

# Ремоделювання, гібернація і апоптоз кардіоміоцитів при артеріальній гіпертензії та інфаркті як предиктор серцевої недостатності

Ю.Г. КИЯК, д. мед. н., професор; О.Ю. БАРНЕТТ

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

## Резюме

### Ремоделирование, гибернация и апоптоз кардиомиоцитов при артериальной гипертензии и инфаркте как предиктор сердечной недостаточности

Ю.Г. Кияк, О.Ю. Барнетт

В статье рассматриваются вопросы ремоделирования сердца при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Приведены результаты исследования 36-ти некропатов миокарда разных участков левого желудочка и 10-ти биоптатов миокарда пациентов, которым было проведено аорто-коронарное шунтирование или вентрикулопластика. Результаты исследования позволило сделать заключение, что артериальная гипертензия приводит к развитию гипертрофии и ремоделированию кардиомиоцитов и микроциркуляторного русла, степень которого коррелирует с тяжестью артериальной гипертензии. Острый инфаркт миокарда, кроме некроза, приводит к оглушенности и гибернации клеток миокарда в различных зонах левого желудочка, а в дальнейшем к их апоптозу или вторичному некрозу и развитию сердечной недостаточности и систолической дисфункции левого желудочка. Своевременная реваскуляризация миокарда позволяет предупредить эти явления и поддержать жизнеспособность гибернированных клеток в зоне ишемии и инфаркта. Для профилактики гибернации и апоптоза кардиомиоцитов при артериальной гипертензии и остром инфаркте миокарда необходимо своевременное назначение сосудистых и кардиопротекторов с доказанной эффективностью.

**Ключевые слова:** ремоделирование, гибернация миокарда, апоптоз кардиомиоцитов, аутопсия, некропсия

## Summary

### Remodelling, hibernation and apoptosis of cardiomyocytes at arterial hypertension and infarction as premonitory sign of heart failure

Yu.H. Kyiak, O.Yu. Barnett

The article touches upon the issue of heart remodelling at arterial hypertension, cardio ischemia and heart failure. The results of the research of 36 myocardium necroptic samples of different areas of the left ventricle and 10 myocardium bioptic samples of patients, who experienced coronary artery bypass surgery or ventriculoplasty, are shown in the article. The conclusion of the investigation is that arterial hypertension leads to the hypertrophy development and to remodelling of cardiomyocytes and microvasculature, degree of which correlates with the severity of arterial hypertension. The acute myocardial infarction except necrosis results in obnubilation and hibernation of myocardium cells in different areas of the left ventricle, and leads to their further apoptosis or secondary necrosis, heart failure and systole disfunction of the left ventricle. The timely revascularization of myocardium is an efficient preventive measure and supports viability of hibernated cells in the ischaemic and infarction zones. Thus, among the preventive measures for hibernation and apoptosis of cardiomyocytes at arterial hypertension and acute myocardial infarction one may find the timely prescription of vascular and cardio protectors with the well-proven efficiency.

**Key words:** remodelling, hibernation of myocardium, apoptosis of cardiomyocytes, autopsy, necropsy

Багато питань патогенезу і морфогенезу серцево-судинних захворювань (ССЗ) є недостатньо вивченими і дискусійними. Значної уваги з позиції фундаментальних наук та клінічної кардіології заслуговують питання, що стосуються ремоделювання серця при артеріальній гіпертензії (АГ), ішемічній хворобі серця (ІХС) та серцевій недостатності (СН) [1, 2]. Європейська асоціація кардіологів 27 червня 2011 р. звернулася із закликом замінити термін «гіпертрофія міокарда», котрий широко використовується для констатації змін у серці, і надати перевагу терміну «ремоделювання» міокарда [2]. Підставою для цього є ряд патофізіологічних процесів і цілий комплекс змін, що відбуваються на рівні клітин та структурних компонентів міокарда, що призводять до перебудови конфігурації і розмірів усіх камер серця. Враховуючи те, що кожна хвороба починається на субклітинному і клітинному рівнях, вивчення ультраструктурних основ пато- і морфогенезу СН на клінічному матеріалі набуває особливого значення [3, 4].

Дослідження процесів, що відбуваються в міокарді при ССЗ на ультраструктурному рівні є складною проблемою, бо традиційне патолого-анатомічне дослідження не розкриває в достатній мірі пато- і морфогенез ССЗ. Реальним шляхом одержати міокард, придатний для ультраструктурного дослідження (без посмертних змін), є черезшікрна трансторакальна експрес-некропсія серця в умовах клініки відразу після констатації біологічної смерті хворих [5–8]. Встановлено, що посмертні зміни в міокарді в перші 30 хв після смерті суттєво не впливають на ультраструктуру міокарда і дають можливість дослідити морфогенез ССЗ і СН у людини. На даний час існують численні публікації про клітинні основи патогенезу і морфогенезу ІМ, АГ, але вони переважно отримані в експерименті на тваринах [9–11]. Ці результати екстраполюються на людину, хоча відомо, що змодельовані хвороби на тваринах не відповідають особливостям цих захворювань у людини. Дослідження міокарда людини при АГ та ІХС на ультраструктурному рівні є малочисленими.

Вони стосуються переважно вивчення ендоміокардіальних біопсій міокарда при кардіоміопатіях і міокардитах, а також експрес-некропсії [4, 6, 12–15].

Донедавна вважали, що персистуюча дисфункція міокарда лівого шлуночка у пацієнтів з ІХС зумовлена незворотним ураженням міокарда. Однак з появою аорто-коронарного шунтування та ангіопластики стало очевидним, що при ішемічній кардіоміопатії міокард частково зберігає свою життєздатність і його скоротливість можна відновити після реваскуляризації [15, 16]. За останні роки увагу кардіологів та кардіохірургів все частіше привертають «нові ішемічні синдроми» [17–20], котрі включають оглушеність, гібернацію та прекодиціювання (метаболічна адаптація міокарда до ішемії). Термін «гібернація» був запозичений із зоології *Diamond* у 1978 р. [18]. Він означає пристосувальне зменшення скоротливості кардіоцитів (КМЦ) у відповідь на погіршення коронарного кровопостачання. За наявності гібернації зменшується скоротливість КМЦ як результат енергетичного дефіциту та реакція, направлена на збереження життєздатності міокарда.

Концепція про гібернацію міокарда (ГМ) вперше була запропонована у 1973 р. *Chatterjee* та кол., які звернули увагу на те, що після реваскуляризації міокарда з приводу нестабільної стенокардії у пацієнтів зменшується ступінь дисфункції лівого шлуночка (ЛШ). Згідно з тогочасним визначенням, гібернація – це порушення локальної скоротливості міокарда лівого шлуночка, що виникає в результаті вираженого та тривалого зниження коронарного кровотоку [21–24].

Клініко-функціональне обстеження пацієнтів та точна діагностика життєздатності міокарда має велике значення для визначення тактики лікування. Однак проблематичність такої діагностики зумовлена складністю виявлення ГМ. Застосування позитронно-емісійної томографії чи скінтиграфії міокарда з аналізом перерозподілу радіоактивного талію, а також стрес-ехокардіографії з добутамінном має найбільше значення для виявлення ГМ [2, 22, 23]. Тим не менше, золотим стандартом для виявлення морфологічних змін при гострій і хронічній ГМ залишається електронно-мікроскопічне дослідження біоптатів, отриманих під час операцій на серці, чи експрес-некропсії міокарда [14, 26].

