МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. Богомольця

КРИЧКЕВИЧ ВІКТОРІЯ АНАТОЛІЇВНА

УДК: 616.127-005.4-036.12+616.127-091+616.132.2-004.6

ПАТОМОРФОЛОГІЯ МІОКАРДА ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ПРИ ВИРАЖЕНОМУ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОМУ СТЕНОЗІ ЙОГО МАГІСТРАЛЬНОЇ АРТЕРІЇ ТА ПОЗА БАСЕЙНОМ ЇЇ КРОВОПОСТАЧАННЯ

14.03.02 – патологічна анатомія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ.

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор **Гавриш Олександр Семенович**, Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ, завідувач відділу патоморфології та електронної мікроскопії.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Гичка Сергій Григорович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, завідувач кафедри патологічної анатомії №2;

доктор медичних наук, професор **Іркін Ігор Васильович,** Київська медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, професор кафедри патологічної та топографічної анатомії.

Захист відбудеться « ___ » _____ 2018 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.06 при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України (03680, м. Київ, проспект Перемоги, 34, морфологічний корпус, конференц-зал кафедри анатомії людини).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (03057, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 1).

Автореферат розісланий « ___ » _____ 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
к. м.н., доцент **М.А.Безштанько**

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Як відомо, перше місце у структурі захворювань економічно розвинених країн займають хвороби системи кровообігу (Зайратьянц О.В. та ін., 2008), (24,1%), причому спостерігається тенденція до їх зростання у осіб працездатного віку. Хронічна ішемічна хвороба серця (ХІХС) призводить до глибокої перебудови структури органу, один з основних результатів якої у функціональному плані полягає у прогресуючому зниженні толерантності до фізичного навантаження.

Корелятивний зв'язок між рівнем транспортно-трофічного забезпечення міокарда і його контрактильною функцією є достовірно встановленим фактом. Поступовий розвиток атеросклеротичного коронаросклерозу позначається утворенням зон хронічної гіпогемогіпоперфузії міокарда з розширенням зон його сегментарної дисфункції і зниженням фракції викиду лівого шлуночка. Це погіршує клінічний перебіг хронічної ІХС, сприяє розвитку серцевої недостатності та підвищує ризик декомпенсації серця.

В лівому шлуночку серця поступово формуються зони, в яких морфофункціональна перебудова міокарда визначається різними факторами. В ішемізованому міокарді це детермінується необхідністю довготривалої підтримки структурної цілісності його робочих клітин, в той час як в інших регіонах головним чинником таких змін є необхідність забезпечення загальноорганної скоротливої функції на рівні, що визначається потребами цілісного організму. Відповідно до цього, структурно-метаболічні зрушення кардіоміоцитів (КМЦ) позаішемічної зони ініціюються і підтримуються тривалим компенсаторним підвищенням їх функціонального навантаження, тоді як в ішемізованому міокарді це зумовлюється енергетичним дефіцитом через неадекватне киснево-трофічне забезпечення функції клітин (Гавриш О.С. та ін., 2009).

З клініко-біологічних позицій гіпокінезія і гібернація міокарда, що зумовлена хронічною коронарною недостатністю, оцінюється не однозначно. З одного боку вона розглядається як важливий адаптаційний феномен, зорієнтований на більш-менш тривале виживання робочих клітин міокарда в умовах неадекватного транспортно-трофічного забезпечення їх функції, з другого як патологічне явище з негативним впливом на загальний гомеостаз організму через обмеження інтегральної насосної функції серця.

Окрім теоретичного значення актуальність проблеми гіпокінетичного через ішемізацію, гібернованого, міокарда як типового прояву хронічної ІХС визначається його потенціально зворотнім характером і, відповідно, практичними потребами клінічної кардіології.

На сьогодні морфологічними і біохімічними дослідженнями з'ясовано лише деякі патогенетично значущі зрушення в структурі і метаболізмі скоротливого міокарда, здатні обмежувати його функцію, модифікувати процеси енергетичного забезпечення, негативно впливати на електролітний баланс, провокувати оксидативний стрес та апоптоз вентрикулярних КМЦ. Тому

детальне визначення механізмів такого феномену є обов'язковою передумовою для цілеспрямованої розробки адекватних підходів його корекції. Таким чином подальше вивчення морфофункціональних еквівалентів компенсаторної гіперфункції і механізмів гібернації шлуночкового міокарда, його компенсаторно-пристосувальних змін при даній патології з перспективою встановлення тих, які можуть бути доступними для медикаментозної корекції, є одним з актуальних завдань сучасної кардіології, що і визначило основні напрямки даної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано в рамках планової наукової теми «Результати тривалого спостереження за хворими із стабільною стенокардією після коронарного стентування. Предиктори прогнозу, вплив медикаментозного лікування», яка виконувалась у відділі патоморфології та електронної мікроскопії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» на матеріалі пункційні кардіобіоптати лівого шлуночка. Номер державної реєстрації 0110U001089. Тема дисертації затверджена вченою радою ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (протокол №1 від 15.11.2013).

Мета дослідження – вивчити ультраструктурні зміни скоротливого міокарду лівого шлуночка при хронічній ІХС, визначити особливості адаптаційних і патологічних зрушень в його різних за кровопостачанням зонах.

Для досягнення даної мети були вирішені наступні **завдання:**

1. Дослідити ультраструктуру вентрикулярних КМЦ з басейну стенозованої магістральної артерії.
2. Вивчити ультраструктурні зміни КМЦ позаішемічної ділянки лівого шлуночка серця.
3. Проаналізувати морфофункціональні особливості адаптаційної і патологічної перебудови КМЦ ішемічної та позаішемічної зон лівого шлуночка.
4. Встановити типові структурні варіанти незворотного пошкодження КМЦ в залежності від адекватності кровопостачання міокарда ішемічної та позаішемічної зон лівого шлуночка і визначити їх морфогенез.

Об'єкт дослідження – скоротливий міокард ішемічної і позаішемічної зон лівого шлуночка.

Предмет дослідження – морфологічні зміни та механізми перебудови вентрикулярних КМЦ в різних за кровопостачанням зонах при хронічній ІХС.

Методи дослідження. Для з'ясування морфогенезу скоротливого міокарда лівого шлуночка серця хворих на ІХС і визначення особливостей в його різних за кровопостачанням зонах використано прижиттєву ангіографічну діагностику атеросклеротичного ураження магістральних артерій серця, гістологічні (напівтонкі зрізи), електронномікроскопічні, цитохімічні тести, порівняльний морфометричний аналіз об'єму КМЦ.

