

УДК: 616.12-005.4-02:[616.127-018-009.56:616.36-018]

Юліан КИЯК, Ольга БАРНЕТТ, Василь КОВАЛИШИН,  
Григорій КИЯК, Дмитро БЕШ, Володимир МОРОЗ<sup>1</sup>

## ГЕПАТИЗАЦІЯ ГІБЕРНОВАНИХ КАРДІОМІОЦИТІВ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,  
<sup>1</sup>Львівський обласний кардіологічний диспансер, м. Львів, Україна  
ykyyak@gmail.com

**Вступ.** Гібернація міокарда (ГМ) – клінічно важливий синдромом, який часто асоціюється зі зворотною дисфункцією лівого шлуночка. Вона наявна майже при всіх формах ІХС, потребує своєчасної діагностики, медикаментозного та хірургічного лікування.

**Мета дослідження** – з'ясувати ультраструктурні особливості, тривалість життя і механізми загибелі гібернованих КМЦ, розташованих поблизу хронічних післяінфарктних аневризм лівого шлуночка, для уточнення прогнозу й оптимізації лікування цієї категорії хворих.

**Матеріали та методи.** Ультраструктурно дослідили біоптати міокарда, отримані при вентрикулопластиці п'яти хронічних післяінфарктних аневризм лівого шлуночка, які виникли на фоні артеріальної гіпертензії, а в одного з пацієнтів був суттєвий цукровий діабет 2 типу.

**Результати досліджень.** На периферії хронічних післяінфарктних аневризм лівого шлуночка виявлено міокардіальні клітини, які втратили кардіоспецифічність, бо містили агреговані гранули глікогену в формі розеток ( $\alpha$ -глікоген), не властивих для міокарда, але характерних для клітин печінки, що свідчило про гепатизацію кардіоміоцитів. Така трансформація спостерігалася при коморбідних станах, зокрема при виникненні інфаркту міокарда на фоні артеріальної гіпертензії та цукрового діабету.

**Висновки.** Поблизу стінок хронічних післяінфарктних аневризм лівого шлуночка виявлено гіберновані та гепатизовані кардіоміоцити, які здатні місяцями персистувати в міокарді, адаптуючись до перебування в умовах гіпоперфузії. Вони здебільшого руйнуються шляхом вторинного некрозу або апоптозу, але не фагоцитуються макрофагами, як досі вважалося.

**Ключові слова:** післяінфарктна аневризми лівого шлуночка, ультраструктурне ремоделювання кардіоміоцитів, електронна мікроскопія.

*Yulian KYIAK, Olga BARNETT, Vasyl KOVALYSHYN,  
Hryhoriy KYIAK, Dmytro BESH, Volodymer MOROZ<sup>1</sup>*

## CARDIOMYOCYTE HIBERNATION AND HEPATIZATION IN ISHEMIC HEART DISEASE

*Danylo Halysky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

*<sup>1</sup>Lviv Regional Cardiological Dispensary, Lviv, Ukraine*

*ykyiak@gmail.com*

**Introduction.** Myocardial hibernation is a clinically imported syndrome leading to cardiac dysfunction and heart failure, which could be partly reversible after appropriate pharmacotherapy or revascularization. It is revealed in ischemic heart disease various forms and needs well-timed diagnostics and appropriate pharmacotherapy or revascularization.

**The aim** of the investigation was to reveal the ultra structural features of hibernating cardiomyocytes (CMC) located near chronic post infarction aneurism wall, their ultra structural organization, viability and mechanisms of death, as to provide rationale for therapeutic treatment.

**Material and Methods.** Intraoperative myocardial biopsies were obtained during post infarction chronic aneurism ventriculoplastic of five patients suffering from arterial hypertension and diabetes mellitus.

**Results.** On the periphery of post infarction chronic aneurism wall we have revealed a certain number of hibernating CMC without cardio specificity because they contain increased amount of aggregated glycogen granules in rosett-formes (a-glycogen) characteristic for hepatocytes but not for cardiomyocytes. The last classically contain dispers glycogen particles b-glycogen. Such hepatized CMC were predominantly revealed near diskinctic aneurism wall.

Ultrastructural changes in hibernating CMC consisted in progressive glycogen accumulation in sarcoplasm, with mitochondria becoming altered and disorganized, myofibrils relaxed, fragmented and decreasing in volume. Finally hibernating CMC dye via apoptosis and secondary necrosis. Apoptotic bodies could persist for a considerable period of time because they are surrounded by a thickend basement membrane or plasmatic membrane and do not induce hemotaxis. That's why we didn't reveal their phagocytosis by macrophages.

