

УДК 616.127 – 018 – 092 – 053 – 06:612.06

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПЕРЕТВОРЕНЬ МІОКАРДА В НОРМІ ТА В УМОВАХ ВПЛИВУ УШКОДЖУВАЛЬНИХ ЧИННИКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

*Сікора В. З., Ярмоленко О. С.**

Сумський державний університет

вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, Україна, 40007

(отримано 11.09.2013, опубліковано 19.09.2013)

У статті проведено аналіз сучасної літератури за віковими особливостями структури та функції інтактного серцевого м'яза, а також за проблемою ремоделювання серця експериментальних тварин різного віку за дії пошкоджувальних чинників. Із віком міокард зазнає морфофункціональних змін, які проявляються перебудовою як паренхіматозного, так і стромального компонента серцевого м'яза. Установлено, що в процесі старіння відбувається збільшення маси серця та розширення його камер із переважною гіпертрофією та дилатацією порожнини лівого шлуночка. Упродовж життя кількість кардіоміоцитів зменшується. Кількісні зміни серцевих клітин компенсуються їх гіпертрофією. Зниження сумарного об'єму кардіоміоцитів супроводжується зростанням об'єму сполучної тканини. Характерною ознакою старіння міокарда є накопичення колагену в інтерстиціальному просторі, спорожніння судин. Термін «ремоделювання серця» включає в себе зміни як клітинного, так і стромального компонента міокарда, об'ємів порожнин камер серця, що розвиваються при перевантаженні тиском або об'ємом під впливом різноманітних ендогенних та екзогенних чинників та призводять до структурно-функціональної перебудови серцевого м'яза. Ремоделюванню підлягають усі відділи серця. Значна кількість клінічних та експериментальних робіт присвячена вивченню структурно-функціональної перебудови серця за умов впливу зовнішніх та внутрішніх чинників. Але механізми вікових змін міокарда на всіх рівнях його структурної організації повністю не розкриті.

Ключові слова: серце, вік, ремоделювання.

* anatomy_sumy@mail.ru

Середня тривалість життя людини в сучасному суспільстві помітно збільшилася, що значною мірою пояснюється досягненнями в області експериментальної та клінічної медицини. Натомість за останні 10 років серцево-судинні захворювання стали основною причиною смертності у світі та становлять 30 % усіх випадків і 45 % – від усіх неінфекційних причин смерті [11]. Смертність від серцево-судинних захворювань у віці 85–89 років приблизно в 1000 разів вища, ніж у людей 25–29 років. До 2020 року прогнозується, що кількість людей, старше 65 років, становитиме більше 20 % від загальної кількості населення [46]. Отже, у зв'язку зі збільшенням у сучасному суспільстві кількості людей похилого віку вчених цікавлять особливості морфофункціональних перетворень серця під впливом різноманітних патологічних факторів у віковому аспекті. Незважаючи на великий обсяг

наукових праць, присвячених дослідженням ефектів старіння серця, біологія старіння та механізми, що лежать в її основі, залишаються незрозумілими.

С. С. Михайлов [19] виділяє 4 вікових періоди в розвитку серця. Перший період, до 2 років, характеризується відносно посиленим ростом і диференціюванням елементів міокарда. Другий, від 2 до 10 років, - характеризується уповільненням диференціювання кардіоміоцитів. У третьому, пубертатному (з 11 до 18 років), періоді прискорюється ріст серця, і у четвертому періоді (після 18 років) відмічається стабілізація та поступова інволюція серцевого м'яза.

Г. Н. Бородіна [4] вважає, що найбільш істотні зміни макроскопічної будови та органометричних показників відбуваються на межі вікових періодів. Так, у новонароджених вага і розміри серця знижуються в 1,1–1,3 раза

порівняно з плодами 9–10 місяців внутрішньоутробного розвитку. У ранньому дитинстві вага серця збільшується в 2,3 раза, а його розміри - в 1,2–1,5 раза. У підлітковому віці маса серця зростає в 1,4 раза, а довжина — в 1,2 раза. У юнаків вага серця збільшується в 1,6 раза, а його розміри – в 1,1 раза. У похилому віці спостерігається лише збільшення показників ваги органа.

Значна кількість експериментальних робіт була присвячена вивченню морфо-функціональної перебудови міокарда залежно від віку [2; 5; 6; 7; 14; 18; 20; 26; 27], які відбуваються на всіх рівнях структурної організації серцевого м'яза. Так, на органному рівні організації маса лівого та правого шлуночків із віком збільшується нерівномірно та диспропорційно. Проводячи дослідження на свинях в'єтнамської породи, М. С. Гнатюк та співавт. [20] встановили, що у статевозрілих особин 59,7 % маси серця належить ЛШ, 25,16 % – ПШ і 7,5 % та 7,64 % становлять відповідно ліве та праве передсердя. Такі відносні гравіметричні показники, як шлуночковий індекс у статевозрілих особин зменшуються на 20,8 % порівняно з молодими тваринами, а індекс Фултона зростає на 20,2 %. Це свідчить про домінуюче зростання маси лівого шлуночка [1; 20]. Подібні результати наведені також у працях І. Р. Місула [18] та О. С. Погорелової [26]. Така різниця зумовлена видами діяльності камер серця: лівий шлуночок виконує функцію напірного насоса, а правий – об'ємного.

Аналогічно відбувається збільшення розмірів порожнин серця. Так, площа ендокардіальної поверхні лівого шлуночка зрілих тварин порівняно з молодими зростає у 2,9 раза, правого шлуночка – у 2,7, лівого передсердя – у 2,68, правого – у 2,52 раза. Така нерівномірність збільшення маси та розширення камер серця у зростаючому організмі є закономірним процесом, який забезпечує фізіологічні пристосувальні реакції в даний віковий період [20].

У тварин старечого віку відбувається гіпертрофія та розширення частин серця з переважним збільшенням маси та дилатацією лівого шлуночка. Зазначені зміни відбуваються у зв'язку зі зниженням компенсаторних можливостей серцевого м'яза з віком [7; 18]. Інші дослідження [57] наводять дані про

відсутність різниці в індексі маси лівого шлуночка між віковими групами, але наголошують на значному збільшенні маси міжпередсердної перегородки у літніх людей.

