

Захарова В. П.¹, д-р мед. наук, завідувач відділу патології з патологічною анатомією, orcid.org/0000-0003-3139-0366

Балабай А. А.², канд. мед. наук, доцент кафедри патологічної анатомії № 1, orcid.org/0000-0001-6716-5334

Стеченко Л. А.², д-р біол. наук, професор кафедри гістології та ембріології, orcid.org/0000-0003-1227-7747

Крикунов О. А.¹, д-р мед. наук, завідувач відділення хірургічного лікування інфекційного ендокардиту, orcid.org/0000-0001-7769-458X

Руденко О. В.¹, канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу патології з патологічною анатомією, orcid.org/0000-0003-3640-566X

¹ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Морфологічні аспекти ремоделювання міокарда за умов перевантаження його об'ємом

Резюме. Перевантаження міокарда об'ємом виникає в ситуаціях, коли та чи інша камера серця під час діастолі отримує надлишкову кількість крові.

Метою дослідження є визначення морфологічних ознак адаптації та дезадаптації міокарда до перевантаження його об'ємом.

Матеріали та методи. Для дослідження на світлооптичному рівні використали 4 серця, отримані під час розтину хворих, померлих від серцевої слабкості, пов'язаної з недостатністю мітрального клапана. Гістологічні препарати фарбували гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за ван Гізеном, фукселіном за Вейгертом, алізариним червоним С та методом MSB у модифікації Зербіно – Лукасевич «оранжевий-червоний-блакитний» (ОЧБ). Для дослідження методом електронної мікроскопії матеріал отримували під час операцій 6 хворих з дилатованими передсердцями із зони операційного доступу та обробляли за загальноприйнятими методами.

Результати та висновки. Перевантаження камер серця об'ємом компенсується зростанням розмірів їхніх порожнин за рахунок «поздовжньої» гіпертрофії кардіоміоцитів, що виражається нарощуванням кількості саркомерів у кожній міофібрилі. Механізм компенсації лімітується можливістю різко змінених кардіоміоцитів продукувати нові саркомери. Декомпенсація адаптивних процесів проявляється: 1) руйнуванням міжміоцитарних та міжволоконних зв'язків у функціональному синцитії міокарда; 2) десинхронізацією скорочення кардіоміоцитів; 3) ефектом «ковзання» кардіоміоцитів один відносно одного з пошкодженням інтерстиційної сполучної тканини; 4) розширенням Т-трубочок кардіоміоцитів з подальшим кальцієвим пошкодженням клітинних органел; 5) дисоціацією кардіоміоцитів та фіброзом міокарда.

Ключові слова: міокард, перевантаження об'ємом, порушення ритму серця, світлова мікроскопія, електронна мікроскопія.

Вступ. Перевантаження міокарда об'ємом виникає в ситуаціях, коли та чи інша камера серця під час діастолі отримує надлишкову кількість крові [1]. Переважно це відбувається в результаті недостатності аортального або атріовентрикулярних клапанів. За умов недостатності аортального клапана частина крові, що надійшла через нього до аорти при скороченні лівого шлуночка (ЛШ), під час діастолі повертається до ЛШ, збільшуючи його переднавантаження. За умов недостатності мітрального клапана під час систолі ЛШ кров з нього надходить не тільки в аорту, а й у ліве передсердя (ЛП), яке у той же час приймає фізіоло-

гічну порцію крові з легеневих вен. Стінки ЛП опиняються під впливом надлишкового об'єму крові, що при систолі ЛП та діастолі ЛШ надходить до порожнини останнього, а це призводить до розтягнення та підвищення напруження його стінок [2]. Аналогічні події розвиваються і у правих відділах серця за умов недостатності тристулкового клапана – набутої або вродженої (у тому числі при аномалії Ебштейна) [3]. Крім того, перевантаження об'ємом міокарда правих камер серця може бути зумовленим вродженою вадою у вигляді часткового або тотального аномального дренажу правого передсердя (ПП) легеневими венами, що

зазвичай супроводжується дефектом міжпередсердної перегородки. Відзначається також перипартальне перевантаження міокарда об'ємом, що пов'язане зі збільшенням у вагітних об'єму циркулюючої крові при збереженні нормального рівня артеріального тиску за рахунок зниження резистентності периферійного судинного русла [1, 8].