**Conclusions.** Postinfarction cardiosclerosis is typically accompanied with cardiomyocyte hibernation and their hepatisation near postinfarction aneurism wall especially in patients suffering from diabetes mellitus. Accumulation a-glycogen in CMC indicates their irreversible hibernation and could be the reason for invasive treatment.

**Key words:** postinfarction aneurism of left ventriculus; ultrastructural remodelling of cardiomyocytes; electronic microscopy.

## ВСТУП

Гібернація міокарда (ГМ) належить до нових ішемічних синдромів, які все частіше привертають увагу кардіологів і кардіохірургів (Narula et al., 1996; Schultz and Heusch, 2000). До них, крім гібернації, належать такі поняття і стани: оглушеність та перекондиціонування (метаболічна підготовка до ішемії). Концепцію про ГМ як одну з причин ремоделювання серця вперше запропонував американський кардіолог Шахбудін Рахімтоола на початку 80-х років ХХ ст. Він звернув увагу на те, що після реваскуляризації міокарда з приводу ІХС у пацієнтів зменшуються розміри і ступінь дисфункції лівого шлуночка (Rahimtoola, 1989). Згідно з сучасним визначенням гібернація – це порушення локальної скоротливості міокарда лівого шлуночка (ЛШ), яка виникає внаслідок значного й тривалого зниження коронарного кровоплину.

Термін гібернація запозичений із зоології. Він означає пристосувальне зменшення скоротливості кардіоміоцитів (КМЦ) у відповідь на погіршення коронарного кровопостачання. За наявності гібернації зменшується скоротливість КМЦ як результат енергетичного дефіциту та реакція, спрямована на збереження життєздатності міокарда, про що свідчить внутрішньоклітинне надходження глюкози та й іонів калію. Вони можуть реагувати на інотропні стимули, а після реваскуляризації гібернованого міокарда настає його досить швидке й значне функціональне відновлення (Schultz and Heusch, 2000; Heusch, 2004; Heusch and Schultz, 1996).

Поки що остаточно не з'ясовано, як довго може перебувати в стані гібернації міокард і який мінімальний рівень кровообігу потрібен для того, щоб не загинули КМЦ. Гібернація охоплює низку пристосувальних реакцій: від пригнічення метаболічних процесів до складніших і триваліших патофізіологічних змін, які призводять до скоротливої слабкості міокарда, дегенерації КМЦ та їх апоптозу (Dispersyn et al., 1999; Ferrari et al., 1998; Lim et al., 1999).

Загальноприйнято, що ГМ є клінічно важливим синдромом, який часто асоціюється зі зворотною дисфункцією ЛШ. Його потрібно брати до уваги в медичній практиці, оскільки ГМ наявна майже у всіх формах ІХС і потребує медикаментозного та хірургічного лікування.

Відсоток гібернованих КМЦ у пацієнтів з різними формами ІХС остаточно не відомий, хоча результати деяких досліджень останніх років дають змогу припустити, що майже у половини пацієнтів з вираженою дисфункцією ЛШ, в яких фракція викиду становить менше, ніж 30 %, є гібернація (Narula et al., 1996; Olivetti et al., 1997; Vanoverschelde and Melin, 2001). За деякими даними, після стентування коронарних артерій або аортокоронарного шунтування фракція викиду ЛШ покращується у 34 % хворих зі стабільною стенокардією. Водночас, прогноз за наявності

гібернації без відповідного лікування незадовільний, а смертність пацієнтів через рік після діагностики дисфункції міокарда ЛШ сягає 50% (Heusch, 2004).

Клініко-функціональне обстеження пацієнтів з ІХС і своєчасна діагностика ремодельовання міокарда дуже важливі для визначення тактики лікування. Однак проблематичність такої діагностики зумовлена складністю виявлення гібернації. Застосування позитронно-емісійної томографії, сцинтиграфії міокарда з аналізом перерозподілу радіоактивного талію, а також стрес-ехокардіографія з добутамином мають найбільше клінічне значення для дослідження перфузії міокарда та виявлення ГМ (Heusch, 1996), хоча «золотим стандартом» для вивчення гібернованих КМЦ є електронна мікроскопія.