Клапани, особливо передсердно - шлуночкові, також із віком змінюються. Тканина стулок стає більш щільною; змінюється розміщення і кількість сосочкових м'язів та сухожилкових струн [24]. У зрілому віковому періоді сосочкові м'язи в порожнині лівого шлуночка мають гостру верхівку, а в старечому віці вони зливаються з м'ясистими трабекулами і їх контури згладжуються [19; 29]. Сухожилкові струни у новонароджених мають практично однаковий діаметр та складаються із сполучнотканинних і м'язових елементів, співвідношення яких із віком змінюється в бік сухожилкової частини [24].

Досліджуючи серця щурів різних вікових груп на клітинному рівні, М. С. Гнатюк та співавт. [6] засвідчують, що діаметри ядер кардіоміоцитів лівого шлуночка у тварин зрілого та старечого віку збільшуються відповідно у 1,6 та 1,8 раза порівняно з новонародженими щурами, що впливає на показник ядерно-цитоплазматичних відношень досліджуваних кардіоміоцитів. Так, показник ядерно-цитоплазматичних відношень лівого шлуночка новонароджених щурів перевищував аналогічний показник в інших вікових групах на 38,4 %. Діаметр кардіоміоцитів правого шлуночка новонароджених тварин перевищує аналогічний показник лівого шлуночка на 3,8 %. Дослідники пояснюють цю різницю внутрішньоутробною гіпертензією малого кола кровообігу. Діаметр кардіоміоцитів правого шлуночка з віком збільшується та порівняно з таким самим діаметром лівого шлуночка є меншим на 10,6 % у щурів зрілого віку та 5,1 % - у старечого віку. Цей показник ядерно-цитоплазматичних відношень правого шлуночка новонароджених щурів більший на 22,8 % порівняно зі щурами зрілого віку та на 23,9 % порівняно зі щурами старечого віку.

Після народження кардіоміоцити зазнають значної гіпертрофії за рахунок збільшення міофібрил, глікогену, мітохондрій, Т-трубочок. Під час народження некуси рівномірно розподілені по всій мембрані кардіоміоцитів. Їх кількість прогресивно збільшується упродовж постнатального періоду. Одночасно відбувається втрата латеральних міжклітинних контактів. У людини цей період триває до

6-річного віку, у щурів – до 90 днів. У зрілому віці в міокарді шлуночків щільні контакти розміщені поблизу адгезивних з'єднань клітин у вставних дисках термінальних електромеханічних зон кардіоміоцитів [25]. У старіючому міокарді внаслідок некрозу чи апоптозу зменшується кількість кардіоміоцитів [48], спостерігається поліморфізм ядер кардіоміоцитів, зростає кількість лізосом [36].

У процесі старіння в міокарді виникають гіпертрофічні зміни, що сприяють виконанню скоротливої функції серцевого м'яза в умовах вікових змін у судинах, зокрема тих, які приводять до збільшення периферичного опору. Внаслідок збільшення розмірів кардіоміоцитів шлуночків та зростання судинного опору розвивається гіпертрофія лівого шлуночка, але скоротлива здатність міокарда істотно зменшується [16].

Раніше вважалося, що кардіоміоцити не здатні до регенерації і їх тривалість життя така сама, як і серця. Але дослідження на серцевих стовбурових клітинах демонструють, що клітини міокарда можуть регенерувати. Проте потенціал поновлення кардіоміоцитів залишається дискусійним і, за даними літератури, знаходиться в діапазоні від 0–20 % оновлення щороку. Справа в тому, що кардіоміоцити диференціюються після народження і їх кількість значно зменшується з віком. Отже, швидкість регенерації кардіоміоцитів знижується та не може компенсувати втрату клітин із плином часу. Зміни кількості кардіоміоцитів із віком компенсується клітинною гіпертрофією [46]. Характерним для старіння є поява контрактурних змін міофібрил внаслідок підвищення транспорту іонів кальцію та порушення його виділення [36]. S. Judge et al. [56] наголошують, що розміри кардіоміоцитів збільшуються за рахунок саркомерів, а кількість міофібрил зменшується. Зменшується також кількість мітохондрій, спостерігається їх деструкція та ознаки атрофії міокарда.

Окрім м'язового компонента середньої оболонки серця, поданого кардіоміоцитами, виділяють «нем'язовий», або сполучнотканинний (стромальний) компонент, який також зазнає вікових змін [9; 10; 45; 48]. Сучасними дослідженнями встановлена його роль у регулюванні функції кардіоміоцитів шляхом вирівнювання потенціалів між внутрішньоклітинним та міжклітинним

просторами [47; 49; 61; 64]. Об'ємне співвідношення кардіоміоцитів (паренхіми) та сполучнотканинного компонента (строми), в різних джерелах, в міокарді коливається від 3:1 до 4:1. А. А. Горбунов [9], вивчаючи серії послідовних зрізів, зазначає, що у відсотковому співвідношенні питома площа м'язового компонента становить 54,7 %, позасудинної строми – 29,9% та судинного русла – 15,4 %. Стромальний компонент міокарда утворений клітинами та міжклітинною речовиною (матриксом), який, у свою чергу, складається з волокон та основної речовини. На думку інших дослідників, близько 70 % клітин міокарда шлуночків не є кардіоміоцитами [32]. К. К. Parker et al. [61] відмічають, що при народженні відносна кількість кардіоміоцитів становить 75 %, тоді як у серці дорослої людини – лише 1/3.

