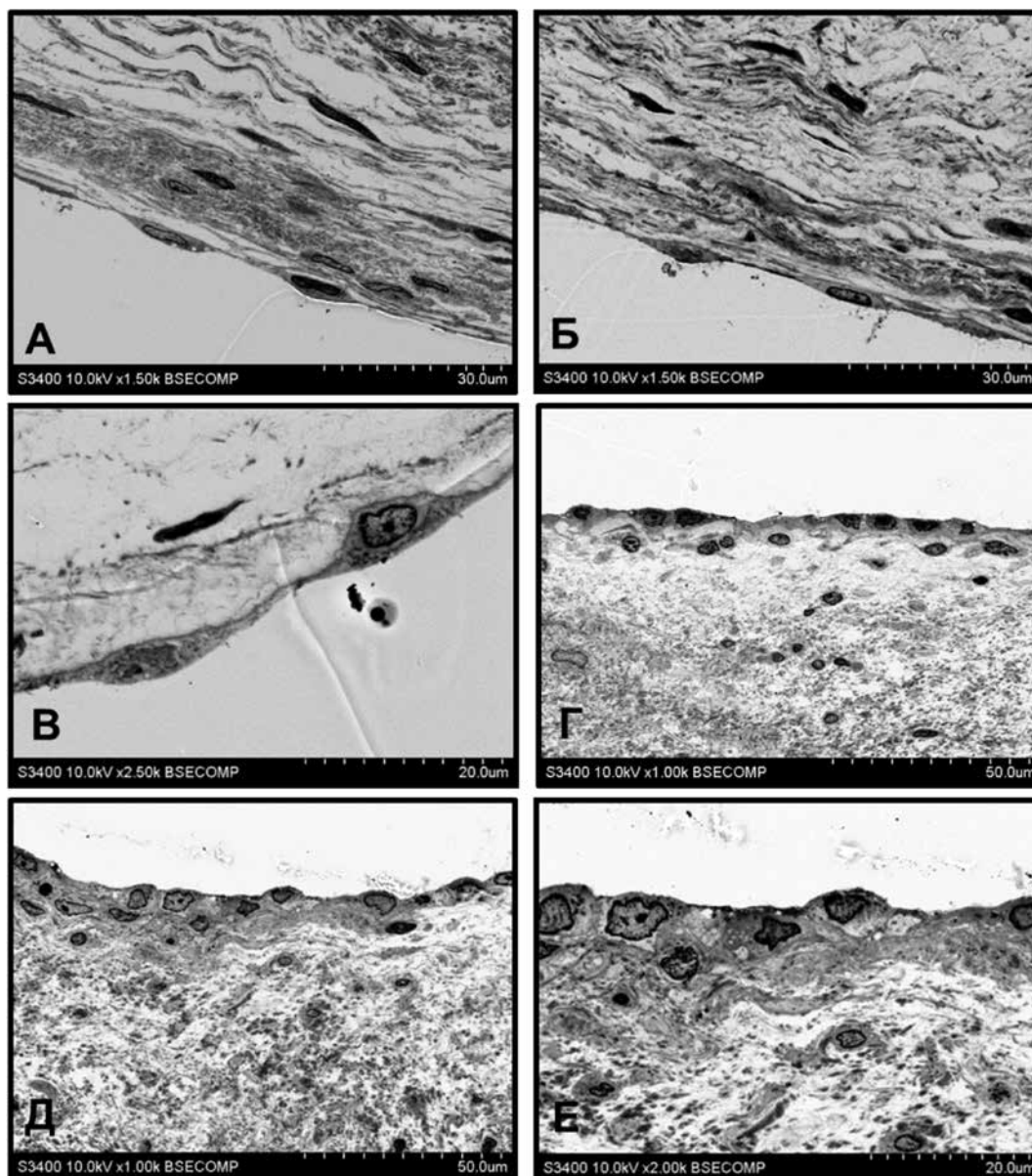


Рис. 2. Ультраструктура клеток эндотелиального слоя в участках створок с умеренным ИЭ. А, Б – клетки с высокой структурной сохранностью, но различной электронной плотностью ядер на желудочковой поверхности створки, В – полиморфизм клеток на предсердной поверхности створки, Г, Д, Е – полиморфизм клеток на желудочковой поверхности эндотелия, наличие интерстициальных клеток вблизи эндотелия.