Незалежно від походження, діастолічне перевантаження об'ємом будь-якої камери серця вимагає від міокарда підвищення сили скорочення для евакуації надлишкової кількості крові із забезпеченням необхідного ударного об'єму (для ЛШ – об'єм крові, що надходить з ЛШ в аорту за одну систолу). Посилення функціонального навантаження стимулює ремоделювання міокарда, спрямоване на зростання скорочувальних елементів кардіоміоцитів. За умов перевантаження тиском це відбувається за рахунок мультиплікації міофібрил, що призводить до збільшення діаметра кожного кардіоміоцита, потовщення стінки та зменшення порожнини перевантаженої камери серця [4, 5]. Проте перевантаження міокарда об'ємом вимагає збільшення розмірів порожнини шлуночків і/або передсердь. Наразі встановлено, що за умов такої ситуації ремоделювання міокарда здійснюється за рахунок зростання кількості саркомерів у кожній з міофібрил. Подовження міофібрил супроводжується зростанням довжини кардіоміоцитів, площі міокарда та об'єму порожнини відповідної камери серця. Маса міокарда збільшується, хоча товщина його стінок зазвичай не змінюється або змінюється мінімально у той чи інший бік [6, 7]. Усі ці зміни розцінюються як прояви компенсаторних механізмів організму, проте яким чином ремоделювання міокарда за умов перевантаження об'ємом переходить у стадію декомпенсації «все ще залишається незрозумілим» [2, 7]. Але саме на цій стадії процес набуває клінічної маніфестації з розвитком серцевої слабкості.

Мета – визначити морфологічні ознаки адаптації та дезадаптації міокарда до перевантаження його об'ємом.

Матеріали та методи. Матеріалом для дослідження на світлооптичному рівні слугували 4 серця, отримані під час розтину хворих, померлих від серцевої слабкості, пов'язаної з недостатністю мітрального клапана. Шматочки міокарда, отримані з різних сегментів ЛШ на базальному, середньому та апікальному рівнях, а також зі стінок ЛП, фіксували у 10 % нейтральному формаліні. Після зневоднення у спиртах зростаючої концентрації та поміщення їх у парафін з них виготовлювали зрізи завтовшки 5–7 мкм, які фарбували гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за ван Гізоном, фукселіном за Вейгертом, алізариновим червоним С (селективний барвник для виявлення у тканині кальцію) та методом MSB у модифікації Зербіно – Лукасевич «оранжевий-червоний-блакитний» (ОЧБ), що дає змогу оцінити не тільки фібрин різного ступеня полімеризації, а й функціональний стан кардіоміоцитів [9]. Частину матеріалу використовували для виготовлення заморожених зрізів, які фарбували суданом III–IV для виявлення ліпідів.

Для дослідження методом електронної мікроскопії матеріал отримували під час операцій 6 хворих з дилатованими передсердями із зони операційного доступу. Фіксацію матеріалу проводили розчином 2,5 % глютарового альдегіду на какодилатному буфері з дофіксацією в 1 % розчині OsO_4 . Зневоднювали у спиртах 70, 80, 90, 100 % концентрації та ацетоні. Заливали в суміш епон-аралдиту відповідно до загальноприйнятої методики. Препарати досліджували під електронним мікроскопом ПЕМ-125К.

Результати та обговорення. Під час дослідження зразків міокарда на світлооптичному рівні було видно, що за умов недостатності МК до найбільших