Клітини - строми подані фібробластими (90–95 %) та тучними клітинами. Фібробласти відокремлюють групи кардіоміоцитів від прилеглих капілярів, а також сусідні пучки кардіоміоцитів між собою. Вважають, що кожен кардіоміоцит контактує щонайменше з одним фібробластом. Одним із різновидів фібробластів є міофібробласти, яким притаманні функції фібробласта (синтез колагену) та гладкого міоцита (наявність міофіламент, здатність скорочуватись). Дослідники припускають здатність міофібробластів змінювати об'єм міжклітинної речовини та впливати на орієнтацію його волокон. Збільшення їх кількості спостерігається при фіброзних та склеротичних процесах у серці [10]. У старіючому міокарді є закономірним зниження сумарного об'єму кардіоміоцитів і збільшення об'єму сполучної тканини [5; 15]. MA Horn et al. [41] зазначають, що характерною ознакою старіння міокарда є накопичення колагену в інтерстиціальному просторі. Перебудова міокарда при серцевій недостатності характеризується накопиченням колагену в серцевому м'язі молодих тварин та його втратою в особин, старечого віку. Досліди на тваринах показали лінійне зростання з віком вмісту колагену лівого шлуночка, але упродовж більш пізніх років життя його вміст може збільшуватися удвічі. Збільшення кількості відкладення колагену і підвищення жорсткості призводить до значної шлуночкової дисфункції, яка також є основною характерною рисою при

старінні серця [46]. К. В. Тарасова та співавт. [32] зазначають, що старіння фібробластів, судин, позаклітинного матриксу впливає на процеси старіння кардіоміоцитів.

У ранньому періоді розвитку міокард характеризується наявністю особливо судинної сітки. З 2 до 10 років кількість кровоносних судин зменшується, хоча діаметр кожної судини збільшується [19]. В оглядовій статті Ю. Т. Ахтемійчук та співавт. [3] акцентують увагу на зменшенні кількості резервних і плазматичних капілярів людей зрілого віку в міокарді лівого шлуночка, що обумовлено напруженістю морфофункціонального стану капілярного русла міокарду шлуночків. Якщо у новонароджених співвідношення м'язових волокон до капілярів становить 5–6:1, то у дорослих воно зменшується до 1,24:1. А у старечому віці частина міокардіальних судин порожніє. Стінка окремих судин набуває мікродеформацій та випинів, резервні та плазматичні капіляри замінюються спорожнілими судинами у вигляді звивистих тяжів. Із віком у міокарді передсердь та шлуночків зменшується діаметр капілярів, розріджується капілярна сітка за рахунок збільшення розмірів капілярних петель, особливо у передсердях; змінюється форма капілярних петель від вузько- до широкопетлястої; зменшується площа васкуляризації клапанів та відстань, на яку проникає судина від її основи до вільного краю.

Однією з гіпотез старіння є гіпотеза оксидативного стресу. Вона передбачає, що накопичення окисних ушкоджень є ключовим фактором зміни фізіологічних функцій у процесі старіння [38; 39]. Babusíková et al. [39] вивчали вікову чутливість до окиснювальної модифікації білків і ліпідів серцевого саркоплазматичного ретикулуму, виділеного у 6-, 15- і 26-місячних щурів. Структурні зміни в мембранах саркоплазматичного ретикулуму супроводжувалися деградацією триптофану та значним накопиченням білка дитиозину, білкових кон'югатів із продуктів перекисного окиснення ліпідів, пов'язаних дієнів і реактивних сполук тіобарбітурової кислоти. Чутливість до окиснювального ушкодження найбільш виражена в саркоплазматичному ретикулумі 26-місячних щурів. Ці результати демонструють, що старіння і оксидативний стрес пов'язані з накопиченням окисно-

ушкоджених білків і ліпідів, і ці зміни можуть сприяти серцево-судинному ураженню.

Мітохондрії відіграють важливу роль в регуляції життя і смерті клітин [53; 66], вони забезпечують клітину енергією за допомогою окисного фосфорилування, але можуть швидко перетворитися на органели, що стимулюють апоптоз у відповідь на стрес [54; 57; 60]. Мітохондріальна властивість «злиття» і «поділу» була виявлена в кардіоміоцитах молодих тварин, але в дорослих майже не спостерігалися [51]. Це дозволяє припустити, що відмінності у мітохондріальній динаміці дорослих та молодих кардіоміоцитів пов'язані зі специфікою структурної організації та особливостями взаємодії мітохондрій з цитоскелетом у цих клітинах [32]. Порушення функції мітохондрій упродовж довгого часу розглядалося як основна причина втрати кардіоміоцитів у процесі старіння. Ушкоджені мітохондрії виробляють підвищену кількість активних форм кисню, що спричинює негативні структурні та функціональні наслідки для серцево-судинної системи. Мітохондріальна теорія старіння клітин ґрунтується на тому факті, що мітохондріальна ДНК має високу швидкість мутацій і обмежені можливості для репарації. З часом накопичення мутованої мітохондріальної ДНК порушує цілісність мітохондріального геному. З віком популяція дисфункціональних мітохондрій у клітині збільшується, особливо у високо диференційованих непроліферативних органах, таких, як мозок і серце, викликаючи брак енергії і зростаючий окисний тягар. Це призводить до ушкодження або загибелі клітин. Тобто ця теорія розглядає мітохондріальну ДНК і частоту її мутацій як «годинник старіння», який ініціює процеси старіння, що впливають на загальну тривалість життя організму [46]. E. Marzetti et al. [63] припускають, що пов'язане з віком накопичення дисфункціональних мітохондрій є результатом поєднання порушення кліренсу ушкоджених шляхом аутофагії органел і неадекватного мітохондріогенезу.

Результати досліджень Huynh MB et al. [40] свідчать про вікові збільшення в міокарді рівнів глікозаміногліканів та гепаринсульфату. Але у старіючому серцевому м'язі глікозаміноглікани поступово втрачають здатність зв'язувати гепаринсульфати. Відомо, що глікозаміноглікани є важливими компонентами позаклітинного матриксу, природним середовищем, через яке

здійснюється регуляція діяльності клітин. Таким чином, структурні та функціональні зміни цих полісахаридів впливають на цілісність тканин при критичних фізіологічних і патологічних процесах.