Fig. 2. Ultrastructure of cells of the endothelial layer in areas of valves with pronounced IE. А, Б (А, В): cells with high structural integrity but different electron density of nuclei on the ventricular surface of the valve, В(С) polymorphism of cells on the atrial surface of the valve; Г, Д, Е (D, E, F) polymorphism of cells on the ventricular surface of the endothelium, the presence of interstitial cells near the endothelium.

релирует с уровнем деструктивных изменений внутренних структур. Факторами, вызывающими повреждение эндотелия, являются бактериальные токсины, аутоиммунные реакции, гемодинамические силы и цитокины иммунного ответа [16]. После повреждения эндотелиального слоя сосудистая стенка и сердечные клапаны, выставленные эндотелиальными клетками, утрачивают способ-

ность к поддержанию гемостаза и склонны к образованию вегетаций [5, 6]. Следствием этого является потеря антикоагулянтной функции эндотелия, а также индуцированного бактериальными или иммунными факторами прокоагулянтного действия. Можно ожидать, что повреждения структуры створки активизируют различные варианты регенеративных процессов. Поэтому различ-

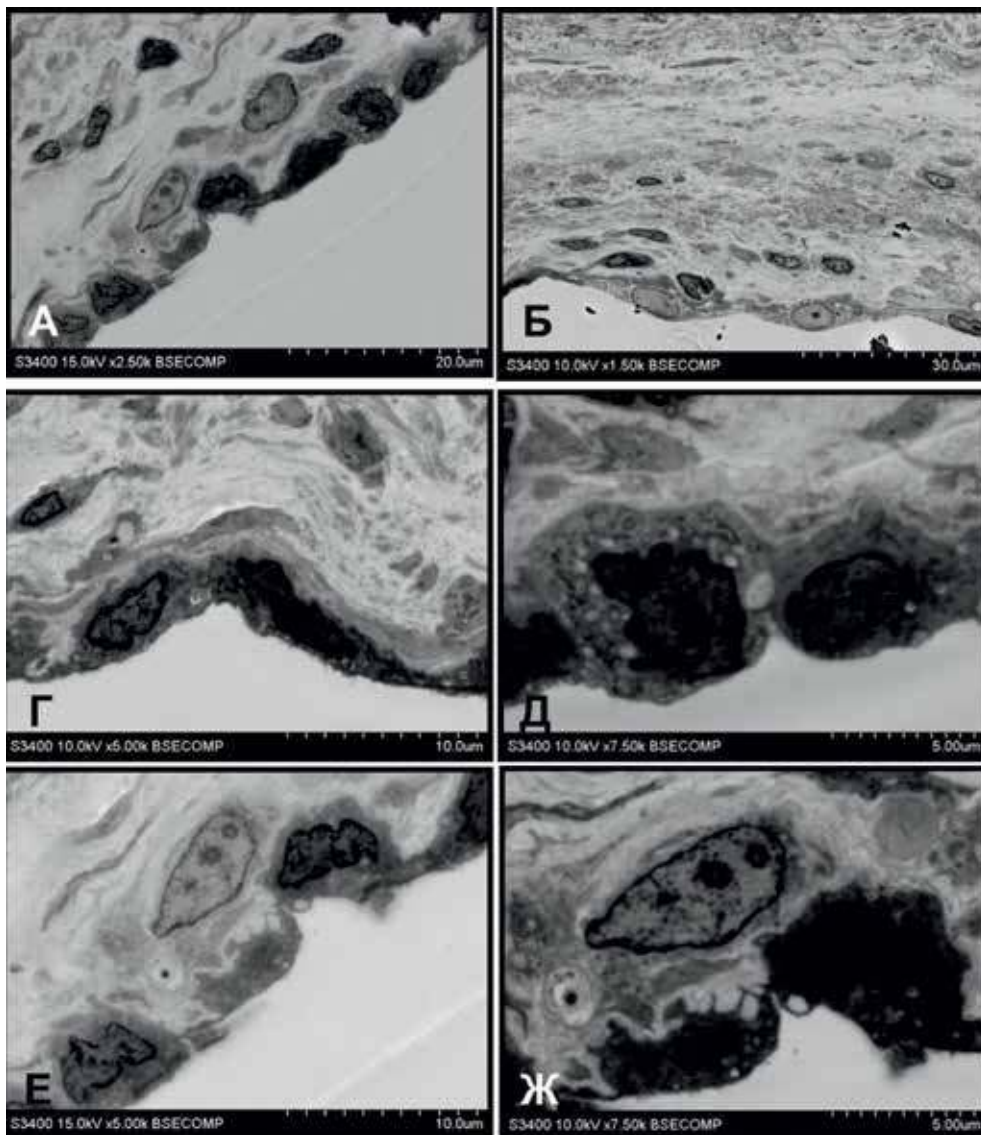


Рис. 3. Структура эндотелиального слоя в участках створки с выраженным некрозом. А – полиморфизм клеток эндотелия, Б – клетки со светлыми ядрами и Г, Д – эндотелиоциты с темными ядрами и вакуолизированной цитоплазмой, Е, Ж – контакт интерстициальных клеток с эндотелиоцитами.

Fig. 3. The structure of the endothelial layer in areas of the valve with pronounced necrosis. А(A) -- polymorphism of endothelial cells, Б(B) -- cells with light nuclei and cytoplasm as part of the endothelial layer, Г, Д (C, D)-- endothelial cells with dark nuclei and vacuolated cytoplasm, Е, Ж (E, F) -- contact of interstitial cells with endothelial cells.

ная степень структурной сохранности эндотелиального слоя поверхности створок может рассматриваться как показатель сохранности его функциональной активности.

В варианте с минимальными структурными нарушениями наблюдали непрерывность эндотелиального слоя, однородность входящих в него клеток и отсутствие развитого микроциркуляторного русла. В качестве отклонения от нормы можно назвать только появление в эндотелиальном слое единичных клеток с более светлыми ядрами и отдельных интерстициальных клеток вблизи этого слоя, вероятно, связанное с патологической активацией эндотелия.