Механізми виникнення серцевої недостатності при АГ достатньо не з'ясовані. Визначальним у її розвитку вважають ремоделювання та дисфункцію міокарда. Термін ремоделювання означає зміну конфігурації і розмірів камер лівого шлуночка серця, реорганізацію КМЦ, стромі і судин, що виникають під впливом гострого інфаркту міокарда (ГІМ), АГ, вад серця та інших захворювань [2]. Основу ремоделювання складають біохімічні та структурні зміни на клітинному рівні [3, 24], що призводять до дисфункції міокарда і порушення діастолічного наповнення лівого шлуночка [27–29]. Лише на пізніх стадіях АГ виникає систолічна дисфункція лівого шлуночка, що посилює серцеву недостатність.

Мета дослідження – з'ясувати ультраструктурні особливості клітинного ремоделювання міокарда при АГ, ГІМ і серцевій недостатності для покращення їхньої діагностики, лікування та профілактики.

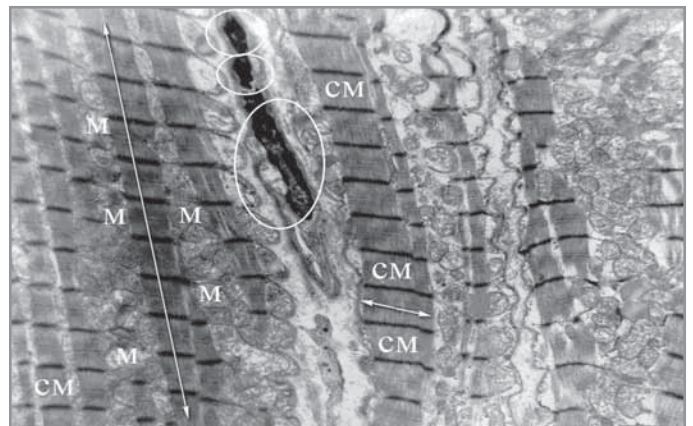
## Матеріали та методи дослідження

Досліджували ультраструктуру експрес-некроптів міокарда різних ділянок лівого шлуночка (ЛШ) 36-ти осіб (28 чоловіків і 8 жінок), які померли від першого або повторного ГІМ у віці 39–91 рік, а також біоптати міокарда 10-ти пацієнтів (чоловіки віком 38–66 років), яким виконали аорто-коронарне шунтування з приводу стенозуючого

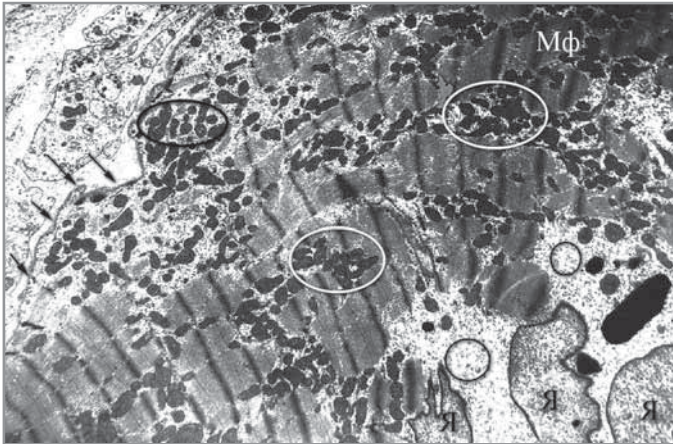
коронаросклерозу (n=5) або вентрикулопластику (n=5) з приводу хронічної постінфарктної аневризми серця. В більшості обстежених (72%) в анамнезі була АГ I–III ступенів. У випадках смерті хворих тканину для дослідження отримували шляхом трансторакальної експрес-некропсії серця в умовах стаціонару, через 10–15 хвилин після констатації біологічної смерті. Для отримання міокарда, придатного для електронного-мікроскопічного дослідження (без артефактів, спричинених автолізом), нами був розроблений метод експрес-некропсії серця [5]. Трансторакальну пункційну некропсію серця проводили безпосередньо після констатації біологічної смерті пацієнтів в інфарктному відділенні стаціонару. Правовою підставою для некропсії серця, що прирівнюється за термінами до раннього посмертного розтину, був наказ МОЗ СРСР №667 від 15 жовтня 1976 р. і наказ МОЗ України №81 від 12.05.1992 р. Згідно з цими наказами, аутопсія дозволяється (відповідно, і пункційна некропсія серця) одразу ж після констатації біологічної смерті хворих лікарями лікувального закладу. Досліджували інтактні та навколоінфарктні ділянки лівого шлуночка, а також зону інфаркту. Фіксацію біоптатів і некроптів міокарда проводили 2% розчином осмію (*OSO4*). Отримані результати порівнювали з клінічними даними і прижиттєвими функціональними показниками лівого шлуночка за даними електрокардіографії (ЕКГ) та ехокардіографії (Ехо-КГ). Контролем був міокард 12 осіб аналогічного віку, які померли від екстракардіальних причин.

## Результати та їх обговорення

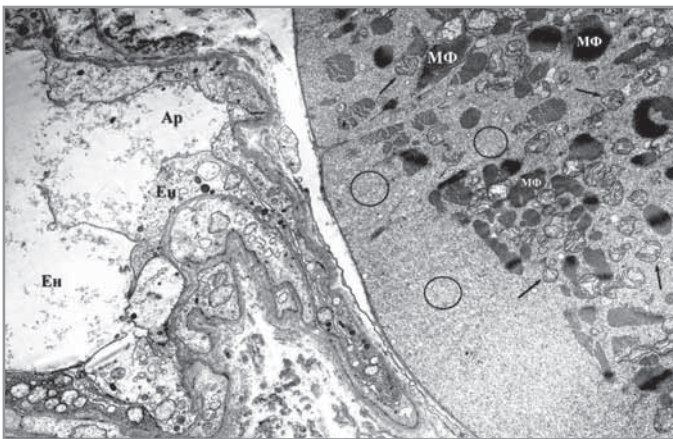
Для вивчення гіпертрофії і ремоделювання КМЦ під впливом АГ ми аналізували інтактні ділянки лівого шлуночка та міоцити без ознак ішемії, щоб уникнути змін, зумовлених ГІМ. Виявлено, що АГ II і III стадій призводить до збільшення довжини і ширини КМЦ в результаті потовщення міофібрил і появи додаткових саркомерів, як основної структурної складової цих клітин (рис. 1, 2). Крім того, виявлено гіпертрофію і деформацію ядер КМЦ, а також поліплоїдію: по 2–3 ядра в одній гіпертрофованій клітині (рис. 2). У гіпертрофованих КМЦ спостерігався нерівномірний перерозподіл і скупчення мітохондрій з подальшою їхньою деструкцією, деформація гіпертрофованих ядер, вакуолізація ендоплазматичної сітки та накопичення