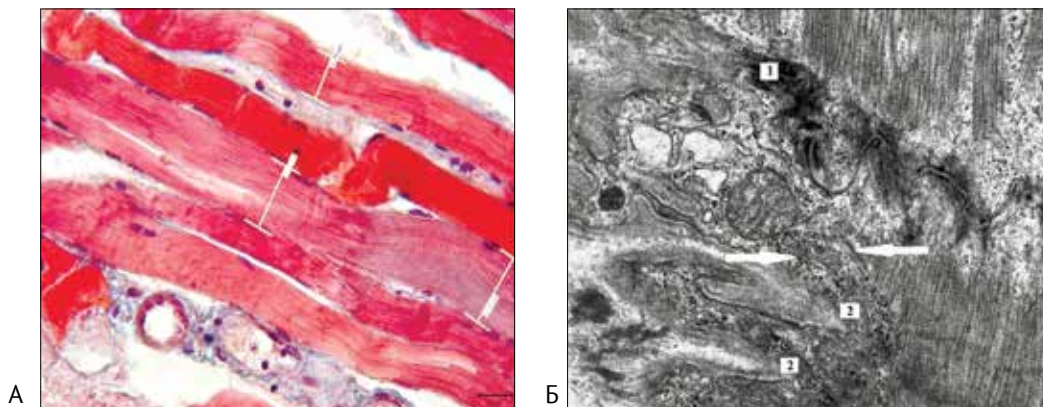


Рисунок 1. Подовження кардіоміоцитів під дією перевантаження об'ємом: А – мікрофотографія, кардіоміоцити подовжені та гетерохромні з явищами контрактурної деформації, руйнування частини міофібрил по саркомерам, фарбування за ОЧБ, зб. 400; Б – електронна мікрофотографія, скупчення рибосом (↑) біля вставних дисків (1), розширені та видовжені Т-трубочки (2), зб. 24 000

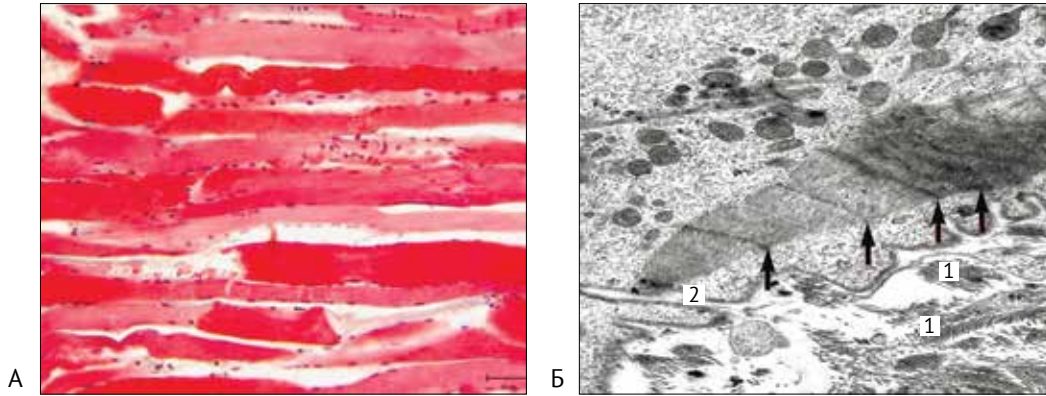


Рисунок 2. Десинхронізація та перескорочення кардіоміоцитів: А – мікрофотографія, кардіоміоцити подовжені, гіперхромні у зонах скорочення з хвилястою деформацією одних і руйнуванням інших. Фарбування за ОЧБ, зб. 200; Б – електронна мікрофотографія, фрагмент кардіоміоцитів у стані перескорочення, Z-лінії (↑), колагенові волокна (1), подовжені T-трубочки (2), зб. 7000

змін схильні кардіоміоцити ЛП, дещо менше був пошкоджений міокард вільних стінок ЛШ та найменше – міжшлуночкова перегородка. Це дозволяло виділити ознаки різних стадій ремоделювання міокарда при перевантаженні його об'ємом. Але загальним для усіх препаратів було збільшення довжини кардіоміоцитів. Спочатку вони розташовувались досить компактно, але різнилися за товщиною та тинкторіальними властивостями (рисунок 1, А). Особливістю ультраструктури таких кардіоміоцитів було скупчення рибосом на кінцях клітин біля вставних дисків (рисунок 1, Б). Це свідчить про активний синтез білків у цій ділянці, за рахунок чого можуть формуватися нові саркомери, що подовжують кардіоміоцити.