В участках со средним уровнем повреждения эндотелиального слоя отмечали выраженный полиморфизм клеток эндотелия. Это проявлялось в различиях электронной плотности ядер и цитоплазмы, формы клеток и их ориентации. Могли встречаться единичные дефекты целостности эндотелиального слоя. Под слоем эндотелия могли присутствовать крупные, слабо дифференцированные интерстициальные клетки со светлыми ядрами и цитоплазмой. Клетки образовывали неплотный слой, параллельный поверхности створки. Капилляры во внутренней структуре створок в этих участках были единичными.

В зонах створок МК с выраженной деструкцией наблюдали высокий уровень полиморфизма клеток эндотелия. Структурные различия были отмечены как для клеток, находящихся отдаленно в разных участках створок, так и для соседних клеток в одном и том же участке. Эндотелиоциты в этой зоне демонстрировали наиболее выраженный уровень клеточного полиморфизма. Вблизи друг от друга часто находились клетки

на различных стадиях деструкции и клетки со светлыми ядрами и цитоплазмой.

Наряду с другими авторами мы рассматриваем следующий механизм регенерации [4–6]. Бактериальное обсеменение створок клапана индуцирует дегенерацию клеток эндотелия, экскрецию в среду воспалительных факторов, запускающих иммунные реакции, что активизирует адаптивные процессы регенерации створок. Особенностью регенерации створок клапанов сердца является включение в этот процесс интерстициальных клеток [9, 10]. Это связано с тем, что в процессе своего функционирования створки испытывают высокую нагрузку, что повышает вероятность их повреждения. Так как регенерация створок происходит во время их функционирования и при постоянных механических деформациях, эволюционно их регенераторный потенциал является достаточно высоким. Кроме того, эндотелиальные клетки регулируют дифференцировку интерстициальных клеток, обеспечивая тем самым поддержание структурной целостности створок [17, 18]. Полученные данные подтверждают миграцию интерстициальных клеток в направлении наружного эндотелиального слоя. Появление в составе слоя нетипичных клеток со светлыми ядрами и цитоплазмой может рассматриваться как встраивание интерстициальных клеток в структуру эндотелия с последующей трансформацией в эндотелий.