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлено, що ключовим фактором розвитку адаптаційних і патологічних змін вентрикулярних КМЦ є дефіцит енергетичного забезпечення їх функції, що ініціюється і підтримується різними механізмами в залежності від рівня кровопостачання міокарда. В зоні

ішемізації це безпосередньо визначається циркуляторною гіпоксією, а при збереженні гемоперфузії – перманентною виснажуючою компенсаторною гіперфункцією міокарда, що позначається на морфологічній картині перебудови КМЦ та механізмах їх альтерації. Так, в зонах ішемічно зумовленої гіпокінезії міокарда реалізуються як генетично детермінована редукція контрактильного апарату КМЦ на тлі якісної модифікації їх мітохондріому, так і деструктивні явища, тобто різні за характером процеси з конвергентним кінцевим ефектом: атрофічними і деструктивними змінами ультраструктури гібернованих КМЦ, інколи на тлі їх попередньої гіпертрофії, з накопиченням глікогену або без такого, в залежності від особливостей мікрорегіональної гемоперфузії. Вперше констатовані типові структурні варіанти цих змін.

Поза басейном стенозованої артерії, за інших умов функціонування, перебудова КМЦ, які вимушено приймають навантаження функціонально неспроможних клітин ішемізованого міокарда, має «фазний характер». Перша більш-менш пролонгована фаза змінення клітин являє собою їх адаптаційну гіпертрофію з відносним збереженням розподілу і морфофункціональних характеристик органел. Наступна фаза позначається накопиченням і поглибленням відхилень у внутрішній архітектоніці клітин з поступовим обмеженням головної, скоротливої функції КМЦ. Це супроводжується вогнищевою гіперплазією мітохондрій з утворенням скупчень компактно розташованих гіпоплазованих органел, що розсувають міофібрили аж до їх атрофії. Накопичення таких «неповноцінних мітохондрій», не вирішуючи проблеми енергодефіциту, зумовлює нераціональне використання функціональних можливостей регенераторного апарату КМЦ. Разом з цим, адаптаційне нарощування маси їх контрактильних елементів також набуває нескоординованого характеру з утворенням «збіднілих» на інші органели мікрозон, що погіршує умови енергетичного забезпечення функції міофібрил, сприяє дрібновогнищевим пошкодженням ультраструктури і подальшому виснаженню енергоресурсів клітин. В той час, як попередня адаптаційна гіпертрофія дещо підвищує функціональний потенціал КМЦ, дискоординація регенераторних механізмів гіперфункціонуючих КМЦ, зумовлена енергодефіцитом, з рештою-решт призводить до їх «дизрегенераторної перебудови» з глибоким порушенням внутрішньоклітинної структури з різким обмеженням скоротливості клітин. Разом з тим секреторна функція цих КМЦ посилюється, одним із морфологічних свідчень чого є гіпертрофія і гіперплазія елементів шорсткого ендоплазматичного ретикулуму. Втрата такими патологічно модифікованими клітинами контрактильної ефективності при негативному впливі їх секреторної активності на власне мікрооточення сприяє елімінуванню подібних КМЦ шляхом апоптозу, що в даному випадку може розглядатись як адаптаційна реакція міокарда на клітинно-тканинному рівні. Неоднакові умови транспортно-трофічного забезпечення і функціонування КМЦ в ішемізованій зоні міокарда та поза нею визначають також домінування різних механізмів їх пошкодження. За результатами наших спостережень незворотні зміни гіперфункціонуючих клітин визначаються саме їх дизрегенераторною

перебудовою, в той час як в зоні коронарної гіпоперфузії це зумовлюється недостатністю пластичного забезпечення їх функціонування на тлі активізації механізмів внутрішньоклітинного катаболізму. Однією з провідних морфологічних ознак прогресуючого характеру цих процесів є накопичення вторинних лізосом в фокусах міоцитолізису та явища аутофагії. Таким чином провідним фактором, що ініціює і підтримує адаптаційну та патологічну перебудову скоротливого міокарду є дефіцит енергетичного забезпечення його функції, що в басейні стенозованої судини має абсолютний, а в позаішемічній зоні відносний характер.

Практичне значення одержаних результатів. Комплексний аналіз морфологічних даних, отриманих в результаті проведених досліджень, поглиблюють існуючі уявлення про структурні засади адаптаційних і патологічних змін скоротливого міокарда при хронічній ІХС з урахуванням їх особливостей в неоднакових за рівнем гемоперфузії регіонах. Отримані дані сприяють визначенню причин зниження скоротливості міокарда та механізмів альтерації робочих структур в залежності від зони кровопостачання і його адаптацію, підтверджуючи генералізований характер морфофункціональних змін на мікрорегіональному рівні.

Порівняльний аналіз цих змін в басейні стенозованої артерії і поза ним дозволив з'ясувати якісні особливості процесів, що відбуваються під домінуючим впливом таких патогенетично різних факторів, як циркуляторна гіпоксія і перманентне надмірне компенсаторне навантаження робочих клітин міокарда, зумовлене необхідністю підтримки номінального рівня загальної насосної функції серця при формуванні значної за об'ємом зони гіпо- і акінезії лівого шлуночка.

Встановлено, що перебудова різних за кровопостачанням зон міокарда, яка відбувається за неоднаковими механізмами, потребує різного лікувального підходу. Позаішемічна зона міокарда, що визначає подальший перебіг захворювання, потребує довготривалих терапевтичних засобів, здатних до корекції режиму їх перманентної компенсаторної гіперфункції, що виснажує клітини і разом з тим підтримки механізмів пластичного забезпечення їх функції, що обмежує деструктивні ефекти. Щодо ішемізованого міокарда за результатами виконаних досліджень визначено принципову необхідність якнайранішої інвазивної корекції порушень кровопостачання гібернованого міокарда для відновлення його скоротливої функції і для запобігання атрофічним і альтеративним явищам, що при не коригованому перебізі патологічного процесу облігатно призводить до прогресуючої фібротизації цієї зони з можливим перетворенням акінетичного міокарду на фіброзно-м'язову аневризму.

Впровадження матеріалів дослідження: матеріали дисертації впроваджені і використовуються в лікувальному процесі ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» у відділах атеросклерозу та хронічної ішемічної хвороби серця, а також у відділі інтервенційної кардіології (затв. 19.02.2018 р).

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно виконано аналіз наукової літератури, проведено літературно-патентний пошук та проведення морфологічних досліджень: напівтонких зрізів, електронна мікроскопія, морфометричний аналіз та статистична обробка результатів. Разом з науковим керівником було проведено аналіз отриманих результатів та їх обговорення, сформульовано висновки дисертаційної роботи. Автор вдячний співробітникам відділу патоморфології та електронної мікроскопії, що архівували біопсійний матеріал, отриманий у хворих на хронічну ІХС і переданий йому для подальшого дослідження і аналізу.

Автор підготувала статті, оформила дисертаційну роботу самостійно. У наукових публікаціях результатів дисертації за участю співавторів дисертанту належить основна частина внеску (повідомлення на наукових медичних конференціях, публікації в спеціалізованих медичних журналах, видання методичних рекомендацій, патентування).

Апробація результатів дисертації. Основні положенні дисертації обговорені на: XV Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2014); XVI Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2015); XVII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2016); а також документовані у матеріалах XIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 2012) та матеріалах XVIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 2017).