**Рис. 1.** Електронна мікрофотографія трьох гіпертрофованих кардіоцитів (КМЦ) циліндрично-подібної форми, з їх переважним збільшенням у довжину. На кожен саркомер припадає декілька мітохондрій (М). Ознакою гіпертрофії КМЦ є збільшення довжини міофібрил (↑) і ширини (↔) деяких саркомерів (СМ). Залишки зруйнованого кровоносного капіляра (0), затисненого між КМЦ. Пацієнт С., 79 р., АГ, III стадія. Повторний ГІМ задньої стінки лівого шлуночка. Збільш. × 2 000

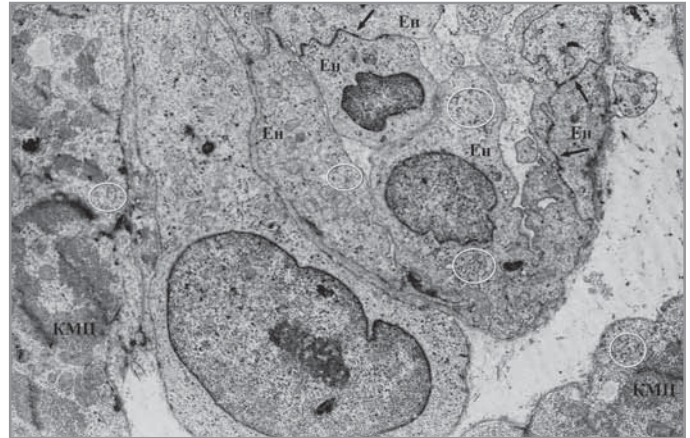


**Рис. 2.** Електронна мікрофотографія значно гіпертрофованого кардіоміоцита (КМЦ) з його переважним збільшенням у ширину. Він набув округлої форми з нерівномірним скупченням мітохондрій (O) без ознак ішемії. Концентрично розташовані і фрагментовані міофібрили (Мф) втратили зв'язок із сарколемою (→). Навколо трьох ядер (Я) у центральній частині КМЦ помірно збільшення гранул глікогену (o) як ознака його гібернації. АГ, III стадія. Гіпертензивне серце. ГІМ, набряк легень. Збільш.  $\times 3\ 000$



**Рис. 3.** Високий ступінь тотальної хронічної гібернації гіпертрофованого кардіоміоцита (КМЦ) як ознака гіпертензивної кардіоміопатії. Заміщення саркоплазми гранулами глікогену (O) у результаті редукції міофібрил (МФ). Дрібні, дегенеративно змінені мітохондрії (→) як передвісники апоптозу КМЦ. Деформація артеріоли (Ар), набряк і руйнування ендотеліоцита (Ен) та запусніня її просвіту. АГ, III ст. Гіпертензивне серце. ГІМ. Розрив міжшлуночкової перегородки. Набряк легень. Збільш.  $\times 5\ 000$

гранул глікогену. Відповідно до збільшення важкості і стадії АГ наростають дегенеративні зміни в серцевих міоцитах, котрі проявляються фрагментацією і лізісом міофібрил, дегенерацією, руйнуванням та зникненням мітохондрій з навколяядерного простору і з-поміж саркомерів (рис. 2). Накопичення гранул глікогену, як ознака гібернації гіпертрофованих КМЦ, починається навколо ядра у центральній частині клітин, а у подальшому воно поширюється між саркомерами і мікрофіламентами, а також на субсарколемальний простір. Ця послідовність суттєво порушується, якщо КМЦ зазнав оглушення: кумуляція глікогену може розпочатися із субсарколемального простору. При гіпертрофії КМЦ часто втрачають циліндричноподібну форму, деформуються і набувають овальної або неправильної конфігурації, бо руйнуються вставні диски. З часом виникає дисоціація КМЦ між собою. При цьому втрачається не тільки синцитійна

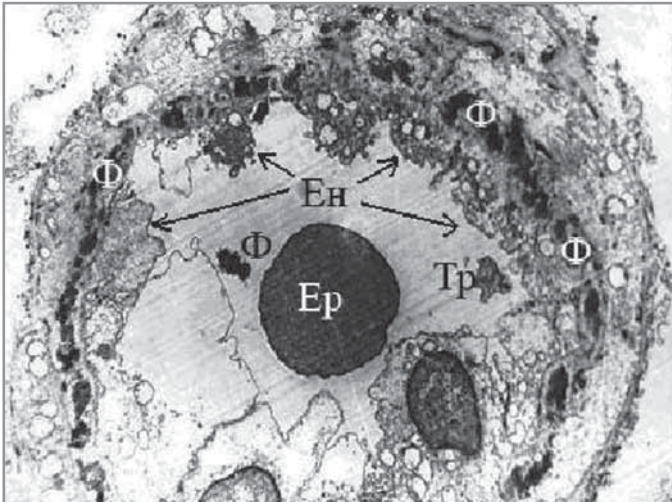


**Рис. 4.** Ультраструктурні ознаки гіпертензивної васкулопатії. Облітерація просвіту кровоносного капіляра в результаті гіпертрофії і проліферації ендотеліоцитів (Ен) та утворення додаткових контактів (→) між ними. Нагромадження гранул глікогену (O) в Ен і КМЦ як ознака їх гібернації. В результаті проліферації Ен виникла багатoshаровість ендотеліальної вистілки (не характерна для кровоносних капілярів), що призвело до появи гіпертензивної мікроангіопатії. Попередній випадок. Збільш.  $\times 8\ 000$

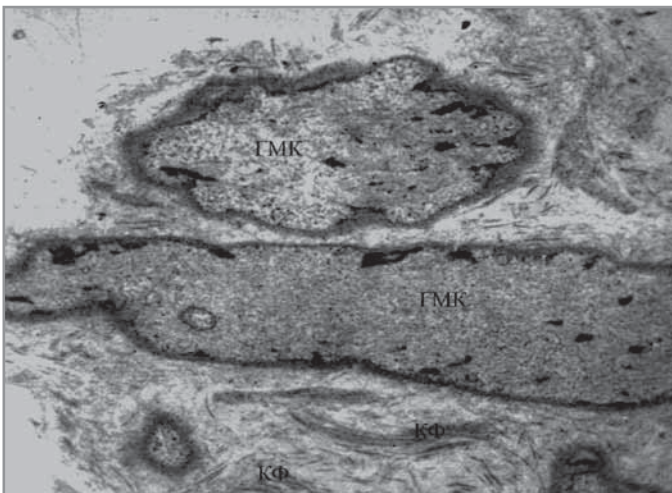
будова міокарда, але й порушується здатність КМЦ до синхронного скорочення і релаксації, що призводить до локальних розладів скоротливості міокарда (гіпокінезія) за даними Ехо-КГ. Гіпертрофія КМЦ сприяє їхньому ремодельованню і хронічній гібернації. Виникають гіпокінетичні КМЦ, що переважно містять фрагменти або й рудименти міофібрил і надмірну кількість глікогену (рис. 3). На підставі виявлених ультраструктурних змін можна зробити висновок про існування гіпертензивної кардіоміопатії, котра електрокардіографічно і на Ехо-КГ проявляється гіпертензивним серцем і призводить до сегментарних розладів скорочення лівого шлуночка та діастолічної жорсткості міокарда.