При цьому часто відзначалася десинхронізація скорочення кардіоміоцитів. На світловому рівні скорочені м'язові клітини були більш компактними та яскраво

пофарбованими, особливо методом ОЧБ (рисунок 1, А; 2, А), на відміну від розслаблених кардіоміоцитів, в яких на великому збільшенні чітко диференціювались саркомери (див. рисунок 1, А). Під електронним мікроскопом зони перескорочення мали вигляд укорочення саркомерів зі зближенням Z-ліній (рисунок 1, Б; 2, Б). На межі скорочених і нескорочених кардіоміоцитів може статись розрив м'язового волокна (рисунок 2, Б), унаслідок чого повторний імпульс збудження спричинює хвилеподібну деформацію кардіоміоцитів з вільним дистальним кінцем (див. рисунок 1, А; 2, А). У деяких розслаблених кардіоміоцитів візуалізуються ступінчасті розриви міофібрил по саркомерах (див. рисунок 1, А).

Видовження кардіоміоцитів дозволяє компенсувати у певному ступені перевантаження камер серця об'ємом за рахунок збільшення її порожнини. Однак

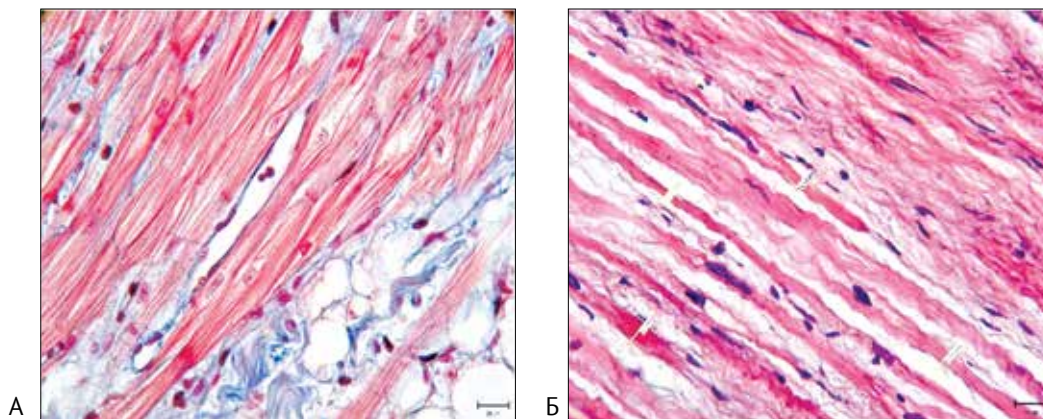


Рисунок 3. Дилатація кардіоміоцитів у стадії декомпенсації. Мікрофотографії: А – інтерстиційний набряк, дисоціація та дистрофічні зміни кардіоміоцитів, фарбування за ОЧБ, зб. 400; Б – ядра кардіоміоцитів видовженої форми, фарбування гематоксилином та еозином, зб. 400

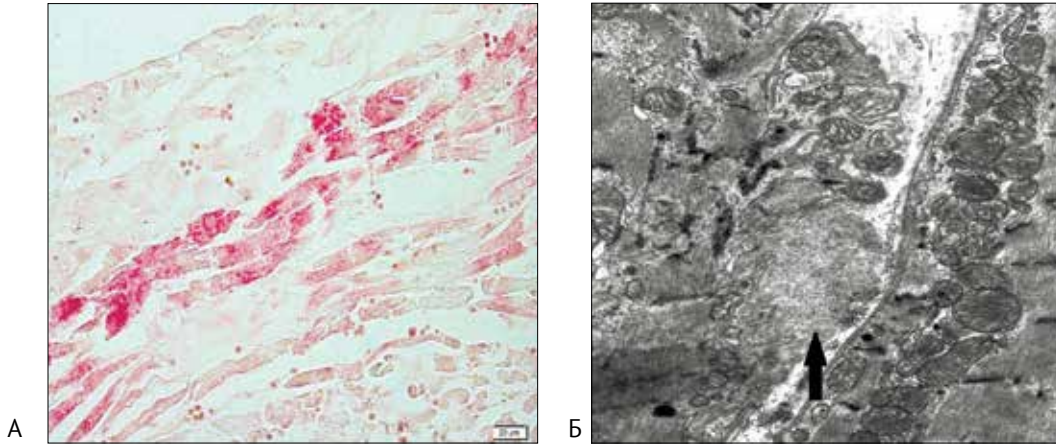


Рисунок 4. Пошкодження кардіоміоцитів кальцієм: А – мікрофотографія, акумуляція Ca^{2+} в кардіоміоцитах, фарбування алізариним червоним С, зб. 400; Б – електронна мікрофотографія: лізис міофібрил та сарколеми кардіоміоцитів (↑), зб. 7000

