

Оценка функциональных свойств гибернирующего миокарда

М.А. Попов¹, Д.В. Шумаков¹, Л.Е. Гуревич¹, Д.Н. Федоров², Д.И. Зыбин¹,
В.Е. Ашевская³, П.А. Коростелева⁴, В.М. Тюрина¹

¹ ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (МОНКИ), Москва, Россия

² ФГБНУ Российский Научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

³ АО «Группа компаний «МЕДСИ», Москва, Россия

⁴ Международная сеть клиничко-диагностических лабораторий СИТИЛАБ, Москва, Россия

Резюме. Введение. В настоящее время многочисленные исследования демонстрируют разные взгляды относительно состояния миокарда после ишемических событий. Гибернирующий миокард, потенциально способный к восстановлению своей функции, представляет клинический и научный интерес. Целью исследования стала оценка состояния гибернирующего миокарда в зоне гипокинеза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. Проведено морфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов миокарда левого желудочка у 25 пациентов, подвергшихся операции хирургической реконструкции левого желудочка в сочетании с хирургической реваскуляризацией.

Результаты. При морфологическом и иммуногистохимическом исследовании выявлено нарушение морфологической структуры кардиомиоцитов, что коррелирует с накоплением матриксной металлопротеиназы типа 9 в цитоплазме кардиомиоцитов в этих зонах на фоне частичного или полного разрушения их базальных мембран, образованных коллагеном IV типа, и с отдаленными последствиями лечения.

Заключение. На основе проведенного анализа можно сделать вывод, что гибернирующий миокард в результате разрушения структуры саркомеров и базальных мембран кардиомиоцитов не способен в дальнейшем обеспечивать сократительную функцию, а жизнеспособные клетки, которые выявляются при морфологическом исследовании, вероятно, функционируют лишь как защитный механизм при раннем формировании рубца.

Ключевые слова: ремоделирование левого желудочка, гибернирующий миокард, базальная мембрана, кардиомиоциты, матриксная металлопротеиназа 9, коллаген IV типа

Для корреспонденции: Михаил Александрович Попов. E-mail: popovcardio88@mail.ru

Для цитирования: Попов М.А., Шумаков Д.В., Гуревич Л.Е., Федоров Д.Н., Зыбин Д.И., Ашевская В.Е., Коростелева П.А., Тюрина В.М. Оценка функциональных свойств гибернирующего миокарда. Клини. эксп. морфология. 2023;12(1):59–67. DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.59-67.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 24.08.2022. Получена после рецензирования 10.11.2022. Принята в печать 12.12.2022.

The evaluation of hibernating myocardium function

М.А. Попов¹, Д.В. Шумаков¹, Л.Е. Гуревич¹, Д.Н. Федоров², Д.И. Зыбин¹,
В.Е. Ашевская³, П.А. Коростелева⁴, В.М. Тюрина¹

¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

² Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

³ MEDSI Group of Companies JSC, Moscow, Russia

⁴ International Network of Clinical Diagnostic Laboratories CITILAB, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. Currently, there are different approaches to assessing changes that occur in ischemic myocardium in patients with chronic coronary artery disease (CAD). Researchers argue about the timing and completeness of the restoration of myocardial dysfunction areas. We aimed to assess hibernating myocardium in the zones of hypokinesia in patients with CAD.

Materials and methods. We performed a morphological and immunohistochemical study of left ventricular myocardial biopsies of 25 patients who underwent surgical reconstruction of the left ventricle with surgical revascularization.

Results. Morphological and immunohistochemical studies revealed violated morphological structure of cardiomyocytes. It correlates with the accumulation of MMP9 in the cytoplasm of cardiomyocytes in the areas of affected myocardium in ischemia against the background of partial or complete destruction of

CM basement membranes formed by type IV collagen. It also correlates with long-term consequences of treatment.

Conclusion. As a result of the destructed structure of sarcomeres and cardiac basement membrane hibernating myocardium is unable to provide a contractile function in the future. Morphological examination showed that viable cells were likely to function only as a protective mechanism in early scar formation.

Keywords: left ventricular remodeling, hibernating myocardium, basement membrane, cardiomyocytes, matrix metalloproteinase 9, type IV collagen

Corresponding author: Mikhail A. Popov. E-mail: popovcardio88@mail.ru

For citation: Popov M.A., Shumakov D.V., Gurevich L.E., Fedorov D.N., Zybin D.I., Ashevskaya V.E., Korosteleva P.A., Tyurina V.M. The evaluation of hibernating myocardium function. Clin. exp. morphology. 2023;12(1):59–67 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.59-67.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 24.08.2022. **Received in revised form** 10.11.2022. **Accepted** 12.12.2022.

Введение

Состояние систолической функции после инфаркта миокарда определяется тяжестью поражения, при этом изменения в миокарде могут носить обратимый и необратимый характер. Необратимые изменения обычно проявляются в виде формирования рубцовой ткани, а обратимые изменения, имеющие в своей основе потенциально жизнеспособный миокард, как правило, представлены ишемизированными зонами [1–6].

Традиционно долгое время считалось, что длительно существующая ишемия миокарда приводит к его необратимым повреждениям, в результате чего пациенты получали только консервативную терапию. Однако постепенно сложилось представление о том, что при ишемии кардиомиоциты (КМЦ) в течение длительного времени остаются жизнеспособными и даже через несколько лет способность к восстановлению функции левого желудочка (ЛЖ) сохраняется [7–15]. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), участки такого гибернирующего миокарда могут обнаруживаться как в зонах инфаркт-зависимой артерии, так и в более отдаленных участках.