Гіпертрофія і гібернація КМЦ при АГ відбувається паралельно з ремодельованням мікросудин міокарда (рис. 1, 3–5). АГ призводить до гіпертрофії і проліферації судинного ендотелію, з облітерацією просвіту деяких капілярів включно (рис. 4). Ці зміни викликають звуження просвіту мікросудин, руйнування деяких з них, погіршення мікроциркуляції і призводять до гіпоперфузії КМЦ. За умов ратифікації капілярів і артеріол виникає хронічна гібернація гіпертрофованих КМЦ. Паралельно розвивається набряк строми міокарда і фіброз інтерстицію.

В гіпертензивному серці руйнуються не тільки кровоносні капіляри, але й досить великі артеріоли (особливо при появі ішемії або ГІМ). За цих умов виникає апоптоз частини ендотеліоцитів (зморщення, підвищення їх електронно-оптичної щільності, вакуолізація, мікроклазматоз, фрагментація) у той час як інші гинуть шляхом некрозу (набряк цитоплазми, лізис органел, розрив зовнішньої цитоплазматичної мембрани). При руйнуванні ендотеліального шару артеріол з добре розвиненою адвентицією переважно гинуть і гладком'язові клітини (ГМК) медії (рис. 5). При загибелі гіпертрофованого ендотелію дрібних артеріол, із слабо розвиненою адвентицією, ГМК медії виживають і мігрують в інтерстиції (рис. 6), призводячи до його фіброзу. Як відомо, ГМК здатні продукувати колагенові фібрили. Проліферація ГМК у строми серця започатковує неоваскуляризацію міокарда. Наявність АГ, а також післяінфарктного кардіосклерозу, суттєво стимулює цей процес і відбувається новоутворення не тільки кровоносних капілярів, але й артеріол з появою неоінтими.

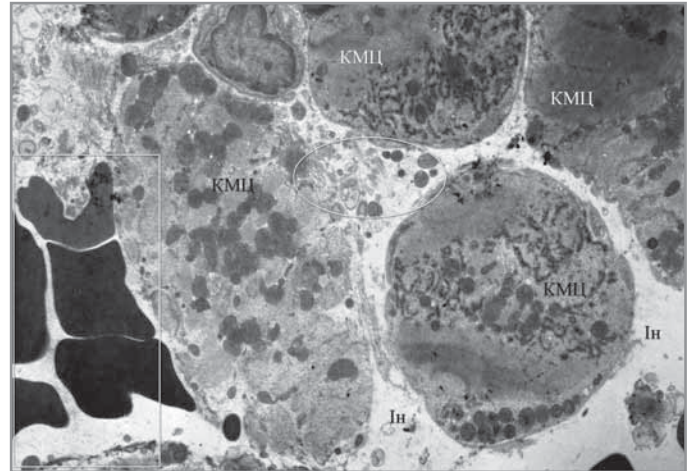


**Рис. 5.** Загибель коронарної артеріоли (Ар) в результаті апоптозу (→) і некрозу судинного ендотелію (Ен) та гладком'язових клітин медії (медіанекроз) з проникненням туди фібрину (Ф). У просвіті Ар ще міститься еритроцит (Ер), тромбоцит (Тр) і кулька фібрину (Ф). АГ, III стадія. ГІМ. Збільш. × 3 000

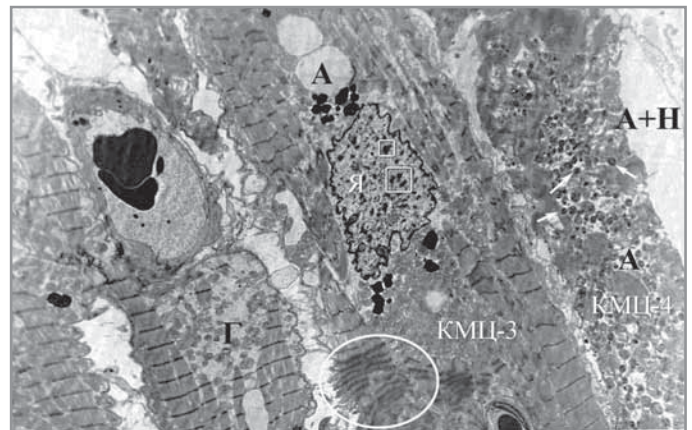


**Рис. 6.** Міграція гладком'язових клітин (ГМК) від стінок артеріол у товщу міокарда при АГ та ГІМ. Синтез ними колагенових фібрил (КФ), що призводить до фіброзу інтерстицію. Збільш. × 10 000

Під впливом ГІМ, що спричинює некроз міокарда у басейні обтурованої тромбом коронарної артерії, у навколоінфарктних та у відділених ділянках гіпертрофованого лівого шлуночка виникають вогнищеві некрози КМЦ, особливо при несприятливому перебігу захворювання (набряк легень, кардіогенний шок). За наявності фонові АГ, стабільної стенокардії III функціонального класу (ФК) і післяінфарктного кардіосклерозу протягом багатьох років суттєво прогресує хронічна гібернація і апоптоз КМЦ у ураженій інфарктом стінці лівого шлуночка (рис. 7), що визначає важкий перебіг захворювання у такого контингенту хворих і більшу схильність у них до розвитку СН. Гібернація КМЦ під впливом ГІМ супроводжується значно більшою різноманітністю уражень, ніж при ізольованій гіпертензивній кардіоміопатії, у зв'язку з тим, що виникають контрактурні зміни міофібрил, вакуолізація саркоплазми і конденсація ядерного хроматину (рис. 8), як передвісник апоптозу.



**Рис. 7.** Гіпокінетична зона в ділянці перенесеного інфаркту без підвищення сегменту ST і без зубця Q. Мікрокрововилив (□), набряк інтерстицію (Ін) і дисоціація кардіоміоцитів (КМЦ) між собою. Лізис сарколеми одного з гіпертрофованих КМЦ і вихід мітохондрій (без ознак ішемії) в Ін (О). АГ, I стадія. Стабільна стенокардія, III ф. клас. Післяінфарктний кардіосклероз. СН, II-А стадія Збільш. × 2 000

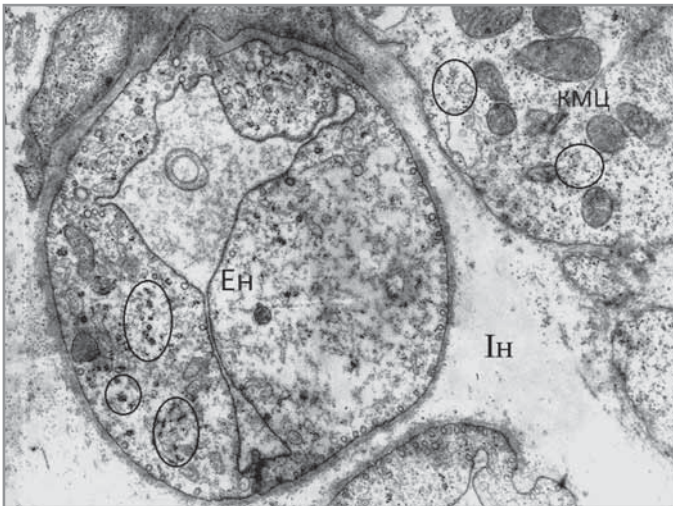


**Рис. 8.** Різні форми ураження кардіоміоцитів (КМЦ) в «інтактній зоні» при інфаркті: гібернація (Г), оглушеність (О), апоптоз (А) та вторинний некроз (А+Н) апоптозно зміненого КМЦ-4 в результаті відшарування сарколеми і набряку саркоплазми. Ознакою апоптозу КМЦ-3 є деформація ядра (Я) і конденсація ядерного гетерохроматину (□). Класичним проявом постреперфузійного апоптозу КМЦ-4 є наявність дрібних округлої форми мітохондрій (→). АГ, III стадія. Повторний ІМ задньої стінки лівого луночка. Набряк легень. Збільш. × 2 000