Еще одним действующим механизмом, участвующим в процессах регенерации створок при ИЭ, является трансформация микроциркуляторного русла створок [12, 13]. В наших исследованиях также отмечено появление в структуре МК участков с высокой плотностью капилляров. Особенностью этих капилляров является

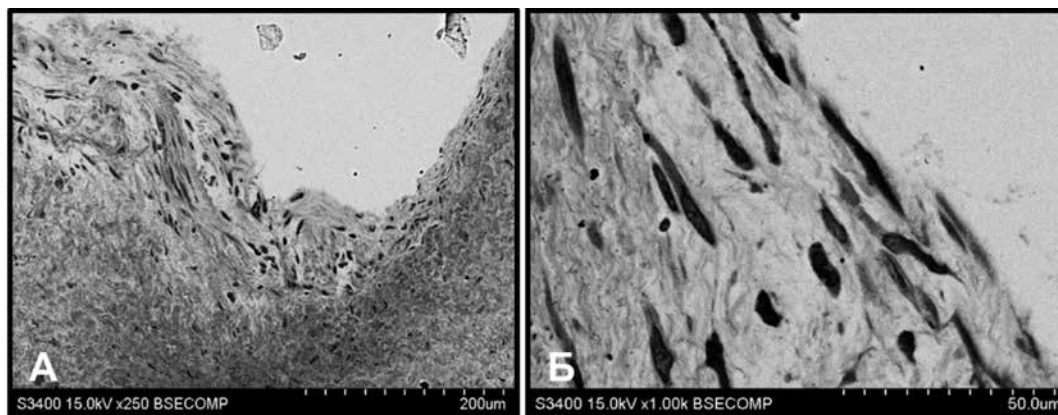


Рис. 4. Структура поверхности митрального клапана при ИЭ без эндотелиального слоя. А – поверхность без сплошного клеточного слоя, Б – поверхность, покрытая несколькими параллельными слоями гладкомышечных клеток.

Fig. 4. The structure of the mitral valve surface in IE without the endothelial layer. A (A): surface without a continuous cell layer; Б (B): surface covered with several parallel layers of smooth muscle cells.

присутствие в субэндотелиальном слое элементов волокнистой соединительной ткани и полиморфизм клеток эндотелия. Такая структура капилляров облегчает транмиграцию лейкоцитов, но не обеспечивает стабильность просвета сосуда при механических деформация створки при сокращении миокарда.

Заключение

Представленные данные подтверждают важную роль эндотелия в поддержании структурной целостности МК при ИЭ. Повреждение поверхностного эндотелиального слоя индуцирует активацию интерстициальных кле-