С учетом высокого потенциала восстановления сократительной функции ЛЖ после реваскуляризации миокарда гибернирующий миокард вызывает повышенный интерес у кардиологов и кардиохирургов.

В данной работе нашей целью было оценить участки гибернирующего миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004) и письменным добровольным информированным согласием всех пациентов. Исследование одобрено этическим комитетом Московского областного научно-исследовательского клинического института № 2 от 14.02.2016.

В исследование были включены 25 пациентов, страдающих ИБС, осложненной аневризмой ЛЖ, средний возраст которых составил 55,4±9,6 года. Основными критериями включения пациентов в основную группу

были наличие гемодинамически значимого стеноза магистральных коронарных артерий, наличие аневризмы ЛЖ, планируемая операция – хирургическая реваскуляризация миокарда в сочетании с геометрической реконструкцией ЛЖ, возраст 45–65 лет, наличие информированного согласия. Критерии исключения: острый ИМ, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, онкологические заболевания, заболевания крови. Все пациенты прошли обследование, которое включало оценку физического состояния, клинические и биохимические анализы, ЭКГ, эхокардиографию. Диагноз «ишемическая болезнь сердца» был подтвержден с помощью коронарной ангиографии.

Контрольную группу составили 10 пациентов в возрасте 45–60 лет без сердечно-сосудистой патологии, заболеваний крови, онкологических заболеваний, не принимающие никаких препаратов, влияющих на деятельность сердечно-сосудистой системы, в том числе наркотических.

Всем пациентам выполнялась хирургическая реконструкция ЛЖ в сочетании с хирургической реваскуляризацией миокарда. Проводилась интраоперационная биопсия миокарда в области аневризмы ЛЖ из зон нормо- и гипокинеза миокарда.

Морфологическое исследование. Биоптаты миокарда маркировались в соответствии с их локализацией в ЛЖ и направлялись на патоморфологическое исследование. Биопсийный материал фиксировали, вырезали, обрабатывали в гистопроцессоре Leica TP1020 (Leica Biosystems, Германия), заливали в парафиновые блоки и получали срезы толщиной 2–3 мкм при помощи микротомы Leica RM2245 (Leica Biosystems, Германия) по стандартному протоколу. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином в гистостейнере Leica Autosteiner XL (Leica Biosystems, Германия) и специальным красителем, предназначенным для выявления мышечных волокон, – фосфовольфрамным кислым гематоксилином (phosphotungstic acid haematoxylin, РТАН). Результаты оценивали при микроскопическом исследовании с использованием микроскопа Leica DM2000.

Для иммуногистохимического (ИГХ) исследования серийные срезы толщиной 2–3 мкм наносили на предметные стекла с адгезивным покрытием. Реакцию проводили ручным методом с использованием антител к коллагену IV типа (моноклональные мышинные антитела, клон CIV22, Cell Marque, США) и металлопротеиназы типа 9 (ММП-9) (моноклональные кроличьи антитела, клон EP 127, Epitomics, США), а затем набора Histofine Simple Stain MAX PO (MULTI) (Nichirei, Япония). Для восстановления антигенности использовали модуль PT Module (Thermo Fisher Scientific, Великобритания): для коллагена IV типа в буфере pH 9.0 (Trilogy) 20 минут при температуре 97°C, а для ММП-9 в буфере pH 6.0 (Declere, Cell Marque, США) 20 минут при 95°C.

ИГХ реакцию с ММП-9 в цитоплазме КМЦ оценивали полуколичественным методом по ее интенсивности: отсутствие реакции – 0; слабая реакция, когда в цитоплазме КМЦ выявлялось небольшое количество мелкогранулярного материала, – 1+; умеренно выраженная реакция, когда в цитоплазме большинства КМЦ преимущественно выявлялись гранулы средних, реже крупных размеров, – 2+, интенсивная реакция, когда в большинстве КМЦ выявлялось много гранул крупных размеров, – 3+. ИГХ реакцию с коллагеном IV типа оценивали по особенностям окрашивания базальных мембран (БМ) КМЦ: полное мембранное окрашивание БМ всех КМЦ, по типу «сетки», – 3+, неполное (частичное) окрашивание БМ большинства КМЦ – 2+, слабо выраженное, в виде небольших фрагментов БМ на отдельных КМЦ, – 1+, отсутствие окрашивания на всех КМЦ – 0.

У всех пациентов через 5 лет после операции определяли уровень ММП-9 в плазме крови. Уровень ММП-9 определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора RnD Systems, Inc, США (Human MMP-9 Immunoassay Cat.#DMP900). Кровь пациентов собирали в вакуумные пробирки Vacuette с литий-гепарином (Greiner Bio-One, Австрия), для получения плазмы центрифугировали в течение 15 минут при 1000 g. Отбранную плазму повторно центрифугировали при 10 000 g в холодном роторе в течение 10 минут для удаления тромбоцитов. При проведении иммуноферментного анализа плазму пациентов разводили в 40 раз. Концентрацию ММП-9 вычисляли по стандартным калибровочным кривым в соответствии с рекомендациями производителей наборов.