Іншими словами, ГІМ суттєво погіршує стан як гіпертрофованих, так і гібернованих клітин у всіх ділянках лівого шлуночка, провокуючи їх апоптоз і некроз. Крім того, виникають післяреперфузійні ураження (рис. 8). Однією з причин вакуолізації цитоплазми КМЦ є фрагментація і набряк ендоплазматичної сітки, що свідчить про початок їх апоптозу. Значна деформація ядер з появою масивних або загострених виступів каріоплазми і конденсація ядерного гетерохроматину, а також глибокі інвагінації каріолеми в товщу гіпертрофованих ядер теж належать до характерних ознак важкої гібернації КМЦ і початку їх апоптозу.

В інтактних ділянках ЛШ при ГІМ, ускладненому набряком легень або кардіогенним шоком, часто зустрічаються гостро гіберновані КМЦ і ендотеліоцити (рис. 9). Для них є характерним помірний набряк як саркоплазми КМЦ, так і цитоплазми ендоте-

ліоцитів і поява в клітинах збільшеної кількості гранул глікогену. На відміну від гострої гібернації клітин, зумовленої їхньою гіперперфузією, ішемія КМЦ призводить до зникнення гранул глікогену із саркоплазми, набряку мітохондрій і кристалізації, контрактурних змін у міофібрилах, а також іноді до розриву або лізису сарколеми, що належать до класичних ознак ішемічного некрозу КМЦ.

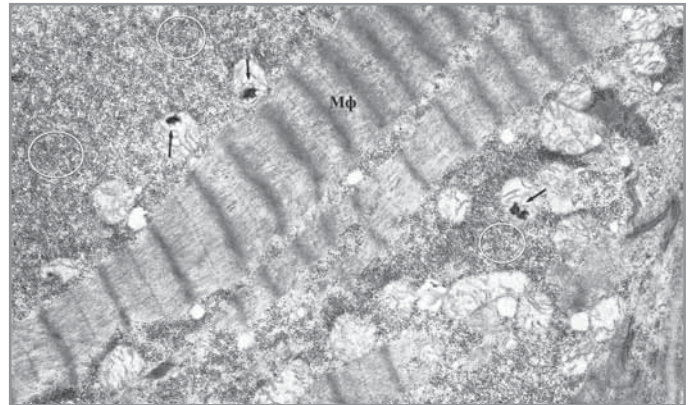


**Рис. 9.** Гостро гібернований кардіоміоцит (КМЦ) та ендотеліоцит (Ен) кровоносного капіляра. В саркоплазмі КМЦ міститься збільшена кількість поодинокі розташованих гранул  $\beta$ -глікогену (O), а в цитоплазмі Ен вони зібрані в розетки і ланцюжки (O), характерні для  $\alpha$ -глікогену). Набряк інтерстицію (Ін). ГІМ. Кардіогенний шок. Збільш.  $\times 10\ 000$

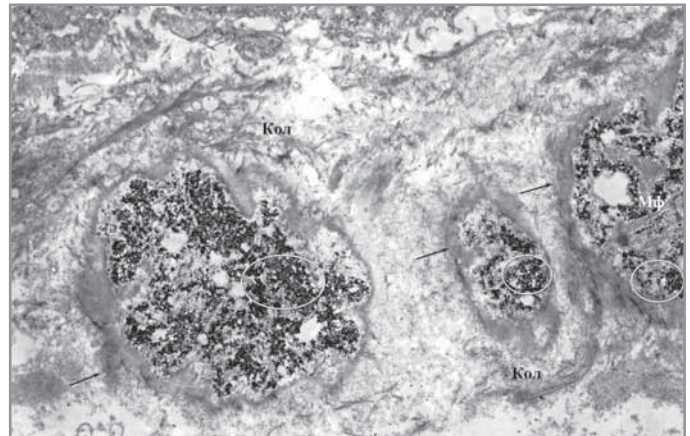
У біопатах із некропатів із гіпокінетичних стінок лівого шлуночка (навколоінфарктні зони, фаза рубцювання) переважають хронічно гіберновані КМЦ (рис. 10), значна частина їх мають ознаки апоптозу або некрозу. В зонах рубця, що проявляються акінезією міокарда, виявлено значну кількість гібернованих КМЦ, а також від 10 до 30% клітин з ознаками апоптозу або апоптозні тільця (рис. 11). Апоптозу часто передують нерівномірна конденсація гетерохроматину в ядрах, з наступним їхнім каріорексисом. У стінці гострої аневризми серця рідко зустрічаються апоптозні тільця, тоді як у стінці хронічної аневризми серця серед фіброзної тканини домінують гіберновані клітини і апоптозні тільця (рис. 12). Останні, на відміну від некротично змінених клітин, частково оточені сарколемою та потовщеним базальним шаром.

При незначній давності аневризми (3 місяці після ГІМ) гіберновані КМЦ часто гинуть шляхом вторинного некрозу (виникнення набряку саркоплазми і мітохондрій, розрив сарколеми), у той час як у пізніші терміни (включно до 14 років після перенесеного ГІМ) гіберновані клітини переважно гинуть у результаті апоптозу, але ще зберігаються явища вторинного некрозу деяких апоптозно змінених міоцитів.

Ремодельовання КМЦ як причина серцевої недостатності і несприятливого прогнозу ССЗ привертає все більше уваги науковців усього світу. Клітинні механізми виникнення серцевої недостатності зараз опинилися в центрі уваги багатьох дослідників цієї проблеми [48–50]. Згідно з резолюцією XI Національного конгресу кардіологів України (Київ, 28–30 вересня 2010 р.) фундаментальні клінічні дослідження в галузі клітинної кардіології належать до перспективних напрямів у межах НАНУ, НАМНУ і МОЗ України на найближчі 25–30 років (Артеріальна гіпертензія, №5 (13), 2010,



**Рис. 10.** Тривало гібернований кардіоміоцит з колоінфарктної зони (фаза рубцювання) з ознаками оглушеності і перескорочення міофібрил (Мф). Нагромадження в саркоплазмі гранул глікогену (O). Щільні депозити у мітохондріях (→) як ознака післяреперфузійних уражень. ГІМ. Набряк легень. Збільш.  $\times 10\ 000$



**Рис. 11.** Три апоптозні тільця в зоні рубця, серед елементів новоутвореної сполучної тканини і колагенових фібрил (Кол). Вони щент заповнені гранулами глікогену (O) і оточені потовщеним базальтовим шаром (→), в одному з них – залишки міофібрил (Мф). ГІМ. Зона рубцювання. Збільш.  $\times 10\ 000$

с. 81–83). Вказана ситуація частково зумовлена сучасними даними про дисфункцію міокарда, що виникає при ураженні мітохондрій, зокрема, з причини тісного зв'язку між продукцією ними енергії і здатністю КМЦ до скорочення [49–51].

