

Д.Г. Марченко  
О.А. Черкас  
І.С. Хріпков  
П.А. Кобеза  
С.Б. Морозова

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро


Надійшла: 24.10.2022

Прийнята: 15.12.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.4.5-12>

УДК 612.171:611.018:616.127-036.1:547.262

## МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ СКОРОТЛИВОГО АПАРАТУ КАРДІОМІОЦИТІВ ПРИ НОРМАЛЬНОМУ РОЗВИТКУ ТА ПІСЛЯ ДІЇ ЕТАНОЛУ

Marchenko D.G.  ✉, Cherkas H.A. , Khripkov I.S. , Kobeza P.A., Morozova S.B. Mechanisms of the formation of the contractile apparatus of the heart during normal development and under the influence of ethanol. Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

**ABSTRACT.** The review of the article is devoted to the analysis of scientific data related to the mechanism of formation of the contractile apparatus of the heart and the effect on it of such a teratogenic factor as ethanol. Chronic alcohol intoxication causes damage to almost all organs and systems of the body, including the cardiovascular system, causing significant destructive disturbances in its components. To date, there are many studies related to the study of the effect of ethanol on the myocardium [1]. Chronic alcohol intoxication is accompanied by the development of alcoholic cardiomyopathy, which in turn leads to changes in the composition of the heart muscle. Namely, alcohol consumption is associated with a violation of the contractile function of the myocardium and the development of apoptosis of cardiomyocytes. Disturbances in the synthesis of contractile proteins, such as actin and myosin, lipid metabolism and mitochondrial function, transport and binding of calcium are associated with the action of alcohol metabolite acetaldehyde. Violation of the ultrastructure of organelles after the action of ethanol on cardiomyocytes, according to many authors, is characteristic of almost all myocardial cells. The number of organelles decreased, their swelling, disorganization of their internal structure and partial lysis occurred. The largest dystrophic changes observed in the parenchyma of the rat myocardium were manifested in the mosaic structure of myofibrils, disruption of the membranes of the T-system. The process of formation of the contractile components of the myocardium and the effect of ethanol on it is studied by many researchers, however, some aspects are still open. The purpose of this work was to conduct a detailed analysis of literary sources devoted to the mechanism of development of the contractile apparatus of the heart, to analyze the effect of ethanol on the heart as a whole and on its individual contractile components.


**Key words:** ethanol, cardiomyocytes, myocardium, myofibrils, mitochondria, contractile apparatus, T-system.

### Citation:

Marchenko DG, Cherkas HA, Khripkov IS, Kobeza PA, Morozova SB. [Mechanisms of the formation of the contractile apparatus of the heart during normal development and under the influence of ethanol]. Morphologia. 2022;16(4):5-12. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.4.5-12>

 Marchenko D.G. 0000-0001-7616-3613

 Khripkov I.S. 0000-0003-0378-8414

 Cherkas O.A. 0000-0001-5422-0189

✉ [dasha19862305@ukr.net](mailto:dasha19862305@ukr.net)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Розвиток серця – складний і динамічний процес, який в кінцевому підсумку призводить до утворення чотирикамерного серця з суцільної трубчастої структури. Відповідно, розвиток окремих компонентів серця також включає в се-

бе певні етапи та механізми. У тому числі, формування компонентів скоротливого апарату, займає значне місце в цьому процесі. Центральне місце у будові та функції серця займають міофібрили, які забезпечують структуру цитос-

келету та силу скорочення, що характеризує кардіоміоцити. Утворення міофібрил вимагає точного впорядкування багатьох структур з подальшим утворенням саркомерів, з'єднаних Z-дисками [1-4].

Порушення механізму утворення основних компонентів скоротливого апарату, в тому числі і міофібрил, під дією тератогенних чинників, може спричинити ряд захворювань і розвитку вад серця. Одним з таких чинників, що все частіше досліджується сучасними науковцями – етанол [5].