Публікації. Матеріали дисертаційної роботи висвітлено у 9 публікаціях по темі дисертації, в тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях України, рекомендованих МОН України, 1 стаття у зарубіжному спеціалізованому науковому журналі, а також у матеріалах 2 конгресів; 1 патент на корисну модель, інші – тези в матеріалах робіт конгресів та наукових конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 171 сторінці комп'ютерного тексту, з них 123 основного тексту, складається зі змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 52 рисунками та 1 таблицею. Список використаних джерел містить 425 джерел, в тому числі 211 зарубіжних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Дослідження виконано на матеріалі, архівованому у відділі патоморфології та електронної мікроскопії інституту у період з 1988 по 1989 рр. Перебудову скоротливого міокарда при ХІХС вивчали на кардіобіоптатах з ішемічної та позаішемічної зон лівого шлуночка 30 хворих на ІХС віком 40-60 років без артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та інфаркту міокарда в анамнезі при ангіографічно встановленому ізольованому атеросклеротичному стенозі проксмального відділу міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії на 80-90%. При цьому спостерігалось зниження фракції викиду лівого шлуночка до 35%. Морфофункціональні зміни скоротливого

міокарда досліджували гістологічно, гістохімічно, електронномікроскопічно та морфометрично. Електронно-гістохімічно в КМЦ визначали активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) і розподіл Ca^{2+}. Гістологічне дослідження виконували на напівтонких зрізах. Кардіобіоптати фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали у спиртах і заливали в епоксидні смоли. Зрізи (товщина 1-2 мкм) отримували за допомогою ультрамікротома LKB-8800 (Швеція) з подальшим профарбуванням 1% розчином толуїдинового синього. Дослідження використовувалось як самостійний метод для вивчення морфологічного матеріалу на тканинному рівні з морфометричним аналізом об'єму вентрикулярних КМЦ за допомогою морфометричної сітки з періодом 1 см, а також для оцінки клітинної топографії об'єкта для оптимізації подальшого електронномікроскопічного дослідження. Цифрові дані оброблено з використанням пакета Microsoft Word XL-2000.

Трансмісивна електронна мікроскопія та гістохімія. Кардіобіоптати промивали в охолодженому 0,1 М фосфатному буфері (pH 7,2-7,4), фіксували в ізотонічному 4% розчині пароформа на цьому ж буфері і дофіксовували в забуференому 1% розчині OsO_4 з додаванням сахарози (Карупу В.Я., 1984). Отримані на ультратомі LKB-8800 (Швеція) ультратонкі зрізи контрастували солями важких металів (ураніл-ацетат і цитрат свинцю) за Рейнолдсом. Дослідження матеріалу та фотознімки проводилось під електронним мікроскопом ПЭМ-125 (Україна) при апертурній діафрагмі 30-40 мкм за прискорюючої напруги 75 кВ. Матеріали науково-дослідної роботи розглянуто членами комісії з питань біоетики ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» (витяг з протоколу № 36 від 11.11.2013 р.).

Результати досліджень та їх обговорення

Зона **хронічної ішемізації міокарда** включає КМЦ, що в тій чи іншій мірі втрачають контрактильну спроможність. Циркуляторна гіпоксія, вплив гуморальних та дизметаболічних факторів, які потенціюють порушення гомеостазу внутрішньотканинного середовища, призводять до гіпертрофії, атрофії та альтерації КМЦ з перерозподілом функціонального навантаження між органелами та клітинами (Рис. 1). Негативні ефекти коронарної гіпоперфузії обмежують відтворення енергетичних ресурсів робочих клітин міокарда з переорієнтацією напрацьованого мінімуму макроергічних фосфатів на підтримання пластичних потреб клітини за рахунок зниження або виключення скоротливої та інших її функцій.

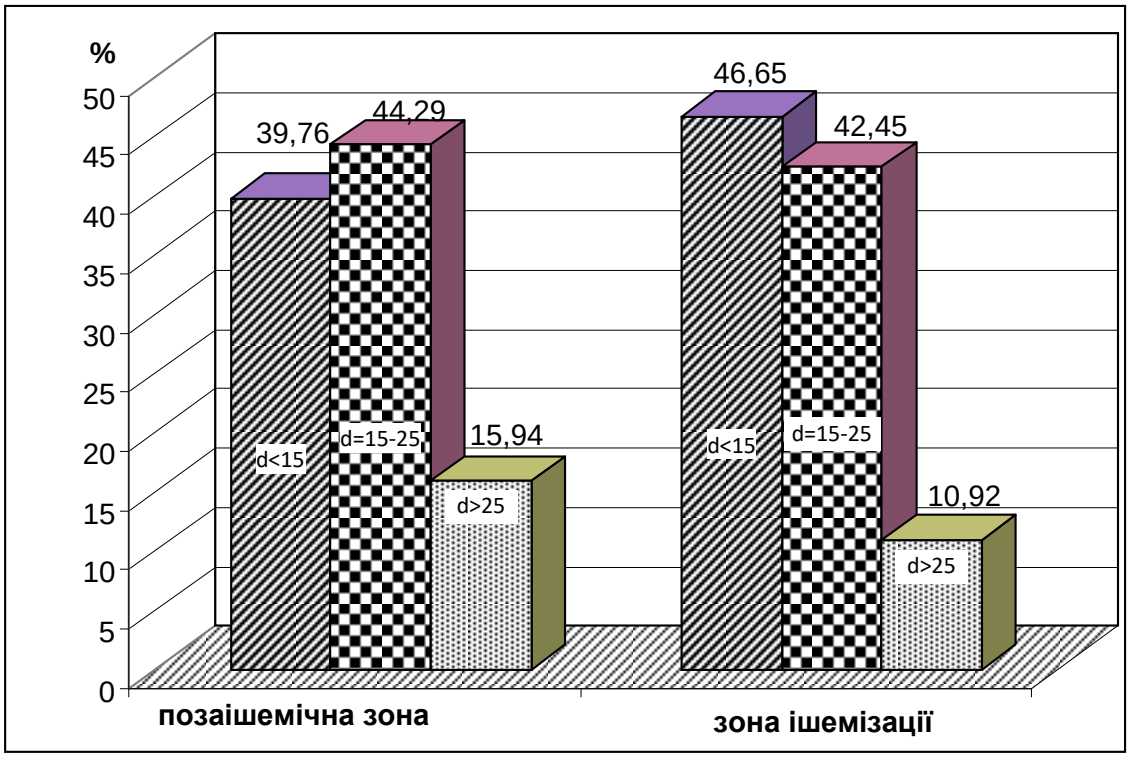


Рис. 1. Розподіл по діаметру КМЦ позаішемічної і хронічно ішемізованої зон міокарда (за даними кардіобіопсій). d – Діаметр КМЦ в мкм.