Вичерпна інформація про вікові особливості морфофункціональної перебудови міокарда необхідні для порівняльної оцінки змін серцевого м'яза під час впливу на нього патологічних факторів. Структурно-просторові зміни, що виникають у серці під дією ушкоджувальних факторів та призводять до патології органа, називають ремоделюванням серця [13; 15; 22]. Термін «ремоделювання» дослівно перекладається як реконструкція, перебудова. У наукову літературу цей термін був введений в кінці 70-х рр. ХХ ст., і причиною його появи було детальне вивчення структурної перебудови серця після інфаркту міокарда. Особливості постінфарктного та гіпертензійного ремоделювання міокарда вичерпно висвітлені у вітчизняних та іноземних наукових працях [13; 17; 22; 31; 42; 43; 44; 52; 55; 58; 59]. Досить тривалий час термін «ремоделювання серця» асоціювався виключно зі структурною перебудовою міокарда лівого шлуночка. У сучасному розумінні ремоделювання серця вбачає зміни як клітинного, так і стромального компонентів міокарда, об'ємів порожнин камер серця, що розвиваються при перевантаженні тиском або об'ємом, при різноманітних ендогенних та екзогенних інтоксикаціях, інфекціях тощо та призводять до структурно-функціональної перебудови серцевого м'яза [13]. Проблема ремоделювання серця була в центрі уваги досліджень упродовж декількох десятиліть. Але й на сьогодні до кінця не з'ясовані клітинні й молекулярні механізми, що ведуть до розвитку скорочувальної дисфункції. F. Swift et al. [65] виділяють поняття «ультраструктурне ремоделювання». Їх дослідження показали істотні зміни в деяких частинах КМЦ під час серцевих захворювань, у тому числі саркоплазматичного ретикулуму та поперечних Т – каналців, і в розміщені іонних каналів і насосів, які мають вирішальне значення у регулюванні скорочення і розслаблення міокарда. Таким чином, цілком ймовірно, що ультраструктурним ремоделюванням можна пояснити декілька важливих аспектів систолічної та діастолічної серцевої недостатності різної етіології. T. Doenst et al. [50; 67] окремо виділяють термін

«метаболічне ремоделювання серця», а F. Feihl et al. [40] – «мікросудинне ремоделювання».

На сьогодні існує велика кількість експериментальних праць, які присвячені вивченню ремоделювання серця під впливом різноманітних змодельованих патологічних станів.

З'ясовано, що зміни спостерігають не лише у лівому шлуночку, а й в усіх відділах серця. Так, М.Л. Благонравов [3; 31], описуючи морфологічні зміни правого шлуночка при ішемічному ушкодженні лівого, зазначає, що правий шлуночок підлягає глибокій морфофункціональній перебудові: розвивається виражений позаклітинний набряк, збільшується площа ушкоджених і зруйнованих міофібрил. Інтенсивність апоптозу кардіоміоцитів зростає лише в першу добу процесу, а потім повертається на вихідний рівень, що свідчить про високу чутливість правого шлуночка до ушкодження лівого, а також про раннє включення компенсаторних механізмів.

М. С. Тверська та співавт. [23], вивчаючи патоморфологію міокардіального кровообігу при збільшенні постнавантаження лівого або правого шлуночка, виявляє в цілому подібні зміни. В обох випадках спостерігалось повнокров'я всіх відділів коронарного русла, стаз крові в капілярах та периваскулярний набряк, більш виражений в області артеріальних судин. Дані зміни приблизно в рівному ступені спостерігаються в обох шлуночках та міжшлуночкової перегородці. Істотні відмінності полягають в регіонарному збільшенні густини функціонуючих капілярів. Максимальне збільшення знаходиться в гемодинамічно перевантаженому шлуночку та в міжшлуночкової перегородці, що, на думку авторів, зумовлено посиленням їх скорочувальної активності. В інтактному (стосовно перевантаження тиском) шлуночку густина функціонуючих капілярів збільшується, але в меншому ступені, що може бути пов'язано із системною нейрогуморальною регуляцією.

За даними Souders C. A. et al. [62], зміни серцевої тканини у щурів при поперечному звуженні аорти розвиваються дуже швидко і проявляються збільшенням кількості колагену і фібробластів на 7-й день експерименту, зниженням щільності капілярів на 2-й день після операції та їх відновленням на 7-й день.

Моделюючи гіперглікемію, С. В. Трач-Росоловська [34] вивчала особливості

перебудови компонентів серця у щурів до- і репродуктивного віку. Дослідниця наголошує, що характер ремоделювання серця залежить від тривалості експериментальної гіперглікемії та віку тварин. Гіперглікемія упродовж 1 місяця призводить до перебудови серця за гіпертрофічним типом і має пристосувально-компенсаторний характер. Тривала гіперглікемія призводить до розвитку дилатаційного ремоделювання камер шлуночків, зменшення відносного об'єму КМЦ і судин, зростання площі фіброзу і стромально-кардіоміоцитарного індексу. Вищезазначені зміни були найбільш істотно виражені у тварин дорепродуктивного віку.

Л. М. Непомнящих та співавт. спостерігали особливості ультраструктурної реорганізації кардіоміоцитів щурів за умов антрациклінового ушкодження у віковому аспекті. Вони з'ясували, що розвиток регенераторно-пластичної недостатності кардіоміоцитів у тварин різних вікових груп супроводжується стереотипною ультраструктурною реорганізацією. Основні зміни зачіпають ядерний апарат, міофібрилярний відділ та агранулярну саркоплазматичну сітку. Для внутрішньоклітинної реорганізації кардіоміоцитів молодих тварин притаманне більш значне зниження об'ємної густини міофібрил у ті самі терміни спостереження порівняно зі тваринами старечого віку. Відновлення ультраструктури кардіоміоцитів у молодих щурів відбувалося раніше. У кардіоміоцитах старих щурів були виявлені більш значні структурні модифікації мітохондрій та більш виражені літичні зміни міофібрилярних пучків. Важливою рисою кардіотоксичності доксорубіцину у молодих тварин стала значна деструкція ендотелію капілярів у ранні терміни після впливу [20; 35].