За даними багатьох науковців, таких як Gonzalo Guzzo-Merello, Marta Cobo-Marcos, Maria Gallego-Delgado, Pablo Garcia-Pavia та інші, алкоголь є найбільш часто вживаною токсичною речовиною в світі. Доведено, що алкоголь негативно впливає на всі органи та системи органів, у тому числі і на серцево-судинну систему. Вплив високого рівня алкоголю у організмі протягом тривалого періоду життя може призвести до прогресуючої серцевої дисфункції та серцевої недостатності. Вживання алкоголю - це специфічне захворювання серця, відоме як алкогольна кардіоміопатія [6].

Скоротливий апарат серця – це сукупність високоорганізованих сполук, таких як міофібрили, елементи Т-системи, будова та функції яких залежать від етапів онтогенезу [7]. Як зазначається багатьма авторами у своїх статтях, міофібрили мають характерну поперечну смугастість, що зумовлена фізико-хімічною неоднорідністю компонентів, з яких побудований скоротливий елемент. Вони складаються з повторюваних скоротливих одиниць, відомих як саркомери, які є їх структурно-функціональною одиницею [8-11].

Хоча саркомери поперечно-посмугованих м'язів різняться між видами за довжиною та деякими білковими складовими, усі вони мають подібне розташування субодиниць, і в їх основі - трьох основних компонентів: тонкі нитки, товсті нитки та Z-смуги, кожна з яких утворюється в результаті численних взаємодій між білками, які виробляють і контролюють скорочення. У міофібрилах розрізняють *анізотропні* або А-диски (їх ще називають темними смужками) та *ізотропні* або І-диски, які ще називають світлими смужками. У поляризованому світлі темні смуги мають подвійне променезаломлювання, а світлі диски є однопроменезаломлюючими. Внаслідок того, що світлі й темні смужки всіх міофібрил окремого м'язового волокна розташовані на одному рівні, все волокно є поперечносмугастим. В середині кожної І-смуги є тонка темна лінія (пластинка), яка називається *телофрагмою* або лінії-Z. В центрі темної А-смуги наявна більш світла ділянка – Н-зона, або *смужка Гензе*, поперек середини якої розташована темна лінія (пластинка), стара назва

якої *мезофрагма*, її ще називають М-лінією [12,13]. Взаємодії основних білків, відповідальних за утворення та функціонування тонких та товстих ниток описані в роботах таких авторів, як Joseph W. Sanger, Jushuo Wang, Yingli Fan, Jennifer White. Як зазначають автори, одним із найперших етапів кардіоміогенезу є збирання скоротливих білків в організовані структури, здатні до скорочення. Цей процес вимагає полімеризації та збірки кількох різних білків у різні типи ниток, які взаємодіють одна з одною та утворюють саркомери, що містять міофібрили серцевих міоцитів [14].

За даними John C. Sparrow [15], тонкі нитки складаються з ниткоподібного (F)-актину і тропоміозин-тропонінового комплексу. Голови білків міозину II в товстих філаментах зв'язуються з F-актином тонких ниток для процесу скорочення, який регулює тропоміозин-тропоніновий комплекс. Товсті нитки входять до складу ділянки саркомера, так званої А-диску, тоді як тонкі нитки - І-диску. Взаємодія актоміозину створюють скорочувальну силу і саркомери скорочуються за рахунок ковзання двох систем ниток [15].

Електронно-мікроскопічні спостереження John C. Sparrow свідчать, що Z-диски формуються як невеликі, асоційовані з мембраною, агрегати- Z-тільцями, які дозрівають у Z-диски. Кореляційні імунофлуоресцентні та електронномікроскопічні зображення автора показують, що основний білок Z-тілець є  $\alpha$ -актинін. Збірки Z-диска кардіоміоцитів вказує на те, що  $\alpha$ -актинін, який спочатку рівномірно розподілений, об'єднується в випадково утворені кластери. Потім ці кластери вирівнювання в ділянці майбутніх Z-дисків і решті-решт зливаються в них.