**Мета** – з'ясувати ультраструктурні особливості, тривалість життя і механізми загибелі гібернованих КМЦ, розташованих поблизу хронічних післяінфарктних аневризм ЛШ, для з'ясування прогнозу й оптимізації лікування цієї категорії хворих.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджували ультраструктуру підчасопераційних біопатів міокарда отриманих у п'яти пацієнтів (усі чоловіки віком 52–64 роки, середній вік – 55,8 років) при частковій резекції та вентрикулопластиці 5 хронічних післяінфарктних аневризм ЛШ, проведених через 2, 4, 5 і 10 місяців, а також 14 років після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ), який виник на фоні артеріальної гіпертензії і супроводжувався зниженням фракції викиду ЛШ (середня ФВЛШ –  $36 \pm 11\%$ ). В одного з пацієнтів був супутній цукровий діабет 2 типу, середньої тяжкості. Інтраопераційний (біопсійний) матеріал об'ємом в 2-5 мм<sup>3</sup> отримували під час висічення частини стінки хронічних аневризм серця за інформованої згоди пацієнтів і дозволу Етичної комісії університету, який складено відповідно до Гельсинської декларації.

Контрольна група досліджень представлена аналогічною кількістю померлих осіб без ознак ІХС, АГ і ЦД, у яких проводили електронно-мікроскопічні дослідження експрес-некропсій міокарда, отриманих упродовж 10–15 хв після констатації біологічної смерті в умовах лікарні. Правова підстава для експрес-некропсії серця, яка прирівнюється за термінами до ранньої автопсії, – наказ МОЗ СРСР №667 від 15 жовтня 1976р. і наказ МОЗ України №81 від 12 травня 1992р. Крім того, досліджували ультраструктурну будову КМЦ і ультраструктуру клітин печінки 5 білих лабораторних щурів, щоб отримати еквівалент «абсолютної норми» ультраструктурної будови клітин зазначених органів, чого неможливо досягнути у клінічних випадках. Зразки міокарда, які отримали під час біопсії або некропсії, фіксували 1% розчином OsO<sub>4</sub>, зневоднювали, деконтрастовували в ураніл ацетаті та цитраті

свинцю, фотографували в електронному мікроскопі ЛКВ-100-К при збільшенні від 2000 до 15000 разів.

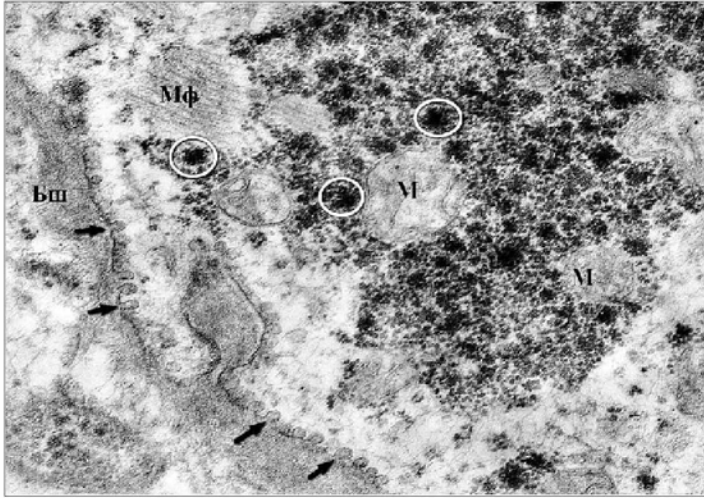


Рис. 1. Електронна мікрофотографія частини гіпертрофованого КМЦ зі стінки хронічної післяінфарктної аневризми ЛШЛ. Гранули глікогену ( $\alpha$ -частинки) переважно зібрані в розетки (O) і займають більшу частину площі клітини, де ще є залишки міофібрил (Мф) і мітохондрій (М). Висока мікропіноцитозна активність сарколеми ( $\rightarrow$ ) свідчить про життєздатність КМЦ, але втрату ним органоспецифічності. Потовщення базального шару (БШ) КМЦ. Пацієнт Д., 52 р. Хронічна післяінфарктна аневризма ЛШЛ. АГ, III стадія. ІЦД 2 типу. Збільш.  $\times 14\ 000$ .

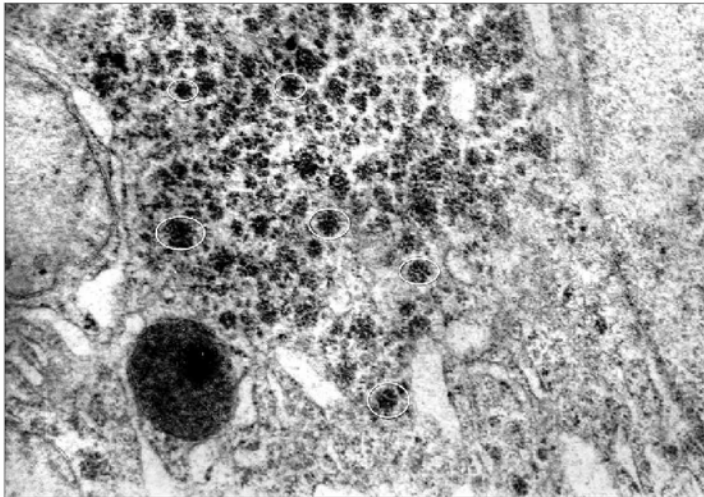


Рис. 2. Електронна мікрофотографія частини гепатоцита білого щура, в цитоплазмі якого більшість гранул глікогену ( $\alpha$ -частинки) зібрана в типові для печінки розетки (O). Контроль. Збільш.  $\times 13\ 000$