Праці останніх років присвячені також проблемам вивчення ремоделювання серця за умов легеневої гіпертензії. Так, М. С. Гнатюк [8] та співавт. моделювали легеневе серце на щурах, яким була проведена правобічна пульмонектомія. За результатами досліджень, істотно змінювалися просторові характеристики камер серця. Ці зміни були нерівномірними та диспропорційними. Так, через 3 місяці від початку експерименту площа ендокардіальної поверхні лівого шлуночка збільшилася на 4,2 %, а площа ендокардіальної поверхні правого шлуночка – на 20,2 %. Оскільки планіметричний

індекс знижувався, розширення камер обох шлуночків відбувалося диспропорційно.

А. М. Пришляк [28], вивчаючи закономірності ремоделювання серця за умов дії хлориду кадмію та чотирикислого вуглецю, відмічає, що отруєння тварин вищезазначеними сполуками приводить до нерівномірного збільшення маси частин серця, з переважною гіпертрофією лівого шлуночка, диспропорційної дилатації серцевих камер (найбільшого ступеня розширення зазнає правий шлуночок). Також виникає виражена структурна перебудова артерій частин серця переважно дрібного калібру. Хлорид кадмію призводив до переважного ураження судин лівого шлуночка, а чотирикислий вуглець – правого шлуночка. Дія на організм цих токсичних речовин викликає зміни секреторної активності кардіоміоцитів передсердь. Так, в умовах компенсації кількість секреторних гранул у міоендокринних клітинах збільшувалася, а при декомпенсації – істотно зменшувалася.

Досліджуючи вплив солей важких металів на серце щурів різних вікових категорій, О. С. Погорелова [27] прийшла до висновку, що на першому етапі затравки солями важких металів розвивається компенсаторна гіпертрофія міокарда, яка при подовженні терміну експерименту призводить до структурних змін у серцях тварин усіх вікових груп. Зміни проявляються зменшенням чистої маси серця та зменшенням маси лівого шлуночка мінімально у тварин зрілого віку, максимально – у тварин старечого віку. Також розвивалася нерівномірна дилатація порожнин шлуночків, зменшувався діаметр кардіоміоцитів та їх ядер в обох шлуночках, зменшувався відносний об'єм кардіоміоцитів та судин міокарда, збільшувався відносний об'єм сполучної тканини на 8,54 та 18,91 % у тварин молодого та старечого віку відповідно.

В. М. Творко [33], описуючи морфофункціональні особливості міокарда при загальному зневодненні, відмічає стадійність розвитку морфологічних, структурних і ультраструктурних змін у серцевому м'язі: переважання дистрофічних та дисциркуляторних процесів при легкому ступені зневоднення, подальше їх поглиблення при середньому ступені та виснаження компенсаторних механізмів при сублетальному ступені дегідратації. Також дослідником установлені порушення водно-електролітного

обміну в міокарді, а саме: збільшення вмісту катіонів натрію, магнію та калію і зменшення концентрації кальцію; активація перекисного окиснення ліпідів; значні порушення субмікроскопічної цілісності мембран кардіоміоцитів; дестабілізація ендокринної системи регуляції водно-електролітного балансу серця, що проявляється істотною гіперплазією секреторних гранул і збільшенням їх об'ємної щільності в ендокринних кардіоміоцитах правого вухка.

Т. Ю. Квітницька-Рижова та співавт. [14] описали вікові структурні особливості реакції секреторних і скорочувальних кардіоміоцитів щурів на введення вазопресину. Так, у молодих тварин під впливом вазопресину підвищується секреторна активність кардіоміоцитів передсердь та активація білок-синтетичних процесів у кардіоміоцитах лівого шлуночка. У старих щурів на фоні вищезазначених змін відмічалось зростання деструктивних процесів як у кардіоміоцитах, так і в судинній стінці.

У дослідженнях А. Ю. Щербіні [37] виявлена залежність змін відносної маси серця щурів усіх вікових груп під впливом гравітаційних переважань. Найбільші зміни були виявлені у 2-місячних щурів. У групі 12-місячних щурів зміни відносної маси серця були відсутні. Найменші зміни цього показника спостерігали при комбінації фізичних методів захисту і введення глутаргіну.

Е. D. Abel et al. [38], незважаючи на загальноприйняте твердження, що мітохондріальна дисфункція розвивається при серцевій недостатності, наводять ряд доказів того, що вона може не спостерігатися на ранній (компенсаторній) стадії гіпертрофії лівого шлуночка і виявляється вже при прогресуванні патологічного процесу. Ці зміни проявляються в набуханні мітохондрій та деструкції крист. Набухання мітохондрій корелює з мітохондріальною дисфункцією та їх ушкодженням.

Висновки

Із віком міокард зазнає морфофункціональних змін, які проявляються перебудовою як паренхіматозного, так і стромального компонента серцевого м'яза. У процесі старіння відбувається збільшення маси серця та розширення його камер із переважною гіпертрофією і дилатацією лівого шлуночка. Однак кількість кардіоміоцитів зменшується, спостерігається поліморфізм ядер, накопичення

дисфункціональних мітохондрій та зростання кількості лізосом. Кількісні зміни серцевих клітин компенсуються їх гіпертрофією, зменшується показник ядерно-цитоплазматичних відношень. Зниження сумарного об'єму кардіоміоцитів супроводжується зростанням об'єму сполучної тканини. Характерною ознакою старіння міокарда є накопичення колагену в інтерстиціальному просторі, спорожніння судин. Значна кількість клінічних та експериментальних праць присвячена вивченню ремоделювання серця за умов впливу зовнішніх та внутрішніх чинників. З'ясовано, що структурно-функціональній перебудові підлягають усі відділи серця. Однак далеко не всі праці відображають особливості змін міокарда у віковому аспекті та на всіх рівнях його структурної організації, а також не повністю розкривають механізми морфофункціональних перетворень м'язової оболонки серця. Детальніше вивчення процесів, що відбуваються в серці при різних патологічних станах дасть клінічним лікарям можливість прогнозування перебігу захворювань та їх адекватної корекції.