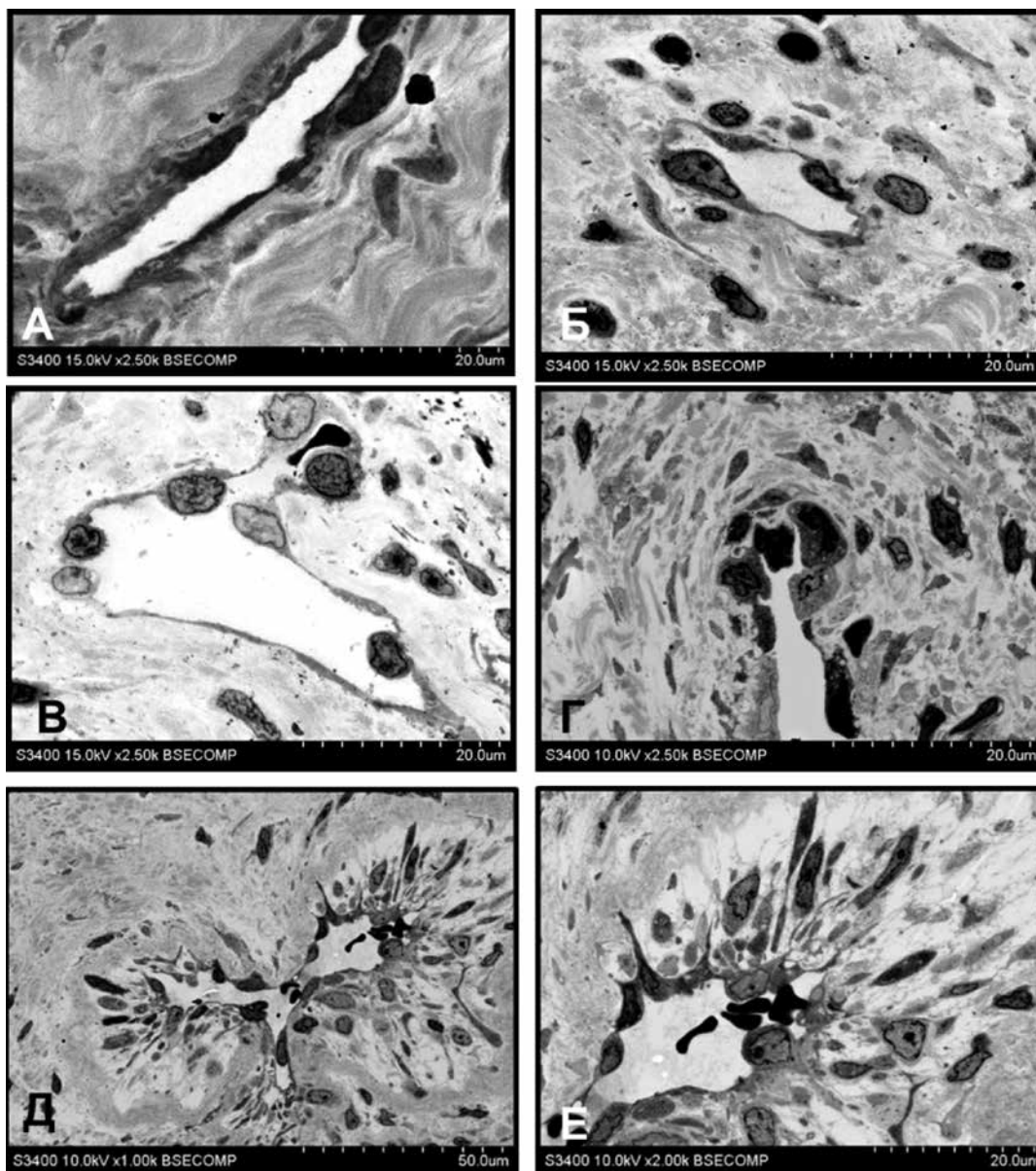


Рис. 5. Эндотелий микроциркуляторного русла клапана. А, Б – обычная форма строения капилляров и эндотелия, В, Г, Д – звездчатая форма эндотелия, полиморфизм эндотелиоцитов и диапедез лейкоцитов через стенки сосудов, Е – адгезия клеток на поверхности эндотелиального слоя капилляра.

Fig. 5. Endothelium of the microvasculature of the valve. А, Б (A, B) – the usual form of the structure of capillaries and endothelium, В, Г, Д (C, D, E) – stellate form of the endothelium, polymorphism of endothelial cells and diapedesis of leukocytes through the walls of blood vessels, Е (F) -- adhesion of cells on the surface of the endothelial layer.

ток и их миграцию в направлении поверхности створки МК. Конечным результатом этой миграции является замещение поврежденных клеток эндотелия интерстициальными клетками и их дифференцировка в клетки эндотелия. Со стороны сосудов микроциркуляторного русла наблюдали активацию ангиогенеза и высокий уровень диапедеза, обеспечивающие улучшение кровообращения в пораженных участках и активную миграцию гранулоцитов в толщу створки. Наблюдавшиеся изменения строения эндотелия могут рассматриваться в качестве маркеров прогрессирующей дегенерации МК.

Литература

(п.п. 1; 2; 4-13; 15-18 см. References)

3. Аль-Ганади А.А., Гриценко В.В., Зуева Е.Е., Кадинская М.И., Галкина О.В., Чефу С.Г. Значение исследования функции эндотелия в диагностике и оценке эффективности лечения инфекционного эндокардита. *Вестник хирургии*. 2008; 167(4): 21-5.
14. Мухамадияров Р.А., Севостьянова В.В., Шишкова Д.К., Насонова М.В., Зинчук С.Ф., Кудрявцева Ю.А. Применение композиционного контраста для исследования биологических объектов методом сканирующей электронной микроскопии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017; (3): 93-103. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-3-93-103>. <https://www.nii-kpssz.com/jour/article/view/310/274>