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На периферії хронічних післяінфарктних аневризми серця ми виявили міокардіальні клітини, які втратили кардіоспецифічність, бо містили агреговані гранули глікогену в формі розеток ( $\alpha$ -глікоген), не властиві для міокарда (рис. 1), але характерні для клітин печінки (рис. 2), що свідчило про «гепатизацію» КМЦ.

Подане ремоделювання КМЦ виявлено головню у випадках коморбідних станів, зокрема в разі виникнення ІМ у пацієнтів на АГ, за наявності ще й ЦД 2 типу. Гібернація міокарда у більшості пацієнтів рідко доходить до гепатизації КМЦ, позаяк більшість із них внаслідок апоптозу фрагментуються з утворенням апоптичних тілець (рис. 3) або зазнають вторинного некрозу. Очевидно, що для появи гепатизованих КМЦ потрібні особливі умови гіперперфузії та ішемії, які виникають на пери-

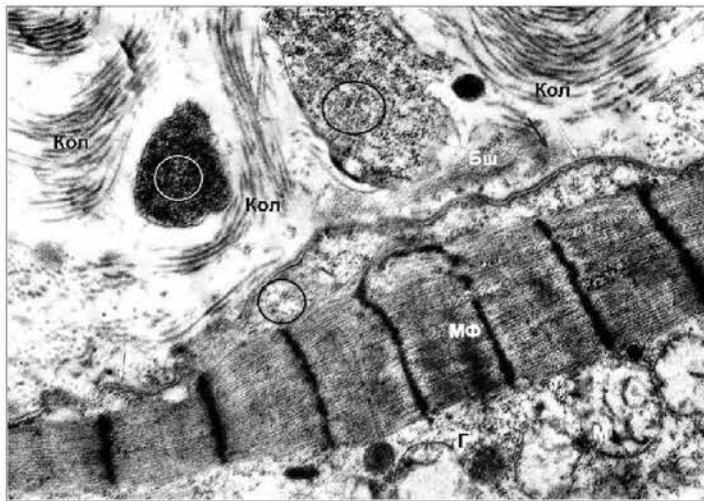


Рис. 3. Електронна мікрофотографія апоптичних тілець (О), які містять щільно спресовані і частково обмежені одношаровою мембраною депозити глікогену, які оточені пучками колагенових фібрил (Кол). Вони розташовані поблизу гібернованого КМЦ з деструктивно зміненими міофібрилами (МФ) і кальцифікованими Z-лініями, набряклими мітохондріями (М) та надмірною кількістю глікогену (Г). Пацієнт Д., 52 р. Хронічна післяінфарктна аневризма ЛШ. АГ III ст. ЦД середньої тяжкості. Збільш.  $\times 12\,000$ .

ферії хронічної аневризми серця упродовж 2-4 місяців після перенесеного ІМ. Досі гепатизовані КМЦ ніким не були описані.

Переважно гіберновані клітини гинуть шляхом апоптозу, тобто розпадаються на окремі фрагменти, які інколи представлені невеликими фрагментами зруйнованих клітин, що містять лише компактні маси глікогену, оточені мембраною (рис. 3).

Ці апоптичні тільця, очевидно, деякий час персистують в інтерстиції, бо часто перебувають в оточенні «свіжо» синтезованих колагенових фібрил (рис. 3).

Крім патологічної агрегації глікогену в гепатизованих КМЦ, привертає увагу висока мікропіноцитозна активність сарколеми (рис. 1), подібна до піноцитозної активності ендотелію кровоносних капілярів. Це є свідченням того, що гіберновані й «гепатизовані» КМЦ зберігають життєздатність, оскільки мікропіноцитоз забезпечує через мембранний транспорт субстратів харчування та елімінацію метаболітів, подібно до ендотелію кровоносних капілярів.