Список літератури

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. Медицина, 2002. – 240 с.
2. Ахтемійчук Ю. Т. Макроскопічна анатомія артеріальних судин серця людини / Ю. Т. Ахтемійчук, О. В. Ахтемійчук, М. В. Ющак // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 88 – 98
3. Благонравов М. Л. Особенности функционального состояния и морфологии правого желудочка сердца при ишемическом повреждении левого ж... / М. Л. Благонравов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145, № 4. – С. 392–394.
4. Бородин Г. Н. Органометрические изменения сердца при формировании его структур на поздних этапах пренатального и всех этапах постнатального онтогенеза / Г. Н. Бородин // Современный мир, природа и человек : межвузовский сборник науч. работ с материалами трудов участников V Международной

- телеконференції. – Томск, 2011. – Т. 2, № 1. С. 7172.
5. Бородин Г. Н. Различные морфо-функциональные изменения сердца / Г. Н. Бородин, В. Ю. Лебединский, Ю. А. Высоцкий // Вісник Вінницького Національного Медичного Університету. – 2006. – № 10 (2). – С. 322.
 6. Вікові особливості змін ядерно-цитоплазматичних відношень в кардіоміоцитах частин серця дослідних тварин / М. С. Гнатюк, Л. В. Татарчук, А. М. Пришляк, В. Є. Лавренюк // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 13, № 4. – С. 29–32.
 7. Гнатюк М. С. Вікові особливості просторової перебудови камер серця / М. С. Гнатюк, С. О. Коноваленко, Л. В. Татарчук // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – Т. 13, № 2. – С. 93–96.
 8. Гнатюк М. С. Морфометрична оцінка структурної перебудови кардіоміоцитів при гіперфункції серця / М. С. Гнатюк, Л. В. Татарчук, О. Б. Слабий // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – Т. 13, № 2. – С. 31–35.
 9. Горбунов А. А. Пространственная реконструкция соединительнотканного компонента миокарда крыс / А. А. Горбунов // Морфология. – 2008. – Т. 11, № 2. – С. 10–13.
 10. Горбунов А. А. Соединительнотканый компонент миокарда: новый этап изучения давней проблемы / А. А. Горбунов // Морфология. – 2007. – Т. 1, № 4. – С. 6–12.
 11. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості (аналітично-статистичний посібник) / під. ред. Коваленка В. М., Корнацького В. М. // Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска – 2012. – С. 35–89.
 12. Слкин Н. И. Внутренний рельеф камер полости сердца. Морфология и развитие сердечно-сосудистой системы в норме и эксперименте/ Н. И. Елкин. – М.: Медицина, 1982. – С. 30–32.
 13. Жебель В. М. Від гіпертрофії лівого шлуночка до гіпертензивного серця. Зміна парадигми / В. М. Жебель, С. Е. Лозинський // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 6. – С. 88–93.
 14. Квитницкая-Рыжова Т. Ю. Возрастные структурные особенности реакции секреторных и сократительных кардиомиоцитов на введение вазопрессина / Т. Ю. Квитницкая-Рыжова, А. С. Ступина, Г. В. Хаблак // Проблемы старения и долголетия – 2005. – Т. 14, № 4. – С. 323–331.
 15. Козлов С. В. Структурные основы ремоделирования левого желудочка при развитии хронической сердечной недостаточности / С. В. Козлов, Э. Г. Топка, В. А. Юсков // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – № 2. – С. 168–173.
 16. Кровопостачання серця щура в нормі та при дії сиднокарба / В. О. Козлов, О. Л. Дроздов, О. С. Кошелєв [та ін.] // Морфология. – 2008. – Т. 11, № 4 – С. 20–23.
 17. Ларева Н. В. Гендерные особенности ремоделирования левого желудочка у лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией и ИБС / Н. В. Ларева, Т. В. Валова, А. К. Лобунцова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 11–14.
 18. Мисула І. Р. Морфометрична оцінка вікових змін серця у експериментальних тварин / І. Р. Мисула, М. С. Гнатюк, О. Б. Сула // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 3. – С. 83–85.
 19. Михайлов С. С. Клиническая анатомия сердца / С. С. Михайлов. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.
 20. Морфометричний аналіз вікової перебудови серцевого м'яза в експериментальних тварин / Гнатюк М. С., Татарчук Л. В., Ясинівський О. Б., Сопель О. М. // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 150–153.
 21. Непомнящих Л. М. Влияние препаратов с противоопухолевой активностью – доксорубицина и циклофосфана – на структурную реорганизацию миокарда крыс и численность кардиомиоцитов/ Л. М. Непомнящих, Е. Л. Лушникова, М. Г. Клиникова // Сибирский Онкологический Журнал. – 2011. – № 4 (46). – С. 30–35.
 22. Нечесова Т. А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т. А. Нечесова, И. Ю. Коробко,