Мінімалізація кисневотранспортного забезпечення функції КМЦ призводить до переключення з аеробного гліколізу на анаеробний шлях утилізації глюкози, що зберігає відтворення АТФ в об'ємі, що попереджує некроз**.** В КМЦ активізуються не тільки процеси утилізації глікогену, а й механізми захоплення і поглинання глюкози, що часто призводить до перезавантаження саркоплазми гранулами β-глікогену з утворенням масивних депозитів α-глікогену. Це супроводжується розширенням популяції дрібних гіпоплазованих мітохондрій, ферментна система яких однак ще здатна працювати в даних умовах. Інволюція мітохондрій здійснюється в різних варіантах. Набряклі органели з невеликою кількістю складноконтурних крист та конденсовані, з багаточисельними паралельно упакованими складками внутрішньої мембрани часто піддаються тотальній «декристалізації», перетворюючись на вакуолі, оточені зовнішньою мітохондріальною мембраною з гомогенізованим, просвітленим або підвищено-осміофільним вмістом. Адаптаційні та деструктивні зміни спричиняють не тільки структурну, а й метаболічну гетерогенність мітохондрій, що помітно відрізняється наприклад при електронногістохімічному тесті на СДГ. Окрім електроннооптично щільних гранулярних включень фосфату Ca^{2+}, при тесті з НГА виявляється різний ступінь насичення органел катіоном, при чому інтенсивність специфічного контрастування свідчить про підвищений рівень його кумулювання в більшості мітохондрій. Гіпоксичне зниження основної, енергоутворюючої функції мітохондрій трансформує органели в потужне джерело АФК та проапоптогених факторів АФК**.** В результаті мітохондрії стають об'єктом лізосомної атаки, яка

реалізується в декількох варіантах. Частіше всього органели з електроннощільними гранулярними включеннями поглинаються аутофаголізосомами. Інший шлях полягає у тісному зближенні мітохондрії та лізосоми, яка зливається з об'єктом своєї атаки або «ін'єктує» в нього поліфункціональний набір своїх катаболічних ензимів, перетворюючих мітохондрію в вакуоль з осміофільним вмістом, оточену власною мембраною. Ще один шлях елімінування пошкоджених мітохондрій це їх мієліноподібна трансформація. Окрім того, інколи пошкоджені органели ізолюються від внутрішньоклітинного середовища суцільною мембраною, що захищає клітину від продуктів мітохондріального дизметаболізму. При електронній мікроскопії констатується ремоделювання КМЦ, що визначається як гіпоплазія контрактильного апарату, глибока структурно-метаболічна модифікація мітохондріома з перевантаженням саркоплазми глікогеном та без такого. Це зазвичай поєднується з різким ускладненням рельєфу нуклеолеми помірно набухших, гомогенно виповнених хроматином ядер, гіперплазією ШЕР, що загалом можуть розцінюватись як ознаки реалізації генної програми фетального дедиференціювання клітин і посиленням секреторної активності КМЦ. Перехід клітин на гліколітичний шлях енергозабезпечення міокарда здійснюється на тлі пластичної недостатності та активації внутрішньоклітинного катаболізму, що позначається мультифокальними дрібновогнищевими пошкодженнями ультраструктури КМЦ. Процес може розвиватися як перинуклеарний або міжміофібрилярний набряк з заповненням території, що звільняється від міофібрил, електроннооптично прозорою рідиною, в якій накопичуються глікосоми або без них. Лізис контрактильних елементів, починаючись «таненням» окремих протофібрил, завершується футлярним міоцитолізісом з колабуванням сарколеми та ендомізіума, без продуктивної клітинної реакції пухкої сполучної тканини.

Зумовлені енергодефіцитом порушення транссарколемного транспорту електролітів доповнюються неспроможністю СПР повноцінно регулювати вивільнення та зворотне захоплення Ca^{2+}, що при відповідному електронногістохімічному тесті позначається надмірним посиленням або навпаки, послабленням контрастування елементів СПР. При цьому спостерігається вакуолізація його цистерн, нерівномірна дилятація канальців, вогнищева гомогенізація і мікроконфігураційні пошкодження мембрани органели. Виникаючий кальцієвий дисбаланс, зниження pH саркоплазми та збільшення вмісту неорганічного фосфату знижують скоротливість ішемізованих КМЦ, сприяючи виникненню контрактур в пошкоджених клітинах. Закономірним підсумком розвитку цієї ситуації інколи стає програмована клітинна смерть, що найчастіше провокується пошкодженим мітохондріомом КМЦ. Отримані дані також свідчать про те, що відновлення контрактильної функції гібернованого міокарда можливе лише після «реставрації» редукованого контрактильного апарату КМЦ, систем енергетичного забезпечення їх функції, електролітного обміну та гомеостазу внутрішньоклітинного середовища, що визначає відтермінованість післяопераційного відновлювального процесу.

Патоморфологія скоротливого міокарда **позаішемічних відділів** визначається тим, що саме вона забезпечує необхідний об'єм насосної функції серця в той час, як скоротливість гіпоперфузованих ділянок поступово знижується аж до акінезії. При вивченні скорочувального міокарду на напівтонких зрізах також відмічались широкі коливання розмірів клітин (рис. 1), явища дифузного, дрібновогнищевого і периваскулярного склерозу на тлі нерівномірного набряку інтерстицію. В числі гіпертрофованих або атрофованих КМЦ, рівно як і тих, що ще зберегли нормальні розміри, зустрічаються клітини зі значно зміненою цитоархітектонікою. Різноспрямована перебудова ультраструктури КМЦ посилює структурно-функціональну гетерогенність скоротливого міокарда, зумовлюючи компенсаторну гіперфункцію менш пошкоджених елементів. Під електронним мікроскопом нерідко спостерігається часткове або повне роз'єднання КМЦ, що формують м'язеве волокно, на їх бічних поверхнях часто утворюються поліморфні виступи, заповнені саркоплазмою та органелами і щілини різної глибини, спостерігається повздовжнє зчеплення апікальних зон КМЦ. Лабіалізації міжклітинних з'єднань сприяє зменшення звивистості горизонтальних сегментів вставних дисків. Разом з збільшеними за об'ємом КМЦ нерідко зустрічаються псевдогіпертрофовані м'язові волокна, утворені декількома клітинами, що контактують своїми бічними поверхнями. Частина з них щільно з'єднується поздовжньо орієнтованим вставним диском з десмосомами та нексусами одночасно, тоді як між іншими зберігається вузька щілина, заповнена скупченнями пластівцеподібних мас. Подібні зміни є ознакою того, що гіпертрофія КМЦ відбувається не тільки за рахунок нарощування товщини або кількості міофібрил, а й через збільшення їх довжини при утворенні нових саркомерів.

Сарколема КМЦ зазнає в різній мірі виражених морфофункціональних змін. Зовні на неї нашаровуються аморфно-фібрилярні субстанції, що накопичуються в інтерстиції. Проте плазматична мембрана, як правило, не втрачає звичайну чіткість контурів, лише іноді піддаючись мікроконфігураційним змінам, і лише в окремих випадках в ній утворюються дефекти з виходом саркоплазми та органел в інтерстицій. Пошкодженню клітинної оболонки сприяє субсарколемний набряк КМЦ з відшаруванням та деформацією сарколеми. Перебудова структури саркоплазматичної сітки (СПС), що разом з сарколемою відповідає за електролітний гомеостаз КМЦ, поєднується з морфологічними свідченнями порушень скоротливості та пошкодженнями контрактильного апарату КМЦ. Відмічається нерівномірна ектазія канальців з вогнищевим заповненням їх просвітів електронноoптично щільним вмістом, вакуолізація кінцевих цистерн навіть в зонах перескорочення міофібрил. Нерідко в мембрані органели з'являються мікродефекти. При визначенні Ca^{2+}-зв'язуючої спроможності органели спостерігається нерівномірне специфічне контрастування елементів канальцевого відділу зі зниженням його інтенсивності при явищах гомогенізації і пошкоджень їх мембрани.