Результаты

В процессе морфологического исследования в зависимости от степени выраженности ишемических повреждений КМЦ и фиброза материал был разделен на три группы: I – минимальные изменения, II – умеренно выраженные, III – резко выраженные.

В группе I, которая составила 11 пациентов (минимально выраженные ишемические повреждения КМЦ), отмечались уменьшение длины саркомеров менее 1,6 мкм, сохранение поперечной исчерченности, выраженность фиброза 0–30% (рис. 1).

В группе II, в которую вошли семь пациентов (умеренно выраженные ишемические повреждения КМЦ), были выявлены прогрессирующее уменьшение длины саркомеров, формирование так называемых миозиновых комплексов длиной от 2 мкм (участки пересокращения КМЦ с исчезновением I-дисков и «слипанием» A-дисков), выраженность фиброза 31–60% (рис. 2).

В группе III, состоящей из семи пациентов (резко выраженные ишемические повреждения КМЦ), были вы-

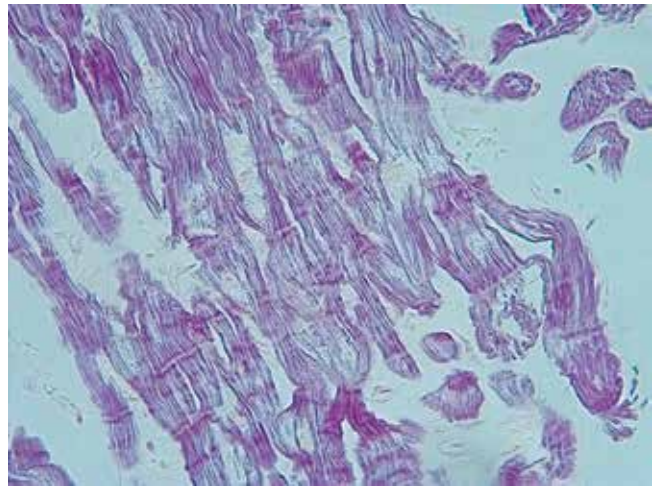


Рис. 1. Уменьшение длины саркомера менее 1,6 мкм, сохранение поперечной исчерченности, 0–30% фиброза. Окрашивание PTAH, ×400

Fig. 1. Reduction in sarcomere length up to less than 1.6 μm, preservation of transverse striation, 0–30% fibrosis. PTAH staining, ×400

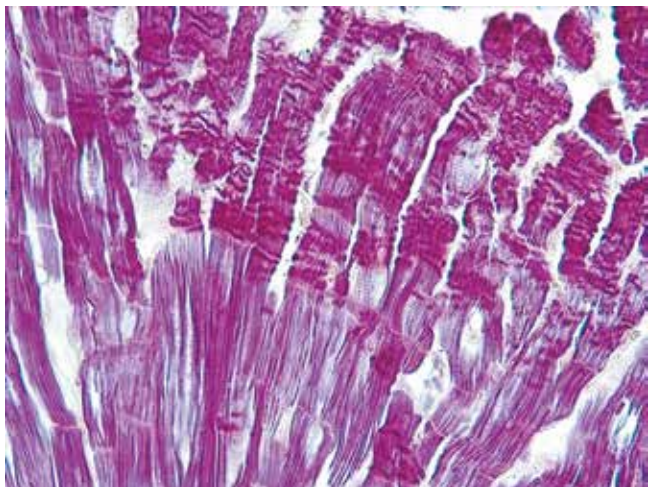


Рис. 2. Прогрессирующее уменьшение длины саркомера, формирование так называемых миозиновых комплексов длиной от 2 мкм (участки пересокращения КМЦ с исчезновением I-дисков и «слипанием» A-дисков), 31–60% выраженность фиброза. Окрашивание PTAH, ×400

Fig. 2. Progressive decrease in sarcomere length, the formation of the so-called myosin complexes 2-μm long (areas of CMs hypercontraction with disappearance of I-discs and “adhesion” of A-discs), 31–60% severity of fibrosis. PTAH staining, ×400

явлены исчезновение поперечной исчерченности, наличие отдельно сохранившихся А-дисков длиной от 3 мкм, выраженность фиброзных изменений 61–100% (рис. 3).

При исследовании биоптатов миокарда из зон нормо- и гипокинеза выявлено уменьшение длины саркомеров с последующим исчезновением актиновых нитей

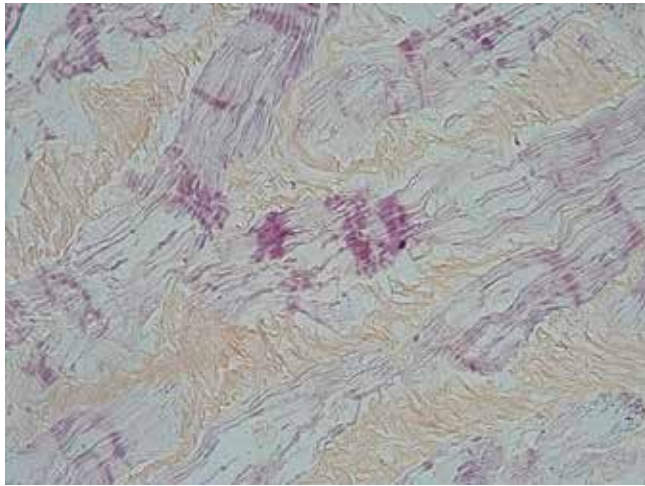


Рис. 3. Исчезновение поперечной исчерченности, наличие отдельно сохранившихся А-дисков длиной от 3 мкм, 61–100% фиброзных изменений. Окрашивание РТАН, ×400

Fig. 3. The disappearance of transverse striation, the presence of separately preserved A-discs 3- μ m long, 61–100% of fibrous changes. PTAH staining, ×400

и явлениями «слипания» А-дисков. Данные морфологические изменения коррелировали с выраженностью ишемических повреждений КМЦ (фрагментация и контрактуры). В биоптатах из зон нормокинеза в основном наблюдалась I и II степень выраженности фиброза, из зон гипокинеза – преимущественно II и III степень.