- Н. И. Кузнецова // Медицинские новости. - 2008. - №11 - С. 7-14.
23. Патоморфология миокардиального кровообращения: сравнительное исследование при увеличении постнагрузки левого или правого желудочка сердца / М. С. Тверская, В. В. Сухопарова, В. В. Карпова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2008. - Т. 145, № 3. - С. 352-356.
24. Пентелейчук Н. П. Структурна організація та ембріогенез клапанного апарату серця / Н. П. Пентелейчук, Т. М. Бойчук, Л. Я. Федонюк // Вісник проблем біології і медицини. - 2011. - № 2. - С. 35-37.
25. Петрук Н. С. Сучасна концепція розвитку спеціалізованих міжклітинних з'єднань кардіоміоцитів / Н. С. Петрук, І. В. Твердохліб // Морфологія. - 2009. - Т. 111, № 2 - С. 6-13.
26. Погорелова О. С. Масометричні показники серця щурів різних вікових груп / О. С. Погорелова // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2007. - Т. 7, № 2. - С. 125-126.
27. Погорелова О. С. Структурно-метаболичні зміни серця щурів різного віку в нормі та в умовах експериментальних мікроелементозів / О. С. Погорелова // Морфологія. - 2008. - Т. 2, № 2. - С. 47-55.
28. Пришляк А. М. Морфофункціональні закономірності адаптаційних і дизадаптаційних змін серцевого м'яза при його токсичних ураженнях : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра. мед. наук : спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія» / А. М. Пришляк. - Тернопіль, 2009. - 36 с.
29. Степанчук А. П. Морфометрические исследования миоэндокардиальных образований желудочков сердца в норме / А. П. Степанчук // Вісник проблем біології і медицини. - 2012. - Т. 2 (95), № 3. - С. 174-178.
30. Струков А. І. Патологічна анатомія: підручник / А. І. Струков, В. В. Серов. - Х. : Факт, 2000. - С. 323-392.
31. Благонравов М. Л. Структурные изменения в миокарде при острой перегрузке левого желудочка в эксперименте / М. Л. Благонравов, В. А. Ковязин, А. Ю. Коршунова // Архив патологии. - 2011. - Т. 73, № 1. - С. 34-38.
32. Сучасні підходи до виділення, культивування та реєстрації скорочень кардіоміоцитів тварин різного віку / К. В. Тарасова., Т. С. Лагодич, О. О. Лінник, В. Г. Шевчук // Проблемы старения и долголетия. - 2011. - Т. 20, № 3. - С. 273-290.
33. Творко В. М. Морфофункціональні особливості міокарда при адаптації організму до загального зневоднення: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія» / В. М. Творко - Тернопіль, 2002. - 19 с.
34. Трач-Росоловська С. В. Морфометрична оцінка ремоделювання серця щурів різного віку в динаміці стретозотоцинінукованого цукрового діабету / С. В. Трач-Росоловська // Вісник експериментальних досліджень. - 2011. - №3. - С. 91-95.
35. Ультраструктура и стереология кардиомиоцитов при развитии регенераторно-пластической недостаточности миокарда в онтогенезе / Л. М. Непомнящих, Е. Л. Лушникова, Н. А. Молодых [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2011. - Т. 151, № 1. - С. 88-94.
36. Хара М. Р. Вікові та статеві особливості перебігу серцево-судинної патології (огляд літератури) / М. Р. Хара, А. А. Лепявко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2009. - №2. - С. 9-14.
37. Щербіна Ю. А. Зміни відносної маси серця щурів різного віку під впливом гравітаційних перевантажень / Ю. А. Щербіна // Вісник морфології. - 2010. - № 16 (2). - С. 360-363.
38. Abel E. D. Mitochondrial adaptations to physiological vs. pathological cardiac hypertrophy / E. D. Abel, T. Doenst // Cardiovasc. Res. - 2011. - Vol. 90. - P. 234-242.
39. Age-dependent effect of oxidative stress on cardiac sarcoplasmic reticulum vesicles / E. Babusiková, M. Jesenák, D. Dobrota [et al.] // Physiol Res. - 2008. - Vol. 57 (1). - P. 49-54.
40. Age-related changes in rat myocardium involve altered capacities of glycosaminoglycans to potentiate growth factor functions and heparan sulfate-altered sulfation / M. B. Huynh, C. Morin, G. Carpentier [et al.] // J Biol Chem. - 2012. - Vol. 287 (14) - P. 11363-11373.

41. Age-related divergent remodeling of the cardiac extracellular matrix in heart failure: collagen accumulation in the young and loss in the aged / M. A. Horn, H. K. Graham, M. A. Richards [et al.] // *J. Mol Cell Cardiol.* – 2012. – Vol. 53 (1) – P.82–90.
42. Bauersachs J. Targeting mineralocorticoid receptors to improve left ventricular healing and remodeling / J. Bauersachs // *The Bulletin of The British Society for Cardiovascular Research.* – 2013. – Vol. 26 (1) – P.23–27.
43. Berk B. C. ECM remodeling in hypertensive heart disease / B. C. Berk, K. Fujiwara, S. Lehoux // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 568–575.
44. Calcium-mediated cell death during myocardial reperfusion / D. Garsia-Dorado, M. Ruiz-Meana, J. R. Inerte [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2012. – № 94. – P. 168–80.
45. Characterising the myocardial interstitial space: the clinical relevance of non-invasive imaging / S. K. White, D. M. Sado, A. S. Flett [et al.] // *Heart.* – 2012. – Vol. 98 (5) – P. 773–779.
46. Chaudhary K. R. Mitochondria and the aging heart / K. R. Chaudhary, H. El-Sikhry, J.M. Seubert // *J Geriatr Cardiol.* – 2011 – Vol. 8 (3). – P.159–167.
47. Chien K. R. Cardiogenesis and the complex biology of regenerative cardiovascular medicine / K. R. Chien, I. J. Dominian, K. K. Parker // *Science.* – 2008. – Vol. 322. – P.1494–1497.
48. Clarke M. Cell death in the cardiovascular system / M. Clarke, M. Bennett, T. Littlewood // *Heart.* – 2007. – Vol. 93 (6) – P. 659–664.
49. Controlling the contractile strength of engineered cardiac muscle by hierarchical tissue architecture / A. W. Feinberg, P. W. Alford, H. Jin [et al.] // *Biomaterials.* – 2012. – № 33. – P. 5732–5741.
50. Doenst T. Spotlight on metabolic remodeling in heart failure / T. Doenst, E. D. Abel // *Cardiovasc. Res.* – 2011. – Vol. 90. – P. 191–193.
51. Dorn G. W. Mitochondrial dynamics in heart disease / G. W. Dorn // *Biochim Biophys Acta.* – 2013. – Vol. 1833 (1) –P.233–241.
52. Friehs I. Increased susceptibility of hypertrophied hearts to ischemic injury / I Friehs, P. J. del Nido // *Ann Thorac Surg.* – 2003. – Vol. 75 (2). – P. 678–684.
53. Functional screening identifies miRNAs inducing cardiac regeneration / A. Eulalio, M. Mano, M. Dal Ferro [et al.] // *Nature.* – 2012. – Vol. 492 (7429) –P.376–381.
54. Hausenloy D. J. Mitochondrial dynamics as a novel therapeutic target for treating cardiac disease / D. J. Hausenloy // *The Bulletin of The British Society for Cardiovascular Research.* – 2013. – Vol. 26, № 1 – P.11–22.
55. Hypertension and microvascular remodelling / F. Feihl, L. Liaudet, B. I. Levy, B. Waeber // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 78. – P. 274–285.
56. Judge S. Cardiac mitochondrial bioenergetics, oxidative stress, and aging / S. Judge, C. Leeuwenburgh // *Am. J. Physiol Cell Physiol.* – 2007. – № 292 (6) – P.1983–1992.
57. Left ventricular morphology, global and longitudinal function in normal older individuals: a cardiac magnetic resonance study/ N. P. Nikitin, P. H. Loh, R.de Silva [et al.] // *Int J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 108 (1). – P.76–83.
58. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease / J. Diez, A. Gonzalez, B. Lopez, R. Querejeta // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2005. – Vol. 2. – P. 209–216.
59. Middle age aggravates myocardial ischemia through surprising upholding of complex II activity, oxidative stress, and reduced coronary perfusion / E. Mourmoura, M. Leguen, H. Dubouchaud [et al.] // *Age (Dordr).* – 2011. – Vol. 33(3). – P. 321–336.
60. Ong S. B. New roles for mitochondria in cell death in the reperfused myocardium / S. B. Ong and A. B. Gustafsson *Cardiovasc Res* – 2012. – № 94 (2). – P. 190–196.
61. Parker K. K. Extracellular matrix, mechano-transduction and structural hierarchies in heart tissue engineering / K. K. Parker, D. E. Ingber // *Phil. Trans. R. Soc. B.* – 2007. – № 362. – P.1267–1279.
62. Pressure overload induces early morphological changes in the heart / C. A. Souders, T. K. Borg, I. Banerjee, T. A. Baudino // *The American journal of pathology.* – 2012. – Vol. 181 (4). – P. 1226–1235.
63. Role of mitochondrial dysfunction and altered autophagy in cardiovascular aging and disease: from mechanisms to therapeutics / E. Marzetti,