за таких умов зростає відстань між кінцевими анастомозами кардіоміоцитів, на рівні яких м'язові волокна сполучаються «кінець до кінця» із сусідніми волокнами, унаслідок чого формується так званий міокардіальний функціональний синцитій [10]. Мабуть, саме ослаблення системи міжволоконних зв'язків призводить до ефекту «ковзання» кардіоміоцитів один відносно одного з деформацією та руйнуванням волокон міжклітинного інтерстицію, про що повідомляє Scherpard M. [7]. Це супроводжується інтерстиційним набряком (рисунок 3, А) з подальшою дисоціацією кардіоміоцитів, їх стоншенням та дистрофічними змінами, у тому числі появою ядер, що набувають вигадливої видовженої форми (рисунок 3, Б).

Можна припустити, що руйнування зв'язків усередині функціонального синцитію міокарда є також причиною десинхронізації скорочення кардіоміоцитів, про що йшлося вище. Перерозтягнення кардіо-

міоцитів призводить до патологічного розкриття Т-трубочок (див. рисунок 2, Б) та скупчення у саркоплазмі великої кількості іонів Ca^{2+} , надлишок якого, як відомо, дає цитопатичний ефект [11] з руйнуванням клітинних елементів кардіоміоцитів (рисунок 4).

Зруйновані кардіоміоцити заміщуються колагеном, унаслідок чого міокард набуває вигляду розрізаних фрагментів видовжених кардіоміоцитів, укладених у фіброзну тканину (рисунок 5). Такі ділянки міокарда можуть бути причиною порушення ритму серцевих скорочень – частого ускладнення захворювань, пов'язаних із перевантаженням камер серця об'ємом (найчастіше – недостатність мітрального та аортального клапанів) [1, 2].

Висновки. Перевантаження камер серця об'ємом компенсується зростанням розмірів їхніх порожнин за рахунок «поздовжньої» гіпертрофії кардіоміоцитів, що виражається нарощуванням кількості саркомерів у

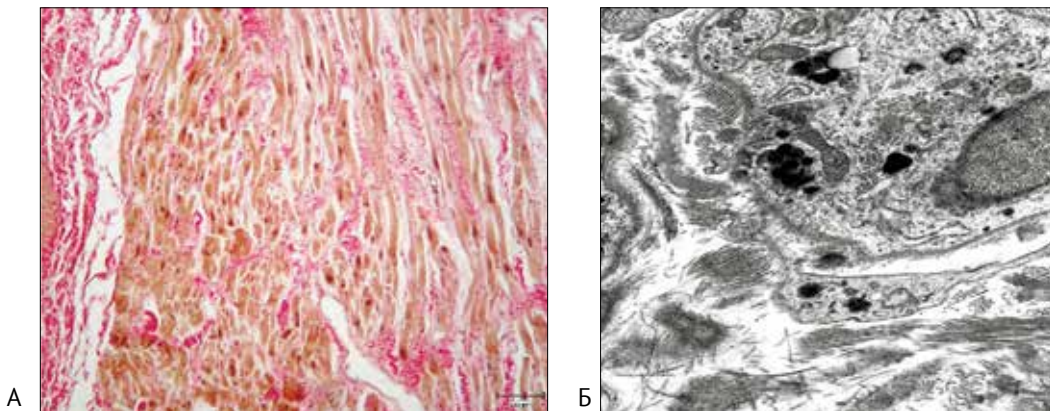


Рисунок 5. Фрагментація та дисоціація кардіоміоцитів, виражений інтерстиційний фіброз: А – мікрофотографія, фарбування за ван Гізоном, зб. 100; Б – електронна мікрофотографія, перичелюлярне скупчення колагенових волокон, зб. 12 000

кожній міофібрилі. Механізм компенсації лімітується можливістю різко змінених кардіоміоцитів продукувати нові саркомери. Декомпенсація адаптивних процесів проявляється: 1) руйнуванням міжміоцитарних і міжволоконних зв'язків у функціональному синцитії міокарда; 2) десинхронізацією скорочення кардіоміоцитів; 3) ефектом «ковзання» кардіоміоцитів один відносно одного з пошкодженням інтерстиційної сполучної тканини; 4) розширенням Т-трубочок кардіоміоцитів з подальшим кальцієвим пошкодженням клітинних органел; 5) дисоціацією кардіоміоцитів і фіброзом міокарда.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