Автор наголошує, що тонкі нитки м'язів додатково містять небулін, важливий білок, який регулює довжину тонких ниток. А також білок тітин, який утворює пружний каркас, що приєднує Z-диск до товстих ниток. Таким чином є два допоміжних білка, які необхідні для нормального функціонування скоротливого апарату – тітин та небулін [15].

Так, наприклад, Miklós Kellermayer, Dominik Sziklai значну роль у процесі міофібрилогенезу надають саме білку тітину. За їх даними, тітин – це гігантський білок, що тягнеться між Z- і М-лініями саркомера. В А-диску тітин пов'язаний з товстою ниткою міозину. Було багато припущень авторами, що тітин може служити шаблоном для формування товстої нитки завдяки здатності повторювати структуру його доменів А-диску [16]. Відповідно, тітин, за даними багатьох дослідників, може бути шаблоном, який визначає довжину та структурну періодичність товстої нитки. Сітка тітину, розташована на поверхні товстої нитки, може відігравати роль у контролі довжини цієї нитки, регулюючи структурну ди-

наміку молекул міозину та встановлюючи механічне обмеження на довжину нитки [16-18].

J. Trinick у своїх статтях окрім тітину виділяє також білок небулін. Він вважає, що ці обидва білки, ймовірно, беруть участь у визначенні та стабілізації високовпорядкованої структури м'язів. I, ймовірно, діючи як «білкові шаблони», щоб точно регулювати складання міозинових і актинових ниток [19].

За даними досліджень K. Wang, небулін являє собою набір нерозтягнутих ниток, прикріплених одним кінцем до лінії Z. Також він наголошує, що нитки небуліну розташовані паралельно, а не послідовно, з нитками тітину. Таким чином, саркомер м'яза може мати два типи неактоміозинових ниток: набір небулінових ниток, пов'язаних із диском I, і набір тітинових ниток, пов'язаних із диском A. За його даними, ця саркомерна модель підвищує ймовірність того, що небулін і тітин можуть діяти як організуючі матриці та фактори, що визначають довжину для актину та міозину відповідно [20]. Knupp C., Luther P.K., Squire J.M. у своїй публікації також наголошують, що довжина спокою саркомера, його робочий діапазон довжин і пасивні еластичні властивості також безпосередньо контролюються властивостями тітину [21].

Будова міофібрили з білків, що входять до її складу, як говорилось вище, вимагає взаємодії багатьох різних компонентів. Багатьма авторами було запропоновано декілька моделей, щоб забезпечити основу для розуміння етапів міофібрилогенезу [22,23]. Так автори виділяють чотири поточні моделі, які намагаються пояснити, як відбувається збірка в поперечносмугастих м'язах хребетних. Моделі припускають: (а) волокноподібні структури під напругою як шаблони для складання міофібрил, (б) утворення, в яких нитки актину та Z-смуги утворюють субодиниці незалежно від субодиниць смуги A, причому обидві згодом з'єднуються разом, щоб утворити міофібрили, (с) преміофібрили як попередники міофібрил, або (д) утворення, що відбувається без будь-яких проміжних структур. Модель преміофібрил, запропонована авторами, обговорюється більш детально, оскільки вона може пояснити міофібрилогенез у різних умовах: *in vivo*, в експлантатах і в дослідженнях тканинної культури серцевих і скелетних м'язів [24-27].

Як і багато авторів Joseph W. Sanger у своїх статтях наголошував, що міофібрили збираються за допомогою триетапної моделі: від преміофібрили до новоутворених міофібрил і зрілих міофібрил. Ця триетапна послідовність була спочатку заснована на дослідженнях живих і фіксованих культивованих клітин серцевого м'яза. На первинних м'язових клітинах птахів і лініях клітин трансгенної скелетної миші Joseph W. Sanger, показав що преміофібрильна модель також характерна для міофібрилогенезу м'язів.