Добре відомо, що АТФ синтезується в мітохондріях у результаті метаболічних процесів, а макроергічні фосфати відповідальні не тільки за функціональний стан міокарда, але й суттєво впливають на процеси гіпертрофії клітин [49, 50]. У цьому аспекті особливої уваги заслуговує зв'язок між гіпертрофією КМЦ і адаптацією мітохондрій до цього процесу, а також перехід від гіпертрофії до гібернації КМЦ, їх апоптозу та розвитку серцевої недостатності.

Найдостовірнішою ознакою гібернації КМЦ є внутрішньоклітинна кумуляція глікогену як показник нездатності мітохондрій до окислення глюкози, що надходить у клітини [38, 49, 50]. Іншими словами, гібернація КМЦ фактично є синонімом вуглеводної дистрофії, котра виникає через ураження мітохондрій. З цього боку її можна розглядати як мітохондріальну кардіоміопатію. Відтак стає актуальним пошук засобів, котрі б забезпечили фармакологічний захист мітохондрій від ішемії, перевантаження іонами кальцію,



**Рис. 12.** Електронна мікрофотографія стінки хронічної післяінфарктної аневризми. Серед фіброзної тканини знаходяться три апоптотні тільця (→), оточені базальним шаром. Вони містять гранули глікогену і дегенеративно змінені мітохондрії та залишки міофібрил. Збільш. x 1 700

ураження вільними радикалами та недоокисленими жирними кислотами. Усі ці пошкоджуючі фактори мають місце при ГІМ. За відсутності ефективної кардіопротекції у пацієнтів з АГ та ГІМ уникнути гібернації КМЦ і попередити їх апоптоз є досить проблематичним. Необхідний інтенсивний пошук медикаментів з мітохондріально-протекторним ефектом [49, 50].

Проведене нами дослідження виявило, що АТ вже на ранніх стадіях захворювання призводить до гіпертрофії і ремоделювання мікроциркуляційного русла міокарда і КМЦ, що свідчить про існування специфічної гіпертензивної кардіоміопатії та мікроангіопатії. За цих умов виникає гібернація міокарда та серцева недостатність. Наявність ЕКГ і Ехо-КГ ознак гіпертензивного серця, а також діастолічної дисфункції лівого шлуночка і сегментарних розладів скоротливості міокарда (гіпокінезія), корелює з присутністю у стінках лівого шлуночка ремоделюваних і гібернованих КМЦ.

Відносно гіпертрофії і ремоделювання кардіоміоцитів, то вдалося з'ясувати, що серед них досить часто зустрічаються поліплоїдні клітини, котрі містять два або три ядра. Згідно з домінуючим уявленням, зазвичай у дорослих осіб КМЦ є одноядерними, а поліплоїдія переважно зустрічається у постнатальний період і при ділатативній кардіоміопатії [28, 45]. Вона виникає під впливом активації метаболічних процесів, зокрема посиленого синтезу ДНК.

Виявлено, що тригером ремоделювання, а у подальшому гібернації КМЦ при ГІМ найчастіше є оглушеність (перескорочення – перерозтягнення міофібрил). Вона виникає внаслідок ішемії міокарда, пароксизмів тахіаритмії та гіпертензивних кризів і супроводжується контрактурними ураженнями міофібрил та хаотичним перерозподілом мітохондрій в саркоплазмі. Ці зміни сприяють гібернації КМЦ, а остання має тенденцію прогресувати [18, 19, 21].

Ряд авторів вважають причиною гібернації КМЦ постреперфузійні ураження міокарда [13]. За нашими спостереженнями, вони супроводжуються появою дрібних мітохондрій, із щільними внутрішньомітохондріальними депозитами, котрі, як відомо, містять кальцій. Ці клітини переважно гинуть шляхом некрозу. Іноді в гібернованих клітинах, що зазнали оглушення, теж зустрічаються дріб-

ні мітохондрії але з менш щільними, аморфними включеннями, що необхідно диференціювати з післяреперфузійними ураженнями. Тим не менше, явні постреперфузійні ураження КМЦ закінчуються некрозом, але не гібернацією.

За умов гіперфузії міокарда гібернація може бути як короткотривалою (гострою), так і довготривалою (хронічною) [18, 19, 21, 35]. Ці варіанти гібернації добре досліджені в експериментальних і клінічних умовах [13, 18, 24–26, 33]. Згідно з нашими спостереженнями, доцільно виділити ще, як мінімум, чотири клінічні варіанти хронічної гібернації КМЦ:

- 1) «гіпертензивна» – у пацієнтів з гіпертензивною кардіоміопатією;
- 2) «ішемічна» – у пацієнтів з різними формами ІХС та ознаками ішемічної кардіоміопатії;
- 3) «застійна» – при хронічній серцевій недостатності різного генезу;
- 4) «змішана», – яка виникає під впливом АГ, ІХС і таких поширених токсичних чинників, як алкоголь, тютюнопаління і професійні шкідливі чинники. Кожен із цих чотирьох варіантів гібернації КМЦ має свої ультраструктурні особливості, зумовлені особливостями етіологічних чинників та гострою виникнення.

Є досить поширене уявлення, що гіберновані клітини зазнають дедиференціації, а не дегенерації і тим самим нагадують ембріональні клітини [18, 45], відтак припускають, що вони здатні відновлювати свою функцію після реваскуляризації. Згідно з нашими спостереженнями, гібернація КМЦ відображає не дедиференціацію, а вуглеводну дегенерацію зі схильністю клітин до апоптозу, і тільки на початкових етапах цього процесу реваскуляризація міокарда може відновити їх життєздатність. Наші дослідження узгоджуються з результатами, отриманими деякими іншими авторами на клінічному матеріалі [47] і в експерименті [48] про те, що гібернація КМЦ належить до преапоптотичного стану.

У даний час невідомо, як довго КМЦ можуть знаходитися у стані гібернації [31, 42] і який мінімальний рівень кровообігу необхідний, щоб уникнути апоптозу. Досліджуючи ультраструктуру біопсійного матеріалу, отриманого при резекції п'яти післяінфарктних аневризм в осіб, які перенесли ГІМ від 3 місяців до 14 років тому, ми з'ясували, що навіть через 14 років після перенесеного ГІМ у стінці хронічної аневризми серця персистують гіберновані клітини, котрі вже втратили свою функціональну здатність, але тривало персистують і поступово гинуть шляхом апоптозу.

Отже життєздатність гібернованих КМЦ у гіпертензивному серці, в зоні рубця, а також у стінці хронічної післяінфарктної аневризми серця зберігається протягом багатьох років, і без своєчасного відновлення кровопостачання гіберновані КМЦ повільно гинуть шляхом апоптозу або вторинного некрозу.