- A. Csiszar, D. Dutta [et al.] // *Am J. Physiol Heart Circ Physiol.* – 2013. – Vol. 7.
64. Structural and biomechanical characterizations of porcine myocardial extracellular matrix / B. Wang, M. Tedder, C. E. Perez [et al.] // *Journal of materials science. Materials in medicine.* – 2012. – Vol. 23 (8). – P. 1835–1847.
65. Swift F. Calcium release units in heart failure: that's about the size of it / F. Swift, G. Christensen // *National Library of Medicine. Cardiovascular research.* – 2012. – Vol. 95 (4). – P. 397–398.
66. The intracellular redox state is a core determinant of mitochondrial fusion / T. Shutt, M. Geoffrion, R. Milne, H. M. McBride // *EMBO Reports.* – 2012. – Vol. 13 (10). – P. 909–915.
67. Tuunaen H. Metabolic remodeling in human heart failure / H. Tuunanen, J. Knuuti // *Cardiovascular Research.* – 2011. – Vol. 90. – P. 251–257.

**ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРЕОБРАЗОВАНИЙ
МИОКАРДА В НОРМЕ И В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПОВРЕЖДАЮЩИХ ФАКТОРОВ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Сікора В. З., Ярмоленко О. С.

*Сумський державний університет
ул. Римського-Корсакова, 2, Сумы, Україна, 40007*

В статье проведен анализ современной литературы по возрастным особенностям структуры и функции интактной сердечной мышцы, а также по проблеме ремоделирования сердца экспериментальных животных разного возраста под воздействием повреждающих факторов. С возрастом миокард подвергается морфофункциональным изменениям, которые проявляются перестройкой как паренхиматозного, так и стромального компонента сердечной мышцы. Установлено, что в процессе старения происходит увеличение массы сердца и расширение его камер с преимущественной гипертрофией и дилатацией полости левого желудочка. На протяжении жизни количество кардиомиоцитов уменьшается. Количественные изменения сердечных клеток компенсируются их гипертрофией. Снижение суммарного объема кардиомиоцитов сопровождается увеличением объема соединительной ткани. Характерным признаком старения миокарда является накопление коллагена в интерстициальном пространстве, запустение сосудов. Термин «ремоделирование сердца» включает в себя изменения как клеточного, так и стромального компонента миокарда, объемов полостей камер сердца, которые развиваются при перегрузке давлением или объемом, под воздействием разнообразных эндогенных и экзогенных факторов и ведут к структурно-функциональной перестройке сердечной мышцы. Ремоделированию подвергаются все отделы сердца. Значительное количество клинических и экспериментальных работ посвящено изучению структурно-функциональной перестройки сердца под воздействием внешних и внутренних факторов. Но механизмы возрастных изменений миокарда на всех уровнях его структурной организации полностью не раскрыты.

Ключевые слова: сердце, возраст, ремоделирование.

**AGE FEATURES OF MORFOFUNCTIONAL CHANGES IN NORMAL CARDIAC MUSCLE
AND UNDER THE INFLUENCE OF DAMAGING FACTORS
(LITERATURE REVIEW)**

Sikora V. Z., Yarmolenko O. S.

*Sumy State University
2 Rymkogo-Korsakova St., Sumy, Ukraine, 40007*

This article analyzes the recent literature on the age features of the structure and function of the intact heart muscle, as well as on the issue of heart remodeling in experimental animals of different ages under the influence of damaging factors. The myocardium undergoes morphological changes, with age, that occur as the restructuring of parenchymal and stromal components of the heart muscle. We point out the increase in mass of the heart and enlargement of its chambers with preferred hypertrophy and dilation of the left ventricular cavity during the aging process. The number of cardiomyocytes decreases throughout life. Quantitative changes of the

cardiac cells are compensated by their hypertrophy. Reduction of the total volume of cardiomyocytes is accompanied by an increase of volume of connective tissue. The characteristic feature of aging is the accumulation of myocardial collagen in the interstitial space, exemia. The term "cardiac remodeling" includes the changes of both cellular and stromal components, volume of chambers of the heart cavities, which develop at pressure or volume overload, under the influence of various endogenous and exogenous factors. These lead to a structural reorganization of the heart muscle function. All chambers of the heart are remodeling. A significant number of clinical and experimental studies structural and functional reorganization of the heart under the influence of external and internal factors. However, the mechanisms of age-related changes in the myocardium at all levels of its organization structure are still questioned.

Key words: heart, age, remodeling.