Розподіл мітохондрій, їх будова та просторове взаємовідношення з іншими ультраструктурними компонентами КМЦ також порушуються. У ланцюжках

органел, орієнтованих вздовж міофібрил, мітохондрії розміщуються відокремленою, з нерівномірними проміжками, або щільно прилягають одне до одного. Разом з тим в одному і тому ж КМЦ можна бачити ділянки, бідні на мітохондрії або масивні скупчення цих органел. Компактно розташовані мітохондрії деформуються, ізолюючи внутрішню зону скупчення. Формування компактних конгломератів мітохондрій, що проліферують, супроводжується витисканням всіх інших органел і атрофією розташованих навколо міофібрил.

Групуванню мітохондрій сприяє також їх «витискання» з фокусів перескорочення міофібрил або в вогнищах їх розплавлення. Однак такі скупчення органел, як правило, не досягають великих об'ємів, мітохондрії в них розташовуються вільно, іноді разом зі значними включеннями цитогранул, продуктів дезінтеграції інших органел, завислих в набряклій саркоплазмі. Концентрування проліферуючих мітохондрій в ектоплазмі, під сарколемою КМЦ інколи призводить до формування різних за об'ємом виступів клітинної поверхні.

В КМЦ без значних деструктивних змін часто спостерігаються безпосередні контакти мітохондрій між собою та з іншими органелами. При явищах альтерації в КМЦ частота цих контактів знижується. За ультраструктурою найменш поширені мітохондрії з компактною упаковкою внутрішньої мембрани, а їх переважаючим за будовою варіантом є помірно набряклі органели зі зменшеною кількістю крист та просвітленим матриксом, що помітно відрізняються за своєю формою і розмірами. В таких мітохондріях разом з анастомозами між кристами та їх розгалуженням спостерігається утворення ними арок, петель. Часто картину доповнюють відокремлені комплекси внутрішньої мембрани, фрагментація та гомогенізація і без того малочисельних крист, іноді зустрічаються дефекти в зовнішній мембрані органел. Внаслідок цього в більшості КМЦ кількісно переважають дрібні поліморфні «гіпоплазовані» органели. Поліморфізм мітохондрій досягає максимуму в атрофічних КМЦ. Вже поверхневі зрушення в ультраструктурі органел обмежують осадження фериціаніду Cu на кристах при тесті на СДГ. Проте електроннощільні відкладення фосфату Ca^{2+} в них зустрічаються досить рідко навіть при незворотних пошкодженнях КМЦ. Значно частіше спостерігається осміофільна дегенерація та мієлінізація мітохондрій. Морфофункціональна модифікація мітохондріому суттєво позначається на його ролі у якості найбільш місткого депо некомпартменталізованого Ca^{2+}. Розподіл електроннощільного осаду і його кількість в мітохондріях при тестуванні на Ca^{2+} з НГА змінюється односпрямовано з коливанням активності СДГ. Подібні структурні зміни свідчить про обмеження функціональної спроможності мітохондріому КМЦ через недостатньо ефективне відновлення органел, що піддаються прискореному зношенню в умовах компенсаторної гіперфункції. Разом з обумовленим перебудовою мітохондріального апарату КМЦ пригніченням тканинного дихання змінюється і анаеробний гліколіз, свідченнями чого є збільшення концентрації глікосом навколо пошкоджених мітохондрій.

Скорочувальний апарат КМЦ також піддається патологічним та компенсаторно-пристосувальним змінам. Нарощування маси міофібрил в різних ділянках клітини відбувається в неоднаковому об'ємі, супроводжуючись в місцях найбільшої активності цього процесу витисканням інших органел. Часто нерівномірно гіпертрофовані міофібрили повздовжньо розщеплюються на фрагменти різної товщини, в щілини між якими вбудовуються елементи саркотубулярної системи та мітохондрії. Роз'єднання гіпертрофованих міофібрил, починаючись не водночас в різних пунктах, не завжди завершується, що разом з проліферацією мітохондрій призводить до формування своєрідних міофібрилярно-мітохондріальних конструкцій. Порушення скорочувальності КМЦ позначаються десинхронізацією міофібрил, що переходить у їх патологічну релаксацію, або формування різних за об'ємом контрактур. При пошкодженні міофібрил, що виключають можливість їх участі у скорочувальному циклі КМЦ: втраті, фіксації до вставного диску, роз'єднанні на декілька великих фрагментів, в їх релаксованих саркомерах з'являються додаткові n-смужки поряд з розширеною і розмитою Z-лінією. Втрачаючи здатність до активного скорочення, міофібрили набувають хвилястої форми.

Типове явище становлять дрібні, в межах окремих саркомерів, множинні осередки лізису або перескорочення міофібрил. Подібні «мультифокальні» пошкодження скорочувальних структур лише іноді набувають масштабу незворотної альтерації клітини, що свідчить про перманентний характер альтеративно-регенераторного процесу в КМЦ, працюючих в режимі компенсаторної гіперфункції. Проте самим поширеним типом пошкодження міофібрил є різні варіанти лізису. Різноманітність цих пошкоджень відображає неоднозначність їх механізмів. Поряд з нібито «розрідженням» саркомеру через вибірковий лізис міозинових протофібрил спостерігається їх дрібноосередкове розплавлення, яке нерідко охоплює серединні ділянки саркомерів або переважне пошкодження І-дисків, іноді разом з розмитою, розширеною Z-лінією. При розповсюдженні процесу лізису міофібрил саркоплазму заповнюють міофібрилярні фрагменти з розслабленими саркомерами. Однак в окремих клітинах найбільш важкі зміни розвиваються при одночасному, недиференційованому лізисі тонких та товстих міофіламентів на значній території клітини. Пошкоджуються переважно аксіальні відділи КМЦ.

Дисфункції міофібрил часто супутнє надлишкове відкладення осміофільного матеріалу на рівні Z-смуг, який утворює нерівномірні напливи локально або по всій їх довжині**.** Іноді осміофільний матеріал формує містки між сусідніми Z-лініями, поширюється уздовж сарколеми або скупчується біля вставного диска**.** Подібні зміни свідчать про порушення і дискоординацію механізмів внутрішньоклітинної регенерації КМЦ. В числі патологічних особливостей цитоархітектоніки КМЦ необхідно також відмітити феномен порушення паралельності міофібрил, частина з яких розміщується майже під прямим кутом до поздовжньої осі клітини. В фокусах розплавлення міофібрил, скупченнях пошкоджених мітохондрій закономірно присутні активовані вторинні лізосоми і відмічається зменшення концентрації РНП. Посилення

деструкції органел в КМЦ супроводжується нарощуванням кількості аутофаголізосом та формуванням їх конгломератів, що поєднують ознаки мультивезикулярного тільця з ліпофаголізосомою. Накопичення в перинуклеарній зоні ліпофусцину також пов'язане з діяльністю лізосомного апарату КМЦ.