Список використаних джерел

References

1. Miller DV, Revelo MP. Diagnostic Pathology: Cardiovascular. 2nd ed. Philadelphia:Elsevier;2018.
2. Pitoulis FG, Terraciano CM. Heart Plasticity in Response to Pressure- and Volume-Overload: A Review of Findings in Compensated and Decompensated Phenotypes. *Frontiers in Physiology*. 2020; 11:92. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00092>
3. Paranon S, Acar P. Ebstein's anomaly of the tricuspid valve: From fetus to adult: Congenital heart disease. *Heart*. 2008;94(2):237-43. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2006.105262>
4. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013;381(9862):242-55. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60397-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60397-3)
5. Bottillo I, D'Angelantonio D, Caputo V, Paiardini A, Lipari M, De Bernardo C, et al. Molecular analysis of sarcomeric and non-sarcomeric genes in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Gene*. 2016;577(2):227-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2015.11.048>
6. Barry SP, Davidson SM, Townsend PA. Molecular regulation of cardiac hypertrophy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(10):2023-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2008.02.020>
7. Sheppard MN. Practical cardiovascular pathology. 2nd ed. Imprint:Hodder A. London UK; 2011.
8. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014;130(12):1003-8. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029>
9. Zakharova VP, Rudenko KV, Rudenko OV, Levchishina OV, Tretyak OA. [The use of MSB method in Zerbino-Lukasevich modification for diagnostics of morphofunctional state of myocardium]. *Pathologia*. 2010; 7(2):105-6. Russian.
10. Carmeliet E. Conduction in cardiac tissue. *Historical reflections*. *Physiol. Rep*. 2019;7(1):e13860. <https://doi.org/10.14814/phy2.13860>
11. Luongo TS, Lambert JP, Gross P, Nwokedi M, Lombardi AA, Shanmughapriya S, et al. The mitochondrial Na⁺/Ca²⁺ exchanger is essential for Ca²⁺ homeostasis and viability. *Nature*. 2017;545(7652):93-7. <https://doi.org/10.1038/nature22082>

Morphological Aspects of Myocardial Remodeling under Conditions of its Volume Overload

Zakharova V. P.¹, Balabai A. A.², Stechenko L. O.², Krykunov O. A.¹, Rudenko O. V.¹

¹National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract

Background. Myocardial overload occurs in situations when one or another heart chamber receives excess blood during diastole. Most often it occurs as a result of insufficiency of aortic or atrioventricular valves. Changes in cardiomyocytes (CMs) are regarded as compensatory, and the way myocardial remodeling with volume overload passes into the stage of decompensation still remains unexplored.

The aim. To determine the morphological signs of adaptation and maladaptation of the myocardium to its volume overload.

Materials and methods. Four hearts obtained at autopsy from patients who died of heart failure due to mitral valve insufficiency were used for the microscopical examination. Histological specimens were stained with hematoxylin and eosin, picrofuxin according to Van Gieson, fuxelin according to Weigert, alizarin red S and MSB method modified by Zerbino-Lukasevich "orange-red-blue" (ORB). For the study by electron microscopy, the material was obtained during operations in 6 patients with dilated atria from the area of surgical access.

Results and conclusions. The heart chambers volume overload is compensated by the increase in the size of their cavities due to the "longitudinal" hypertrophy of the CMs which is expressed by the increase in the number of sarcomeres in each myofibril. The compensation mechanism is limited by the ability of abruptly altered CMs to produce new sarcomeres. Decompensation of adaptive processes is manifested by: destruction of intermyocytic and interfiber connections in functional myocardial syncytium; desynchronization of CMs contraction; the effect of CMs "sliding" relative to each other with the damage of interstitial connective tissue; dilation of T-tubes of CMs with the subsequent calcium damage of cellular organelles; dissociation of CMs and myocardial fibrosis.

Keywords: myocardium, volume overload, cardiac arrhythmia, light microscopy, electron microscopy.