На начальном этапе нашей работы мы изучали экспрессию коллагена IV типа и ММП-9 в участках миокарда из зон нормокинеза и гипокинеза. Нами было показано, что в участках миокарда из зон гипокинеза в БМ большинства КМЦ полностью исчезал каркас, образованный коллагеном IV типа, или он был фрагментарным. Напротив, в цитоплазме КМЦ происходило интенсивное накопление ММП-9-позитивных гранул, которых было тем больше, чем сильнее было разрушение коллагена IV типа БМ (рис. 4 А). Эти изменения коррелировали с описанными ранее ишемическими повреждениями КМЦ, выраженностью фиброза в этих участках: от минимальных при стадии I до максимальных при стадии III. При этом в норме и в зонах нормокинеза в КМЦ был отмечен четко выраженный непрерывный коллагеновый каркас в виде сот вокруг КМЦ (рис. 4 В).

Интенсивность экспрессии ММП-9 в цитоплазме КМЦ находилась в обратной зависимости от интенсивности экспрессии коллагена IV типа в БМ КМЦ (табл.). Обильные крупногранулярные скопления ММП-9 обычно выявлялись в зонах гипокинеза, где на КМЦ практически полностью отсутствовали БМ

Таблица | Table

Клинико-морфологическая характеристика и отдаленные результаты лечения пациентов с ишемической болезнью сердца | Clinical and morphological characteristics and long-term results of treatment of patients with CAD

Группа (число пациентов) Group (number of patients)	Экспрессия ММП-9 в зоне гипокинеза MMP9 expression in the zone of hypokinesis	Экспрессия коллагена IV типа в БМ в зоне нормокинеза Collagen type IV expression in basement membrane (BM) in the normokinesis zone	Отдаленный результат (через 5 лет) Long-term result (after 5 years)	Концентрация ММП-9 в сыворотке крови через 5 лет после операции Serum MMP9 concentration 5 years after surgery
1-я группа (n=12) Group 1 (n=12)	2+/3+ (обильные скопления гранул крупных и средних размеров) 2+/3+ (abundant accumulations of large and medium-sized granules)	0–1+ (отсутствует или единичные фрагменты БМ) 0–1+ (absent or rare single BM fragments)	Отрицательная динамика в виде снижения фракции выброса, расширения полостей сердца Negative changes over time as a decrease in ejection fraction, expanded heart chambers	278 нг/мл 278 ng/ml
2-я группа (n=13) Group 2 (n=13)	0–1+ (гранулы отсутствуют или имеются в виде пылевидных скоплений в отдельных клетках) 0–1+ (granules are absent or present as dust-like accumulations in individual cells)	2–3+ (БМ сохранена полностью или частично на большинстве КМЦ) 2–3+ (BM retained fully or partially on most CMs)	Стабильное течение послеоперационного периода, сохранная фракция выброса, незначительное увеличение полостей сердца Stable postoperative course, preserved ejection fraction, slightly enlarged heart chambers	126 нг/мл 126 ng/ml

из коллагена IV типа (рис. 4 С). В то же время в зонах нормокинеза экспрессия ММП-9 в цитоплазме подавляющего числа КМЦ вообще не выявлялась, как это наблюдалось в норме (рис. 4 D), или в отдельных клетках выявлялись только очень мелкие пылевидные скопления гранул этого энзима.

При определении уровня ММП-9 в плазме крови пациентов через 5 лет после операции были получены

данные, которые приводятся в таблице. По результатам 5-летнего наблюдения и анализа отдаленных результатов лечения пациентов можно разделить на две группы: 1-я группа – 12 пациентов с отрицательной динамикой, у которых концентрация ММП-9 в среднем составила 278 нг/мл; 2-я группа – 13 пациентов со стабилизацией процесса, у которых концентрация ММП-9 в среднем составила 126 нг/мл (табл.). Для сравнения: в контроль-