Характерною особливістю є гіпертрофія та гіперплазія комплексу Гольджі. Дилятовані диктіосоми, які іноді формують кільцевидні складноконтурні фігури, разом зі зменшеними за розмірами периферичними цистернами трансформують пластинчатий комплекс в «тубулярно-вакуолярний». Тут же розміщуються скупчення округлих або овальних везикул, різних за величиною та електронноoптичною щільністю свого вмісту. Часто поруч зі зміненими таким чином елементами комплексу Гольджі розташовуються канальцеві комплекси і кавернозоподібні структури та великі вакуолі ШЕР, виповнені прозорим вмістом, які можуть бути ідентифіковані лише за типовою будовою своєї рясно усіяні гранулами РНП стінки. Подібні зміни даних органел разом з посиленням мікропіноцитозу і накопиченням везикул під сарколемою засвідчують підвищення секреторно-пластичної активності вентрикулярних КМЦ, що являє собою один з проявів їх реакції на змінення умов функціонування скоротливого міокарда.

Ключова ланка системи пластичного забезпечення функції КМЦ, їх ядерно-рибосомний апарат, також піддається суттєвим змінам. Контури ядра часто ускладнені глибокими втягненнями та масивними виступами, а також дрібними нерівностями поверхні, які надають нуклеолемі фестончасті обриси. Для гіпертрофованих КМЦ типовим є гіпертрофія і гіперплазія ядерця з маскуванням фібрилярних елементів нуклеолеми гранулярним компонентом. Число ядерець у великих ядрах КМЦ може досягати 4-5. При атрофічних же змінах клітин часто спостерігається фрагментація і колабування ядерець, збіднених на гранулярні елементи, і також ускладнення рельєфу ядерної оболонки. У разі нуклеарного набряку він супроводжується дилатацією пор нуклеолеми і нерівномірним розширенням перинуклеарної цистерни, що відображає широкий діапазон коливань їх об'єму і функціональної активності. Іноді відбувається зміщення ядра із аксіальної зони КМЦ на периферію клітини. Прогресування нуклерного набряку призводить до просвітлення нуклеоплазми та напруження нуклеолеми. Більш рідким варіантом змін є грубобрильчаста конденсація і маргінація гетерохроматину зі зменшенням об'єму ядра за типом каріопікнозу, що може бути ознакою програмованої загибелі клітини. Подібні явища зазвичай спостерігаються в КМЦ з глибокими порушеннями внутрішньої будови, здатними різко обмежувати їх скоротливість. При поширених деструктивних зрушеннях в КМЦ спостерігається колабування ядерець, сегрегація їх гранулярного і фібрилярного компонентів, що разом зі зменшенням щільності РНП в саркоплазмі є ознаками пластичної недостатності.

Концентрація позануклеарних РНП коливається в залежності від ступеня морфологічної дезінтеграції КМЦ. Нагромаджуючись в зонах регенерації, рибосоми вступають у безпосередні контакти з міофіламентами, що

відновлюються і навпаки, збільшення проявів альтерації супроводжується зниженням в саркоплазмі вмісту вільних рибосом та полірибосом. Лізису цитогранул сприяє набряк саркоплазми. Гіпергідратація саркоплазматичного матриксу зазвичай супроводжується вогнищевим лізисом фібрилярних структур цитоскелету з деформацією саркомерів і аркоподібним відшаруванням сарколеми. Змінюючи внутрішньоклітинне середовище та просторові взаємовідносини органел, внутрішньоклітинний набряк поглиблює структурно-метаболічні порушення в КМЦ. Іноді спостерігається вакуолізація саркоплазми, однак вакуольна дистрофія далеко не завжди набуває типової аутофагічної форми пошкодження КМЦ. Адаптаційні і патологічні явища, які розвиваються в позаішемізованій зоні міокарда лівого шлуночка, працюючих в режимі перманентної компенсаторної гіперфункції, являють собою розтягнутий у часі процес накопичення кількісних та якісних змін ультраструктури і метаболізму КМЦ, що реалізуються при виражених ознаках посилення їх секреторної активності. Про це свідчать підвищення активності мікропіноцитозу, гіпертрофія пластинчатого комплексу Гольджі та гранулярного ендоплазматичного ретикулуму, що формує по всій території клітини спіралевидні та дилятовані секретом кавернозоподібні комплекси, оточені спеціалізованою мембраною.

Перебудова робочих клітин скоротливого міокарда позаішемічної зони позначається певною мозаїчністю. При домінуванні в КМЦ компенсаторно-пристосувальних змін спочатку спостерігається відносно рівномірне нарощування маси клітин. Проте, функціонування в умовах перманентної гіперфункції порушує перебіг пластичних процесів КМЦ, що призводить до патологічної перебудови їх ультраструктури, яка характеризується порушенням об’ємно-просторових співвідношень і зниженням якісних характеристик органел – дизрегенераторної перебудови КМЦ. Виникнення в таких КМЦ незворотних пошкоджень призводить до футлярного міоцитолізису або апоптозу, яким сприяють також явища метаболічного стресу, що перед усім вражає компактні скупчення гіпоплазованих мітохондрій, які піддаються масовій мієлінізації. Програмована смерть клітин, які внаслідок глибокої внутрішньої перебудови втрачають контрактильну ефективність, зберігаючи секреторну функцію, що негативно впливає на суміжні КМЦ, може розглядатись як адаптаційна реакція тканинного рівня. Окрім того, в будь-якій фазі змін кожний КМЦ може піддаватись ішемічній альтерації при черговому рецидиві гострої коронарної недостатності, при чому резистентність клітин в подібних ситуаціях зворотно пропорційна ступеню їх дизрегенераторної перебудови.

ВИСНОВКИ

1. Гемодинамічно значиме обмеження гемоперфузії однієї з магістральних артерій серця спричиняє перебудову скоротливого міокарда лівого шлуночка як в басейні атеросклеротично стенозованої судини, так і поза межами її кровопостачання. Великовогнищева ішемізація відповідної глибини і експозиції розмежовує міокард на якісно різні зони не тільки за скоротливістю, а й за

структурно-метаболічим забезпеченням функції КМЦ та механізмами їх адаптації і пошкодження. На тканинно-клітинному рівні перебудова міокарда при хронічній ІХС визначається мозаїчністю, що дає можливість прослідкувати особливості адаптаційних та патологічних змін вентрикулярних КМЦ в різних за кровопостачанням зонах.

2. Ключовим чинником перебудови скоротливого міокарда при хронічній ІХС є дефіцит енергетичного забезпечення його функції, який, однак, в басейні стенозованої магістральної судини серця і поза ним реалізується за різними механізмами: при ішемізації міокарда це насамперед пригнічення відтворення макроергічних фосфатів через неадекватну оксигенацію тканини, в той час, як в позаішемічних регіонах міокарда до цього призводить тривала виснажуючи компенсаторна гіперфункція, що зумовлює прогресуючу пластичну недостатність вентрикулярних КМЦ.