Для підтвердження того, що деякі гіберновані клітини набувають ультраструктурної подібності до гепатоцитів і втратили органоспецифічність через появу  $\alpha$ -глікогену, ми дослідили ультраструктуру клітин печінки білих лабораторних щурів, для яких, як відомо, характерна наявність гранул  $\alpha$ -глікогену, агрегованих у розетки (рис. 2). Ми переконались, що у гепатоцитах печінки (рис. 2) глікоген справді розташований у формі розеток ( $\alpha$ -глікоген). Порівняння виявлених нами розеток  $\alpha$ -глікогену в гібернованих КМЦ людини (рис. 1.) та  $\alpha$ -глікогену в гепатоцитах щура (рис. 2.) виявили, що між ними існує повна ультраструктурна подібність, що підтверджує втрату деякими гібернованими КМЦ, розташованими на периферії післяінфарктної аневризми лівого шлуночка, органоспецифічності та виникнення гепатизації, відтак втрату ними здатності до скорочення.

Виявилось, що апоптично змінені КМЦ та їхні фрагменти не підлягають швидкому фагоцитозу макрофагами, як прийнято вважати (Schultz, 2000; Vanoverschelde & Melin, 2001), бо вони оточені елементарною мембраною, відтак не спричиняють хемотаксис, властивий для некротично-змінених клітин. Крім того, за відсутності достатнього кровопостачання перирубцевих ділянок на периферії хронічної аневризми ЛШ туди не проникають макрофаги, які здатні до фагоцитозу. Гіберновані та гепатизовані КМЦ здебільшого руйнувалися внаслідок лізису сарколеми, що їх оточує. Такий механізм елімінації гібернованих КМЦ відповідає поняттю вторинний некроз, хоча деякі з них підлягають апоптозу.

## ВИСНОВКИ

Вперше виявлено феномен гепатизації гібернованих КМЦ, які містяться поблизу рубців і стінки хронічної аневризми серця. Гіберновані КМЦ (що містять  $\beta$ -частинки глікогену) і гепатизовані клітини (що містять  $\alpha$ -частинки глікогену) здатні місяцями персистувати в міокарді, адаптуючись до перебування в умовах гіперперфузії. Поступово вони руйнуються шляхом лізису сарколеми, або цитоплазматичної мембрани, оточуючої апоптичні тільця, що відділилися від гібернованих КМЦ. Ми не спостерігали фагоцитозу макрофагами апоптичних тілець, бо вони здебільшого перебували у місцях

гіперфузії міокарда, куди не проникали макрофаги, і були оточені потовщеним базальним шаром або цитоплазматичною мембраною, що запобігало хемотаксису.

Кумуляція гранул глікогену в КМЦ у формі розеток (а-глікоген), характерних для гепатоцитів, свідчить про тяжку хронічну й незворотну гібернацію кардіоміоцитів, що може бути додатковим показанням до хірургічних методів лікування хронічних післяінфарктних аневризм лівого шлуночка.

#### БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Narula J., Haider N., Virmani R. et al, 1996. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N. Engl. J. Med.* 335, 1182–1189.
2. Olivetti G., Abbi R., Quaini F. et al, 1997. Apoptosis in the failing human heart. *N. Engl. J. Med.*, 336, 1131.
3. Dispersyn G. D., Ausma J., Thone F. et al, 1999. Cardiomyocyte remodelling during myocardial hibernation and atrial fibrillation: prelude to apoptosis. *Cardiovasc Res.*, 43, 4, 947–957.
4. Heusch G., 2004. Myocardial hibernation. *Circulation research*, 8, 94, 1005–1007.
5. Heusch G., Schultz R., 1996. Myocardial hibernation: adaptation to ischaemia. *Eur. H. J.*, 17, 824–828.
6. Ferrari R., Visioli O., Ferrary F. et al, 1998. Hibernating myocardium: its pathophysiology and clinical role. *Mol. Cel. Biol.*, 186, 1–2, 190.
7. Lim, Fallavollita J. A., Hard R. et al, 1999. Profound apoptosis-mediated regional myocyte loss and compensatory hypertrophy in pigs with hibernating myocardium. *Circulation.*, 100, 2380–2386.
8. Rahimtoola S. H., 1989. The hibernating myocardium. *Amer. Heart J.*, 117, 211–221.
9. Schultz R. Heusch G., 2000. Myocardium Hibernating. 84, 587–594.
10. Vanoverschelde J. J., Melin J. A., 2001. The Pathophysiology of Myocardial Hibernation : Current Controversies and Future Directions. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 43, 5, 387–398.

Стаття надійшла 20. 10. 2015  
Після доопрацювання 28. 11. 2015  
Прийнята до друку 15. 12. 2015