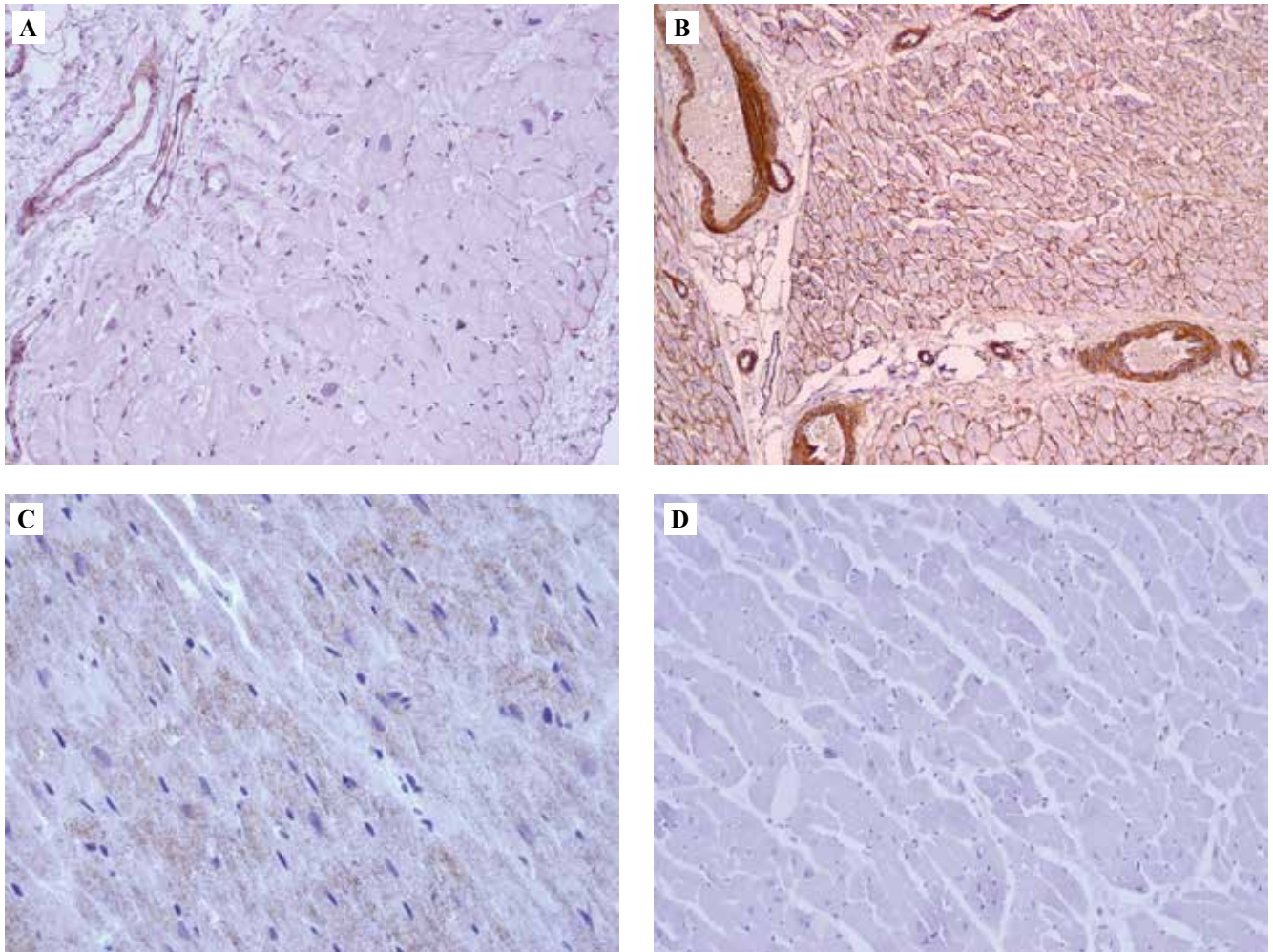


Рис. 4. Ткань миокарда.

А – зона гипокинеза. Экспрессия коллагена IV типа в стенках сосудов; отсутствие сплошной коллагеновой сетки или фрагментов коллагена IV типа в отдельных участках базальных мембран кардиомиоцитов. В – зона нормокинеза. Экспрессия коллагена IV типа в виде сплошной четко окрашенной «сетки» или сот на базальной мембране кардиомиоцитов, а также в стенках сосудов. С – ткань сердечной мышцы при аневризме левого желудочка. Крупногранулярные скопления ММП-9 в цитоплазме кардиомиоцитов в зонах, где отсутствовали БМ и не формировался каркас из коллагена IV типа (реакция соответствует 3+), $\times 400$. D – здоровый миокард. Отсутствие экспрессии ММП-9 в цитоплазме кардиомиоцитов, $\times 250$. А, В – ИГХ окрашивание с антителами к коллагену IV типа, $\times 250$. С, D – ИГХ окрашивание с антителами к ММП-9

Fig. 4. Cardiac muscle tissue.

A – zone of hypokinesis. Type IV collagen expression in vessel walls; no continuous collagen network or fragments of type IV collagen in certain areas of basal membranes of cardiomyocytes. B – zone of normokinesis. Type IV collagen expression as a continuous clearly colored “net” or “honeycomb” on the basement membrane of cardiomyocytes, as well as in blood vessel walls. C – cardiac muscle tissue in the left ventricle. Coarse-granular accumulations of MMP9 in the cytoplasm of cardiomyocytes in the areas where there were no BMs and no scaffold was formed from type IV collagen (the reaction corresponds to 3+), $\times 400$. D – healthy myocardium. No MMP9 expression in the cytoplasm of cardiomyocytes, $\times 250$. A, B – IHC assay with antibodies to type IV collagen, $\times 250$. C, D – IHC assay with antibodies to MMP9

ной группе у пациентов без признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) концентрация ММП-9 в плазме крови в среднем составила 74 нг/мл.

Обсуждение

Ишемическая болезнь сердца продолжает занимать лидирующее место в структуре болезней системы кровообращения и смертности населения [16–17].