3. Основним аспектом морфофункціональних змін ішемізованого міокарда є мінімалізація всіх енергозалежних процесів, що пролонгує період переживання його робочих клітин в умовах неадекватного транспортно-трофічного забезпечення їх функції. Перебудова гібернованого міокарда має комплексний характер і відбувається за різними механізмами: по-перше це деструкція внутрішньоклітинних структур через енергодефіцит, зумовлений циркуляторною гіпоксією, а також активацію процесів внутрішньоклітинного катаболізму, що призводять до недостатності енергозалежних регенераторних механізмів; по-друге, інволютивна перебудова ультраструктури акінетичних КМЦ внаслідок реалізації генетично детермінованих адаптаційних процесів енергозберігаючої спрямованості. Різні за своєю природою, ці механізми мають кінцевий конвергентний ефект у вигляді формування модифікованих КМЦ з атрофічним контрактильним апаратом і мітохондріомом.

4. Адаптаційні і патологічні змінення робочих клітин гіперфункціонуючого міокарда визначаються певною послідовністю. При домінуванні компенсаторно-пристосувальних процесів спочатку виникає відносно рівномірне нарощування маси скоротливого апарату та органел, що забезпечують його функціонування, внаслідок чого КМЦ піддаються компенсаторній гіпертрофії. Однак, подальша перебудова робочих клітин міокарда характеризується порушенням об’ємно-просторових співвідношень і зниженням якісних характеристик органел з прогресуючою пластичною недостатністю аж до загибелі клітини.

5. Провідним фактором пошкодження КМЦ позаішемічної зони є їх різко зростаюча компенсаторна гіперфункція з тенденцією до збільшення об’єму клітин з розтягнутим у часі накопиченням адаптаційних і патологічних змін. З часом дані процеси призводять до дизкоординації механізмів внутрішньоклітинної регенерації, що за таких умов неспроможні повноцінно компенсувати прискорене зношення КМЦ та поєднуються з багатофакторними катаболічними ефектами.

6. Довготривала перебудова ультраструктури клітин позаішемічної зони призводить до глибокого порушення їх архітектоніки зі збереженням секреторної

активності, що негативно впливає на їх мікрооточення. Елімінація таких клітин шляхом апоптозу може розглядатись як адаптаційна реакція тканинного рівня.

7. Представлені дані свідчать про те, що відновлення контрактильної функції гібернованого міокарда можливе лише після регенерації редукованого контрактильного апарату, систем енергетичного забезпечення функції, електролітного обміну та гомеостазу внутрішньоклітинного середовища КМЦ, що визначає відтермінованість і ефективність післяопераційного репаративного процесу.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кіндзерська О.Л. Диференційований і комплексний вплив ГХЕ і рецидивуючої коронарної недостатності на морфофункціональний стан мікроциркуляторного русла міокарда / О.Л. Кіндзерська, О.С. Гавриш, В.А.Кричкевич // Український кардіологічний журнал. – 2012. – Дод. 1. – С. 192. (*Здобувач провела аналіз матеріалу, морфологічні дослідження, написана та підготувлена публікація до друку).*

2. Гавриш О.С. Скоротливий міокард ішемізованої ділянки лівого шлуночка при хронічній коронарній недостатності / О.С. Гавриш, В.А. Кричкевич // Кровообіг та гемостаз. – 2013. – №1. – С. 37 – 43. (*Здобувач провела аналіз матеріалу,обробку морфологічних даних, написана та підготувлена публікація до друку)*

3. Гавриш О.С., Кричкевич В.А. Структурні особливості вегетативної шлуночкової іннервації та їх патогенетичне значення при хронічній ішемічній хворобі серця / О.С. Гавриш, В.А. Кричкевич // Український кардіологічний журнал. – 2013. – Дод. 4. – С. 263. (*Здобувачем проведено аналіз отриманого морфологічного матеріалу та підготовлено статтю до друку).*

4. Гавриш О.С. Патоморфология сократительного миокарда внеишемических отделов левого желудочка при хронической ишемической болезни сердца / О.С.Гавриш, В.А. Кричкевич // Вісник морфології. – 2013. – №2. Т.19. – С. 325-330. *(Здобувач здійснила відбір та аналіз матеріалу, підготувлено статтю до друку).*

5. Пат. 85295 Україна, МПК GO1N 15/06 (2006/01) Спосіб визначення енергетичного потенціалу мітохондрій / Гавриш О.С., Кричкевич В.А., Килимник О.М., Кіндзерська; заявник та власник ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска». – № u201307845; заявл. 20.06.2013; опубл. 11.11.2013, Бюл. №21. (*Здобувач самостійно провела патентний пошук,довела практичну значимість матеріалу, підготувала патент до подання).*

6. Гавриш О.С. Регіональні особливості мікрогемоциркулятоного русла міокарда при хронічній ішемічній хворобі серця / О.С Гавриш., В.А Кричкевич., С.І. Дорофєєва // Український кардіологічний журнал. – 2014. – №1. – С.23-29.*(Здобувач здійснила відбір та аналіз матеріалу, підготувала статтю до друку*).

7. Пауков В.С. Функциональная морфология ишемической кардиомиопатии / В.С. Пауков, А.С.Гавриш, В.А. Кричкевич // Архив патологии. – 2014. – №6. – С. 12-21. (*Особистий внесок дисертана полягає в обробці морфологічного матеріалу, підготовлено статтю до друку).*

8. Гавриш О.С. Морфологічні особливості ішемізованої та позаішемічної зон міокарда в пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця / О.С. Гавриш, В.А. Кричкевич // Український кардіологічний журнал. – 2015. – №6. – С. 44-52. *(Здобувач здійснила відбір та аналіз матеріалу, підготувала статтю до друку).*

9. Гавриш О.С. Провідні механізми загибелі кардіоміоцитів ішемізованої та позаішемічної зон міокарда при хронічній ішемічній хворобі серця / О.С. Гавриш, В.А. Кричкевич // Український кардіологічний журнал. – 2015. – Дод. 1. – С. 89. *(Здобувач здійснила відбір та аналіз матеріалу, підготовлено статтю до друку).*

АНОТАЦІЯ

Кричкевич В.А. Патоморфологія міокарда хворих на хронічну ішемічну хворобу серця при вираженому атеросклеротичному стенозі його магістральної артерії та поза басейном її кровопостачання. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія. – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2018.

Дисертаційна робота присвячена вивченню ультраструктурних змін скоротливого міокарду лівого шлуночка серця при хронічній ІХС, в його різних за кровопостачанням зонах. Перебудову скоротливого міокарду вивчали на кардіобіоптатах, отриманих із басейну передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії з ангіографічно встановленим стенозуванням просвіту на 80-90% та поза басейном її кровопостачання. В роботі були використані напівтонкі зрізи, трансмісивна електронна мікроскопія, електронно-гістохімічні тести на сукцинатдегідрогеназу, Ca^{2+}, морфометрія.