Виявлено, що існує значна ультраструктурна мозаїчність між гіпертрофованими та ремоделюваними КМЦ, розташованими в межах будь-якої мінімально ураженої мікрозони лівого шлуночка, навіть не говорячи про різноманітність субклітинних відмінностей між міокардіальними клітинами в навколоінфарктних ділянках. Все це свідчить про часткову втрату міокардом синцитійної будови при гіпертрофії, ремоделюванні, ішемії, гібернації та апоптозі КМЦ. В результаті вказаних структурно-функціональних змін, виникає дисоціація КМЦ, активуються процеси фіброзу строми серця і виникає скоротлива слабкість міокарда. Велика різноманітність структурної організації цитоплазми у поряд розташованих КМЦ чи ендотеліальних клітинах мікросудинного русла при ремоделюванні міокарда засвідчує високу інформативність та наукову цін-

ність ультраструктурного дослідження не тільки біоптатів міокарда, але й експрес некропатів, що значно легше організаційно отримати.

Важливо зазначити, що протягом перших 10–15 хвилин після біологічної смерті пацієнтів в КМЦ при ультраструктурному дослідженні практично не помітно слідів автолізу, а гіберновані і апоптозно змінені клітини значно довше не піддаються цьому процесу. Функціонально активні клітини у цих же умовах швидше зазнають автолізу. Аутопсійний матеріал дає змогу уникнути артефактів (контрактурні зміни міоцитів, мікрокрововиливи), що можуть дезорієнтувати дослідників і бути причиною помилкового трактування виявлених змін.

## Висновки

1. Артеріальна гіпертензія призводить до розвитку гіпертрофії і ремоделювання КМЦ та мікроциркуляційного русла, що свідчить про існування гіпертензивної кардіоміопатії і васкулопатії. Ступінь ремоделювання КМЦ і мікросудинного русла корелюють із важкістю АГ.
2. Артеріальна гіпертензія і гіпертрофія міокарда сприяють хронічній гібернації кардіоміоцитів, що значно прогресує з появою гострої і хронічної коронарної недостатності.
3. Гібернація кардіоміоцитів при артеріальній гіпертензії і гострому інфаркті міокарда належить до преапоптозного стану.
4. Електрокардіографічні і Ехо-КГ ознаки гіпертензивного серця та діастолічної дисфункції лівого шлуночка корелюють із наявністю хронічно гібернованих КМЦ в міокарді.
5. Гострий інфаркт міокарда, крім некрозу, призводить до оглушеності та гібернації багатьох клітин міокарда у різних зонах лівого шлуночка, що часто закінчується їх апоптозом або вторинним некрозом і розвитком серцевої недостатності та систолічної дисфункції лівого шлуночка.
6. Електрокардіографічні ознаки гострої та хронічної ішемії міокарда корелюють із наявністю гібернованих кардіоміоцитів, їх апоптозом та вогнищевими некрозами в басейні ураженої коронарної артерії.
7. Хронічно гіберновані кардіоміоцити персистують протягом багатьох років у гіпертензивному серці, в зоні рубця та у стінці хронічної післяінфарктної аневризми серця. Вони поступово гинуть шляхом апоптозу або вторинного некрозу, особливо при повторних епізодах ішемії.
8. Гібернація і апоптоз кардіоміоцитів суттєво зменшують масу і скоротливу здатність міокарда, призводячи до виникнення хронічної і гострої серцевої недостатності.
9. Важливим чинником підтримки життєздатності гібернованих клітин у зоні ішемії та інфаркту, а також попередження їх апоптозу, є вчасна реваскуляризація міокарда.
10. Для профілактики гібернації і апоптозу кардіоміоцитів за наявності АГ та ПІМ необхідне своєчасне, в оптимальних дозах, призначення васкуло- і кардіопротекторів з доведеною здатністю попереджувати апоптоз клітин міокарда (іАПФ, карведілол, спіронолактон, тріметазидин) для профілактики серцевої недостатності.

## Література

1. Beltram J., Crea F., Camici P. Advances in coronary microvascular dysfunction // Heart, Lung and Circulation. – 2009. – Vol. 18. – P. 19–27.
2. Knoll R., Iaccarino G., Tarone G. et al. Towards a re-definition of 'cardiac hypertrophy' through a rational characterization of left ventricular phenotypes: a position paper of the Working Group 'Myocardial Function' of the ESC // Eur. J. Heart Failure. – 2011. – Vol. 13. – P. 21–30.
3. Gerdes AM, Capass JM. Structural remodeling and mechanical dysfunction of cardiac myocytes in heart failure // J Mol Cell Cardiol. – 1995. – Vol. 27. – P. 849–856.
4. Baandrup U, Florio RA, Roters F., et al. Electron microscopic investigation of endomyocardial biopsy samples in hypertrophy and cardiomyopathy: A semiquantitative study in 48 patients // Circulation. – 1981. – Vol. 63. – P. 1289–1298.
5. Кияк Ю.Г., Чнгрян Г.В., Медведик Л.О., Соломенчук Т.М. Методика експрес-некропсії серця для електронно-мікроскопічного дослідження міокарда. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні методи наукових досліджень в морфології і патології», Миргород, 25–26 березня, Полтава. – 2003. – с. 14–16.
6. Kyyak YH, Zerbino DD. Pathogenesis and morphogenesis of microcirculatory disorders in myocardial infarction. Clinical and ultrastructural examination // Pol. J. Pathol. – 1996. – Vol. 47. – P. 27–32.
7. Лазутин В.К. Некоторые клинико-морфологические особенности инфаркта миокарда, осложненного кардиогенным шоком и прогрессирующей недостаточностью кровообращения: Автореф. дис. канд. мед. наук.: – Москва, 1971. – 22 с.
8. Митин К.С. Субмикроскопическая морфология сердца при инфаркте миокарда: Автореф. дис. д-ра мед. наук.: – Москва. – 1969. – 38 с.
9. Гавриш А.С., Сычев Р.И. Функциональная морфология микроциркуляторного русла миокарда при острой и рецидивирующей коронарной недостаточности // Укр. кард. журнал. – 1994. – № 5–6. – С. 84–89.
10. Breisch E.A., Bove A.A., Phillips S.J. Myocardial morphometries in pressure overload left ventricular hypertrophy and regression // Cardiovasc. – 1980. – V. 14. – P. 161–168.
11. Kaneko N., Takeishi M. New theory on the pathogenesis of acute myocardial infarction // Jap Circul J. – 1986. – V. 50, №2. – P. 198–212.
12. Kyyak J., Tshngryan G, Zhukovsky Y. Myocardial hibernation as a cause of heart failure in acute myocardial infarction // Advances in Heart Failure / Momduzzi Editorial, Medimond Medical Publications, 2002, p. 147–150.
13. Schaper J. Ultrastructural aspects of ischemia and reperfusion in canine and human hearts // Facts and hopes in thrombolysis in acute myocardial infarction / S. Effert, ed. – New York: Springer, 1986. – P. 7 – 12.
14. Kyyak Y., Barnett O., Kovalyshyn V., et al. Cardiomyocyte and microvascular endothelial cell remodeling and hibernation in hypertension as risk factor for heart failure. New approaches in coronary artery disease: Prague medimond international proceedings, 2009. – P. 171–176.
15. Masahiko K., Genzou T., Hides O. Nuclear Hypertrophy Reflects Increased Biosynthetic Activities in Myocytes of Human Hypertrophic Hearts // Circ. – 2006. – Vol. 70. – P. 710–718.
16. Ischemic preconditioning, myocardial stunning, and hibernation: basic aspects. / Ferrari R., Ceconi C., Curello S. // Am. heart j. – 1999. – V. 138, № 2, Pt 2. – P. 61–68.
17. Heusch G. and Schultz R. Characterization on hibernating and stunned myocardium // Eur. heart J. – 1997. – V. 18 (Suppl D). – P. D102–110.
18. Schulz R., Heusch G. Myocardium Hibernating // Heart. – 2000. – V. 84. – P. 587–594.
19. Капелько В.И. Эволюция концепций и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда // Кардиология. – 2005. – № 9. – С. 55–61.
20. Пархоменко О.М., Довженко М.М., Іркін О.І. та ін. Виявлення життєздатного міокарда у хворих із гострим інфарктом міокарда за даними стресс-ехокардіографії з добутаміном // Український кардіологічний журнал. – 1999. – № 2. – С. 6–8.
21. Heusch G. Myocardial Hibernation // Circulation research. - 2004. - V.8, NN№ 94. – P. 1005–1007.
22. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium // American heart journal. – 1989. – V. 117. – P. 211–221.
23. Ferrari R., Visioli O., Ferrary F. et al. Hibernating myocardium: its pathophysiology and clinical role // Molecular & Cellular biochemistry. – 1998. – Vol. 186, №1–2. – P. 190.