References

1. Jung B., Duval X. Infective endocarditis: innovations in the management of an old disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16(10): 623-35. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0215-0> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31175343/>
2. Holland T.L., Baddour L.M., Bayer A.S., Hoen B., Miro J.M., Fowler V.G. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers*. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.59> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27582414>
3. Al'-Ganadi A.A., Gricenko V.V., Zueva E.E., Kadinskaya M.I., Galikina O.V., Chifu S.G. The value of the study of endothelial function in the diagnosis and assessment of the effectiveness of treatment of infective endocarditis. *Vestnik khirurgii*. 2008; 167(4): 21-5. (In Russian)
4. Guerrero M.L.F., Álvarez B., Manzarbeitia F., Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine (Baltimore)*. 2012; 91(3): 152-64. doi: 10.1097/MD.0b013e31825631ea. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22543628/>
5. Liesenborghs L., Meyers S., Vanassche T., Verhamme P. Coagulation: at the heart of infective endocarditis. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 995-1008. <https://doi.org/10.1111/jth.14736>. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14736>
6. Chorianopoulos E., Bea F., Katus H.A., Frey N. The role of endothelial cell biology in endocarditis. *Cell Tissue Res*. 2009; 335(1): 153-

63. <https://doi.org/10.1007/s00441-008-0687-4>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19015889/>

7. Leask R.L., Jain N., Butany J. Endothelium and valvular diseases of the heart. *Microsc Res Tech*. 2003;60(2):129-37. doi: 10.1002/jemt.10251. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12539167/>
8. Salhiyyah K, Yacoub MH, Chester AH. Cellular mechanisms in mitral valve disease. *J Cardiovasc Transl Res*. 2011; 4(6): 702-9. doi: 10.1007/s12265-011-9318-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21892743/>
9. Li C., Xu S., Gotlieb A.I. The response to valve injury. A paradigm to understand the pathogenesis of heart valve disease. *Cardiovasc Pathol*. 2011; 20(3): 183-90. doi: 10.1016/j.carpath.2010.09.008. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21075649/>
10. Butcher J.T., Nerem R.M. Valvular endothelial cells regulate the phenotype of interstitial cells in co-culture: effects of steady shear stress. *Tissue Eng*. 2006; 12(4): 905-15. <https://doi.org/10.1089/ten.2006.12.905>
11. Wang H., Leinwand L.A., Anseth K.S. Cardiac valve cells and their microenvironment--insights from in vitro studies. *Nat Rev Cardiol*. 2014; 11(12): 715-27. doi: 10.1038/nrcardio.2014.162. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485434>
12. Barcelos A., Tibirica E., Lamas C. Evaluation of microvascular endothelial function and capillary density in patients with infective endocarditis using laser speckle contrast imaging and video-capillaroscopy. *Microvasc Res*. 2018; 118: 61-8. doi: 10.1016/j.mvr.2018.02.007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754178/>
13. Franssen C., Chen S., Unger A., Korkmaz H.I., De Keulenaer G.W., Tschöpe C., et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016; 4(4): 312-24. doi: 10.1016/j.jchf.2015.10.007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26682792/>
14. Mukhamadiarov P.A., Sevostianova V.V., Shishkova D.K., Nasonova M.V., Zinchuk S.F., Kudryavceva U.A. Composite contrast using to research biological objects by scanning electron microscopy. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017; (3): 93-103. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-3-93-103 <https://www.nii-kpssz.com/jour/article/view/310/274> (In Russian)
15. Mukhamadiarov R.A., Kutikhin A.G. Backscattered scanning electron microscopy approach for assessment of microvessels under conditions of normal microanatomy and pathological neovascularization. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020; 169(4): 525-30. doi: 10.1007/s10517-020-04927-1. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10517-020-04927-1>
16. Mahler G.J., Farrar E.J., Butcher J.T. Inflammatory cytokines promote mesenchymal transformation in embryonic and adult valve endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33(1): 121-30. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300504. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23104848/>
17. Bischoff J., Aikawa E. Progenitor cells confer plasticity to cardiac valve endothelium. *J Cardiovasc Transl Res*. 2011; 4(6): 710-9. doi: 10.1007/s12265-011-9312-0. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21789724>
18. Gao X., Wu D., Dou L., Zhang H., Huang L., Zeng J., et al. Protective effects of mesenchymal stem cells overexpressing extracellular regulating kinase 1/2 against stroke in rats. *Brain Res Bull*. 2019; 149: 42-52. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.04.006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31002912>

Сведения об авторах:

Мухамадияров Ринат Авхадиевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, e-mail: rem57@rambler.ru;

Кутихин Антон Геннадьевич, канд. мед. наук, зав. лаб. фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, e-mail: antonkutikhin@gmail.com