Известно, что функциональной единицей мышечного волокна является саркомер. В строении саркомера выделяют анизотропные диски (А-диски), которые представлены толстыми миозиновыми нитями, и изотропные диски (I-диски), содержащие тонкие актиновые нити. Соседние саркомеры разделены между собой Z-пластинками. Механизм сокращения КМЦ основан на процессе «скольжения» актиновых филаментов вдоль миозиновых. Процесс требует значительных энергетических затрат. Актин ускоряет выброс продуктов АТФ-азной реакции из активного центра миозина, в результате чего изменяется конформация головки миозина, происходит «гребковое» движение, продвигающее тонкую нить к центру саркомера. Последующее расслабление мышечного волокна также требует энергии АТФ и работы Са-АТФ-азы для восстановления конформации молекулы миозина.

В механизме сокращения мышечных волокон важная роль отводится актину, ускоряющему выброс продуктов АТФ-азной реакции из активного центра миозина, что способствует движению миозинового филамента вдоль актинового. Принимая во внимание полученные данные, можно сделать заключение, что в гибернирующем миокарде происходит разрушение актинового компонента саркомера, в результате которого одни участки мышечных волокон пересокращаются («слипание» А-дисков) на фоне растяжения других участков. В условиях гипоксии нарушается работа Са-АТФ-азы саркоплазматического ретикулама кардиомиоцита со снижением содержания АТФ в мышечных волокнах и нарушением процесса расслабления актинмиозинового комплекса. Морфологически эти изменения имеют вид «слипшихся» А-дисков саркомера. Таким образом, нарушается механизм сокращения мышечных волокон, исчезает поперечная исчерченность кардиомиоцитов в зоне разрушения актинмиозинового комплекса, что в клинической практике носит название «гибернирующий миокард» и в итоге оценивается как нефункциональная зона миокарда.

Сравнивая поврежденные волокна в зонах нормы и гипокнеза, мы показали, что в участках гибернации происходит необратимое повреждение структурных элементов сократительного аппарата, а именно разрыв актиновых и миозиновых мостиков. Это свидетельствует о необратимости восстановления сократительной функции кардиомиоцитов в этих зонах.

Основным стимулом к ангиогенезу у пациентов с ИБС является гипоксия. В условиях ишемии

матриксная металлопротеиназа типа 9 разрушает коллаген IV типа базальной мембраны сосудов, нарушая тем самым нормальные функциональные клеточно-клеточные и клеточно-матриксные взаимоотношения. При разрушении базальной мембраны выделяются биологически активные молекулы, такие как ММП-9, энзим, который разрушает коллаген IV типа, активирует фибробласты и стимулирует фиброз [18].

ММП-9, или желатиназа В, – одна из наиболее широко изученных протеаз, которая выполняет важную роль в деградации экстрацеллюлярного матрикса и разрушении базальных мембран в широком спектре физиологических и патофизиологических процессов. Этот энзим активно участвует в remodelировании тканей, обеспечивает способность клеток к миграции в процессе регенерации тканей, его могут секретировать клетки разных типов, в частности кардиомиоциты, клетки эндотелия, нейтрофилы, макрофаги, фибробласты и ряд других [19]. ММП-9 способны продуцировать также клетки некоторых злокачественных опухолей, что позволяет им разрушать БМ сосудов и окружающий внеклеточный матрикс и осуществлять инвазию прилежащих тканей.

При оценке особенностей экспрессии ММП-9 в кардиомиоцитах и роли этого энзима в remodelировании миокарда на первом этапе работы нами был обнаружен ранее никем не описанный феномен. Мы установили, что интенсивная экспрессия и накопление ММП-9 в цитоплазме кардиомиоцитов приводят к разрушению их базальных мембран, состоящих из коллагена IV типа. Была также выявлена взаимосвязь между накоплением гранул ММП-9 в цитоплазме кардиомиоцитов и наличием или отсутствием коллагена IV типа в базальных мембранах [20, 21]. При этом в норме и в зонах нормокнеза не обнаружено накопление в клетках ММП-9, а их базальные мембраны не были разрушены. В зонах гипокнеза, напротив, концентрация в цитоплазме клеток крупных гранул ММП-9 коррелировала с частичным или полным разрушением базальных мембран клеток, что подтверждалось отсутствием каркаса из коллагена IV типа.

Мы доказали, что при ишемическом повреждении миокарда происходит активация ММП-9, которая разрушает базальные мембраны кардиомиоцитов, в том числе коллаген IV типа. В свою очередь, при низкой концентрации ММП-9 в цитоплазме кардиомиоцитов коллаген IV типа в базальных мембранах не изменяется или разрушается незначительно, при этом сохраняется структурная целостность миокарда.

Анализируя 5-летний послеоперационный период у наших пациентов, мы установили, что их можно разделить как минимум на две группы. У пациентов 1-й группы мы отмечали отрицательную динамику клинического состояния, что по инструментальным данным подтверждалось снижением сократительной функции миокарда и увеличением размеров

полостей сердца. При ИГХ исследовании ткани миокарда у этих пациентов наблюдалось разрушение коллагена IV типа базальных мембран кардиомиоцитов, а концентрация ММП-9 в сыворотке крови была увеличена и в среднем составила 278 нг/мл, что косвенно свидетельствовало о прогрессировании ХСН. У пациентов 2-й группы отсутствовали выраженные признаки прогрессирования ХСН: БМ КМЦ не были разрушены, фракция выброса ЛЖ сохранялась, объем камер сердца не увеличивался, концентрация ММП-9 в отдаленном послеоперационном периоде была почти вдвое ниже, чем в 1-й группе, и в среднем составила 126 нг/мл. Аналогичные результаты были показаны и другими исследователями [22, 23].