24. Opie L.H. The new ischemic syndromes and endogenous cardiac cytoprotection: what is the present and future meaning for the clinician? // *Medicographia*. – 1999. – Vol. 21. – № 2. – P. 149–155.
25. Лутай М. Систолическая дисфункция левого желудочка у больных с ИБС. Клиническое значение гибернированного миокарда // *Doctor*. – 2001. – №4. – С. 30–34.
26. Kyyak Y, Tshngryan G, Zukovsky Ya. Myocardial hibernation as a cause of heart failure in acute myocardial infarction. *Advances in Heart Failure: Washington MEDIMOND Medical Publications*, 2002. – P. 147–150.
27. Dalane W, Kitzman, MD; William C. et al. Pathophysiological Characterization of Isolated Diastolic Heart Failure in Comparison to Systolic Heart Failure // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2003. – Вип. 2. – С. 37–39.
28. Bonow R.O., Udelson J.E. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure // *Ann. Int. Med.* – 1992 – V. 117. – P. 502–510.
29. Safar E.M., London G.M., Safar A. Cardiovascular remodeling in hypertension // *Medicographia*. – 1996. – V. 18, № 1. – P. 3–7.
30. Сидоренко Г.И. Вопросы адаптации в клинической кардиологии: количественная оценка резервов адаптации по данным прекодиционирования // *Кардиология*. – 2006. – № 3, Том. 46. – С. 19–24.
31. Jean-Louis J. Vanoverschelde, Jacques A. Melin. The Pathophysiology of Myocardial Hibernation: Current Controversies and Future Directions // *Progress in Cardiovascular diseases*. – 2001. – V. 43. – № 5. – March / April. – P. 387–398.
32. Arai A, Patenly G, Anselone C. et al. Active downregulation of myocardial energy requirements during prolonged moderate ischemia in swine // *Circ Res*. – 1991. – V. 69. – P. 1458–1469.
33. Schulz R., Heusch G. Hibernating myocardium // *Physiological Reviews*. – 1998. – V. 4, № 78. – P. 1055–1085.
34. Залеский В.Н., Гавриленко Т.И., Фильченков А.А. Апоптоз при ишемии и реперфузии миокарда // *Лікарська справа*. – 2002. – № 1. – С. 21–24.
35. Heusch G, Schulz R. Features of short-term myocardial hibernation // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 1998. – V. 186. – P. 185–193.
36. Carli M, Prceviski P, Singh TP et al. Myocardial blood flow, function, and metabolism in repetitive stunning. // *J. nuclear medicine*. – 2000. – Vol. 41, № 7. – P. 1227–1234.
37. Chen C, Ma L, Dyckman W. et al. Left ventricular remodeling in myocardial hibernation. // *Circulation*. – 1997. – V. 96, № 9. – P. 46–58.
38. Merhino M, Keogh B, Costa D, Lammerstma A et al. Pathophysiology of chronic left ventricular dysfunction. New insights from the measurements of absolute myocardial blood flow and glucose utilization // *Circulation*. – 1996. – V. 93. – P. 734–744.
39. Петрищев Н, Шляхто Е, Власов Т, Галагудза М. Ишемическая адаптация миокарда: Патофизиологические механизмы и возможные перспективы практического применения (обзор литературы) // *Рос. Физиол. журнал имени И.М. Сеченова*. – 2001. – Том 87. – № 5. – С. 688–705.
40. Sadoshima J, Xu Y, Slayter H.S., Izumo S. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro // *Cell*. – 1993. – V. 75. – P. 977–984.
41. Raman V.K., Lee Y.A., Linderpainter K. The cardiac renin- angiotensin-aldosterone system and hypertensive cardiac hypertrophy // *Amer. J. Cardiol.* – 1995. – V. 76, Suppl. – P. 18D–23D.
42. Diez J. Current work in the cell biology of left ventricular hypertrophy // *Curr. Opin. Cardiol.* – 1994. – V. 9. – P. 512–519.
43. Dubus I, Samuel J.L, Swynghedauw B. Origin and mechanisms of heart failure in hypertensive patients: left ventricular remodeling in hypertensive heart disease // *Eur. Heart. J.* – 1993. – V. 14, Suppl J. – P. 76–81.
44. Clubb T.J., Bishop S.P. Formation of binucleated myocardial cells in the neonatal rat: An index for growth hypertrophy // *Lab invest*. – 1984. – Vol. 50. – P. 571–577.
45. Borgers M., Thone F, Wouters L et al. Structural correlates of regional myocardial dysfunction in patients with critical coronary stenosis chronic hibernation? // *Cardiovasc Pathol*. – 1993. Vol. 2. – P. 237–245.
46. Swarz ER, Schaper J, vom Dahl J et al. Myocyte degeneration and cell death in hibernating human myocardium. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – V. 186. – P. 147–58.
47. Lim H, Fallavollita JA, Hard R, Kerr CW, Canty JM. Profound apoptosis-mediated regional myocyte loss and compensatory hypertrophy in pigs with hibernating myocardium // *Circulation*. – 1999. – V. 100. – 2380–6.
48. Colucci W.S. Molekular and cellular mechanisms of myocardial failure // *Amer. J. Cardiol.* -1997. -V. 80. -P. 15L-25L.
49. Rosca G., Hoppel L. Mitochondria in heart failure // *Cardiovascular Research*. – 2010. – V. 88. – P. 40–50.
50. Gonzalez-loyola A., Barba I. Mitochondrial metabolism revisited: a route to cardioprotection // *Cardiovascular Research*. – 2010. – V. 88. – P. 209–210.
51. Gucek M., Murphy E. What can we learn about cardioprotection from the cardiac mitochondrial proteome? // *Cardiovascular Research*. 2010. – V. 88. – P. 211–218.