Проаналізовано морфофункціональні особливості адаптаційної і патологічної перебудови робочих клітин міокарда ішемічної та позаішемічної зон лівого шлуночка, а також механізми перебудови вентрикулярних КМЦ в різних за кровопостачанням зонах при хронічній ІХС, встановлено типові варіанти загибелі клітин.

Ключові слова: хронічна ішемічна хвороба серця, гібернований міокард, кардіоміоцит.

АННОТАЦИЯ

Кричкевич В.А. Патоморфология миокарда больных хронической ишемической болезнью сердца при выраженном атеросклеротическом стенозе его магистральной артерии вне бассейна ее кровоснабжения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия. – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца МЗ Украины, Киев, 2018.

Диссертационная работа посвящена изучению морфофункциональных изменений сократительного миокарда левого желудочка сердца при хронической ишемической болезни, с уточнением особенностей адаптационных и патологических изменений в различно кровоснабжаемых зонах. Кардиобиоптаты были получены из бассейна передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии с ангиографически установленным стенозированием просвета на 80-90% и вне бассейна её кровоснабжения у лиц без артериальной гипертензии, сахарного диабета и инфаркта миокарда в анамнезе со снижением фракции выброса крови до 35%, исследовались полутонкие срезы, проводились трансмиссивная электронная микроскопия, электронно-гистохимические тесты на сукцинатдегидрогеназу, Ca^{2+}, морфометрия.

Основным аспектом перестройки гипокинетического «гибернированного» миокарда в бассейне стенозированной артерии является минимализация всех энергозависимых процессов, что пролонгирует период переживания его рабочих клеток в жестких условиях неадекватного транспортно-трофического обеспечения их функции. Ключевым энергосберегающим эффектом в данной ситуации является «отключение» контрактильной функции КМЦ с дальнейшими атрофическими изменениями сократительного аппарата и реализации генетически детерминированной перестройкой клеток по «фетальноподобному» типу с соответствующими морфофункциональными эквивалентами. Редукция контрактильного аппарата КМЦ ограничивает потребность клеток в энергетических фосфатах, что, в свою очередь обусловливает снижение их потребности в доставке кислорода. Механизмы формирования КМЦ обусловлены различными факторами: циркуляторной гипоксии, энергодефицитом, оксидантным стрессом и активацией катаболических систем клетки. Закономерным следствием этих процессов является футлярный миоцитолизис, вследствие некомпенсированной пластической недостаточности.

Главным фактором перестройки неишемизированного миокарда является компенсаторная гиперфункция, обеспечивающая выживание целостного организма. При доминировании компенсаторно-приспособительных процессов вначале наблюдается относительно равномерное наращивание массы рабочих клеток миокарда, их адаптационная гипертрофия. Перманентное функциональное напряжение инициирует растянутый во времени процесс накопления количественных и качественных изменений ультраструктуры КМЦ, приобретающий патологический характер. Если вначале отмечается относительно равномерное наращивание массы органелл, со временем истощающая гиперфункция КМЦ приводит к дискоординации пластических процессов с нарушением объемно-пространственных соотношений и снижению качественных характеристик органелл на фоне усиления секреторной активности клеток. Отмечается интенсивная гиперплазия митохондрий с накоплением их гипоплазированных форм. Об их качественной несостоятельности

свидетельствуют атипическое маркирование при электронногистохимическом тесте на СДГ и нарушение функции в качестве наиболее емкого внутриклеточного депо кальция, выявляемая при тесте с НГА. Такие органеллы часто образуют компактные массивные скопление как в перикарионе, так и периферических отделах клетки с вытеснением других органелл. Процесс образования функционально несостоятельных митохондрий, не решая проблему энергетического дефицита, приводит к нерациональному расходованию регенераторного потенциала клетки. Перестройка контрактильного аппарата также характеризуется полиморфизмом. Отмечается неравномерная гипертрофия миофибрилл с образованием маломитохондриальных зон. Характерно незавершающееся продольное расщепление гипертрофированных миофибрилл и формирование атипичных решетчатых конструкций вследствие встраивания в возникающие межмиофибриллярные щели митохондрий и других органелл. Доминирующим вариантом альтерации миофибрилл является их лизис с образованием свободных от них зон, выполняемых электронноoптически прозрачной саркоплазмой со свободно взвешенными митохондриями и цитогранулами. Деструктивные изменения сочетаются с нарушениями электролитного гомеостаза КМЦ, подтверждаемого электронногистохимическим тестом на кальций и характерными морфологическими изменениями СПС. Фактором, активно способствующим альтеративным изменениям КМЦ является также активация процессов внутриклеточного катаболизма, в частности накопления вторичных лизосом. Активирование деструктивных процессов не всегда компенсируется регенераторными механизмами КМЦ, о чем свидетельствует гипертрофия и гиперплазия ядрышек с доминированием гранулярного компонента над фибриллярным. При усилении деструктивных явлений наблюдается напротив, диссоциация грануллярных элементов ядрышек, в цитоплазме резко уменьшается содержание моно- и полирибосом. Не исключено, что к этому причастны энзимы активированных лизосом, поступающие в цитоплазму при повреждениях мембраны этих органелл. В КМЦ с глубокой перестройкой ультраструктуры, обусловливающей резкое снижение их контрактильного потенциала, иногда вплоть до его полной утраты, интенсивность секреторной активности поддерживается на высоком уровне, о чем свидетельствует гиперплазия пластинчатого комплекса Гольджи и ШЭС, элементы которого обнаруживаются во всех отделах клетки. КМЦ, утрачивающие вследствие такой дисрегенераторной перестройки свою контрактильную функцию, подвергаются диссоциации лизисного типа, либо элиминируются посредством апоптоза, который в данной ситуации может рассматриваться как адаптационная реакция тканевого уровня.

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, гибернированный миокард, кардиомиоцит.

SUMMARY

Krichkevich V.A. Pathomorphology of myocardium patients of ischaemic heart disease with atherosclerotic narrowing of the coronaryoutside the pool of lesions this vessel. – The manuscript.

Dissertation for the scientific candidate degree of Medicine by specialty 14.03.02 – Pathological Anatomy. – Bogomolets National Medical University Ministry Health of Ukrain. Kyiv, 2018.

Restructuring of contractile myocardium in chronic ischemic heart disease was studied on cardiobiocytes obtained from the basin of the anterior interventricular branch of the left coronary artery with angiographically established stenosis of the lumen by 80-90% and the near of the pool of its blood supply. Semi-fine sections, transmissive electron microscopy, electron-histochemical tests for succinate dehydrogenase, Ca^{2+}, and morphometry were used.

Morphofunctional features of adaptive and pathological reorganization of myocardium working cells of ischemic and extraisymmetric zones of the left ventricle, as well as the mechanisms of restructuring of ventricular cardiomyocytes in different areas of the patient for chronic ischemic heart disease are analyzed and typical structural variants of irreversible damage to CMC.

Key words: ischaemic heart disease, hibernated myocardium, cardiomyocyte.