Результаты нашей работы демонстрируют важную защитную роль коллагена IV типа в базальных мембранах кардиомиоцитов. Мы полагаем, что определение иммуногистохимическим методом экспрессии коллагена IV типа в диагностических биоптатах пациентов с ишемической болезнью сердца можно будет использовать в качестве важного прогностического маркера при оценке риска оперативного вмешательства и прогрессирования сердечной недостаточности в отдаленном периоде после хирургической реконструкции левого желудочка. Использование в клинической практике этого простого, доступного и быстрого в исполнении исследования, по нашему мнению, позволит лучше оценивать риски отдаленных исходов оперативного вмешательства.

Полученные данные свидетельствуют о высокой прогностической ценности определения металлопротеиназ разных типов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и об актуальности новых исследований у данной когорты пациентов на более репрезентативном клиническом материале и с использованием различных тканевых и клеточных биомаркеров.

Заключение

Можно сделать вывод, что из-за повреждения кардиомиоцитов путем разрушения их базальных мембран гибернирующий миокард в перспективе не способен в полной мере обеспечить его сократительную функцию. Повреждение базальных мембран кардиомиоцитов за счет выработки ими металлопротеиназы типа 9 является очень важным показателем степени повреждения целостности архитектуры миокарда, что, в свою очередь, отражается в нарушении его сократительной функции.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – М.А. Попов, Д.В. Шумаков, Л.Е. Гуревич.

Сбор и обработка материала – В.Е. Ашевская, П.А. Коростелева, Д.Н. Федоров, Д.И. Зыбин.

Написание текста – М.А. Попов, В.М. Тюрина.

Редактирование – М.А. Попов, Д.В. Шумаков, Л.Е. Гуревич.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – M.A. Popov, D.V. Shumakov, L.E. Gurevich.

Collected the data and performed the analysis – V.E. Ashevskaya, P.A. Korosteleva, D.N. Fedorov, D.I. Zybin.

Wrote the paper – M.A. Popov, V.M. Tyurina.

Edited the manuscript – M.A. Popov, D.V. Shumakov, L.E. Gurevich.

Литература/References

1. Ryan MJ, Perera D. Identifying and managing hibernating myocardium: What's new and what remains unknown? *Curr Heart Fail Rep.* 2018;15(4):214–23. DOI: 10.1007/s11897-018-0396-6.
2. Heusch G. Myocardial stunning and hibernation revisited. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(7):522–36. DOI: 10.1038/s41569-021-00506-7.
3. Vaidya Y, Cavanaugh SM, Dhamoon AS. Myocardial stunning and hibernation. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 30725711.
4. Ker WDS, Nunes THP, Nacif MS, Mesquita CT. Practical implications of myocardial viability studies. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(3):278–88. DOI: 10.5935/abc.20180051.
5. Dutka DP, Camici PG. Hibernation and congestive heart failure. *Heart Fail Rev.* 2003;8(2):167–73. DOI: 10.1023/a:1023096903298.
6. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия: Учебник. 5-е изд. Москва: Литтерра, 2010. 848 с.
Strukov AI, Serov VV. Pathologic anatomy: Textbook. 5th ed. Moscow: Litterra, 2010. 848 p. (In Russ.).
7. Glaveckaitė S, Valeviciene N, Palionis D, Puronaite R, Serpytis P, Laucevicius A. Prediction of long-term segmental and global functional recovery of hibernating myocardium after revascularisation based on low dose dobutamine and late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16(1):83. DOI: 10.1186/s12968-014-0083-z.
8. Kelly RF, Sluiter W, McFalls EO. Hibernating myocardium: Is the program to survive a pathway to failure? *Circ Res.* 2008;102(1):3–5. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.168278.
9. Rozenberg VD, Nepomnyashchikh LM. Pathomorphology of postinfarction myocardial ischemia during atherosclerotic obstruction of coronary arteries. *Bull Exp Biol Med.* 2005;139(3):363–8. DOI: 10.1007/s10517-005-0295-1.
10. Parikh K, Choy-Shan A, Ghesani M, Donnino R. Multimodality imaging of myocardial viability. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(1):5. DOI: 10.1007/s11886-020-01433-8.
11. Haas F, Jennen L, Heinzmann U, Augustin N, Wottke M, Schwaiger M et al. Ischemically compromised myocardium displays different time-courses of functional recovery: Correlation with morphological alterations? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(2):290–8. DOI: 10.1016/s1010-7940(01)00781-3.
12. Weil BR, Ozcan C. Cardiomyocyte remodeling in atrial fibrillation and hibernating myocardium: Shared pathophysiologic traits identify novel treatment strategies? *Biomed Res Int.* 2015;2015:587361. DOI: 10.1155/2015/587361.

13. *Rustamova YK*. Actual problems of diagnostics of viable myocardium. *Kardiologiya*. 2019;59(2):68–78. DOI: 10.18087/cardio.2019.2.10243.
14. *Ferraris VA*. Commentary: Recovering ischemic myocardium-hibernation, autophagy, preconditioning, mitochondria, stem cells, and more. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;162(1):e17–e18. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.01.002.
15. *Benz DC, von Dahlen AP, Huang W, Messerli M, von Felten E, Benetos G et al*. No differences in rest myocardial blood flow in stunned and hibernating myocardium: Insights into the pathophysiology of ischemic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(11):2322–8. DOI: 10.1007/s00259-019-04440-2.
16. *Acar E, Aksu A, Akkaya G, Kaya GÇ*. Prevalence and localization of hibernating myocardium among patients with left ventricular dysfunction. *Curr Med Imaging Rev*. 2019;15(9):884–9. DOI: 10.2174/1573405615666190701110620.
17. *Kloner RA*. Stunned and hibernating myocardium: Where are we nearly 4 decades later? *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3):e015502. DOI: 10.1161/JAHA.119.015502.
18. *Holley CT, Long EK, Lindsey ME, McFalls EO, Kelly RF*. Recovery of hibernating myocardium: What is the role of surgical revascularization? *J Card Surg*. 2015;30(2):224–31. DOI: 10.1111/jocs.12477.
19. *Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, Hall ME, Lindsey ML*. Matrix metalloproteinase-9: Many shades of function in cardiovascular disease physiology (Bethesda). 2013;28(6):391–403. DOI: 10.1152/physiol.00029.2013.
20. *Попов М.А., Шумаков Д.В., Зыбин Д.И., Гуревич Л.Е., Ашевская В.Е., Бабokin В.Е. и др.* Феномен роли коллагена IV типа и матриксной металлопротеиназы 9 типа в ремоделировании миокарда левого желудочка при ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(8):83–87. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-83-87.
21. *Попов МА, Шумаков ДВ, Зыбин ДИ, Гуревич ЛЕ, Ашевская ВЕ, Бабokin ВЕ et al*. Role of type IV collagen and matrix metalloproteinase-9 in remodeling of the left ventricular in coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):83–87. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-83-87.
22. *Шумаков Д.В., Зыбин Д.И., Попов М.А.* Роль матриксной металлопротеиназы 9 в ремоделировании миокарда левого желудочка. *Русский медицинский журнал*. 2020;10:17–19. Доступно по адресу: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Roly_matriksnoy_metalloproteinyazy_9_v_remodelirovani_miokarda_levogo_gheludochka (получено 01.09.2022).
23. *Шумаков ДВ, Зыбин ДИ, Попов МА*. Matrix metalloproteinase 9 in the left ventricular remodeling. *Russian Medical Journal*. 2020;10:17–19. (In Russ.). Available from: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Roly_matriksnoy_metalloproteinyazy_9_v_remodelirovani_miokarda_levogo_gheludochka (accessed 01.09.2022).
24. *Tanana OS, Sukmanova IA, Ponomarenko IV*. The clinical significance of copeptin and matrix metalloproteinases in men with acute coronary syndrome. *Kardiologiya*. 2017;57(S3):32–9. DOI: 10.18087/cardio.2400.
25. *Печерина Т.Б., Барбараш О.Л.* Матриксные металлопротеиназы. Клиническая и прогностическая значимость у больных инфарктом миокарда. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(2):84–94. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94.
26. *Печерина ТБ, Барбараш ОЛ*. Clinical and prognostic significance of matrix metalloproteinases in patients with myocardial infarction. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(2):84–94. (In Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94.

Информация об авторах

Михаил Александрович Попов – кандидат медицинских наук, врач-кардиохирург, научный сотрудник отделения кардиохирургии МНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Дмитрий Валерьевич Шумаков – член-корреспондент РАН, профессор, руководитель отдела хирургии сердца и сосудов МНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Лариса Евсеевна Гуревич – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения морфологической диагностики отдела онкологии МНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Дмитрий Николаевич Федоров – кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом Российского Научного центра хирургии им. Б.В. Петровского.

Дмитрий Игоревич Зыбин – кандидат медицинских наук, заведующий отделением кардиохирургии МНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Валентина Евгеньевна Ашевская – врач-патологоанатом Группы компаний «МЕДСИ».

Полина Артуровна Коростелева – врач-патологоанатом Международной сети клиничко-диагностических лабораторий СИТИЛАБ.

Влада Михайловна Тюрина – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения МНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Author information

Mikhail A. Popov – Cand. Sci. (Med.), Cardiac Surgeon, Researcher, Department of Cardiac Surgery, MF Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.
<https://orcid.org/0000-0002-0316-8410>

Dmitriy V. Shumakov – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery of Heart and Vessels, MF Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.
<https://orcid.org/0000-0003-4204-8865>

Larisa E. Gurevich – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Leading Researcher, Department of Morphological Diagnostics, Oncology Department, MF Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.

<https://orcid.org/0000-0002-9731-3649>

Dmitriy N. Fedorov – Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Petrovsky National Research Centre of Surgery.

<https://orcid.org/0000-0001-6697-122X>

Dmitriy I. Zybin – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiac Surgery, MF Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.

<https://orcid.org/0000-0001-7087-5441>

Valentina E. Ashevskaya – Pathologist, MEDSI Group of Companies JSC.

<https://orcid.org/0000-00020248-3259>

Polina A. Korosteleva – Pathologist, International Network of Clinical Diagnostic Laboratories CITILAB.

<https://orcid.org/0000-0001-7867-5241>

Vlada M. Tyurina – Pathologist, Department of Pathology, MF Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.

<https://orcid.org/0000-0002-1426-0917>