За його даними, преміофібрили характеризуються мінісаркомерами, обмеженими Z-тільцями, що складаються з м'язової ізоформи альфа-актиніну. Актинові нитки з'єднані з цими Z-тільцями та міні-A-смугами, що складаються з нем'язових ниток міозину II. Новоутворені міофібрили формуються, коли преміофібрили вирівнюються та модифікуються при наявності тітину та м'язових ниток міозину II. Зрілі міофібрили утворюються, коли нем'язовий міозин II елімінується з міофібрил і багаті на альфа-актинін Z-тільця зливаються. При цьому відстань між ними збільшується від 0,5 мікрона в преміофібрилах до 2-2,5 мікрона на зрілих міофібрилах.

За даними D. Rhee, J. M. Sanger, J. W. Sanger, преміофібрильна модель характеризується тим, що у ній нем'язовий міозин IIВ, тітин і зейматін відіграють ключові ролі в міофібрилогенезі. Ця модель припускає, що пре- та новоутворені міофібрили складаються з мінісаркомерів, які збільшуються в довжину, ймовірно, за рахунок одночасного подовження актинових ниток, втрати нем'язових ниток міозину II, злиття щільних тілець або Z-тілець з утворенням широкіх Z-смуг, а також захоплення та вирівнювання м'язових ниток міозину II для формування зрілих міофібрил [28].

За даними досліджень Guissou A. Dabiri, Kenan K. Turnacioglu [4], утворення міофібрили включає точне впорядкування кількох субодиниць у ділянки саркомерів. В своїй статті вони наголошують, що завдання дослідження м'язів є окреслення послідовності етапів, що відбуваються в клітині під час збірки товстих і тонких ниток і Z-смуг для формування саркомерів і міофібрил. Їх дослідження відбувалися на основі фарбування антитілами курячих кардіоміоцитів, фіксованих у різний час після розмноження в культурі. За результатами їх досліджень були виявлені, так звані преміофібрили, які характеризуються смугастими візерунками багатих на  $\alpha$ -актинін Z-тілець і нем'язового міозину IIВ. Ці структури, за словами авторів, утворюються на периферії кардіоміоцитів. Під час переходу від преміофібрил до міофібрил в статті вказується, що відбувається обмін нем'язових філаментів міозину IIВ на м'язові філаменти міозину II та зростання, та злиття Z-тілець у Z-смуги. Автори наголошують, що Z-тільця спочатку з'являються як дискретні агрегати  $\alpha$ -актиніну вздовж преміофібрил. Коли міофібрили збільшуються в ширину, Z-смуги, складаються з латерально вирівняних Z-тілець і, нарешті, безперервних смуг  $\alpha$ -актиніну. Друга модель міофібрилогенезу, яку автори відзначають у даній статті, припускає, що перші фібрили, які утворюються на периферії кардіоміоцитів, є тимчасовими каркасами, уздовж яких збираються міофібрили. Нарешті, існує третя гіпотеза, згідно з якою просторово розділені комплекси ниток актину та Z-

смуг, дисків I-Z-I та груп товстих ниток міозину збираються незалежно одна від одної та з'єднуються нитками титину, а потім вставляються на кінці повністю сформованих міофібрил.

Незважаючи на все, що, за останній час, було дуже багато публікацій щодо механізму міофібрилогенезу, але визначення основних етапів цього процесу та розуміння того, як процес ініціюється та контролюється, все ще залишається не до кінця розкритим. Утворення міофібрил в ембріональних м'язових клітинах було досліджено різними засобами. Біохімічні дані показали, що існує координований синтез актину, міозину, тропоміозину та альфа-актиніну під час міофібрилогенезу [29,30]. Імуноцитохімічні та електронно-мікроскопічні дані показують, що товсті (18 нм в діаметрі), тонкі (6 нм діаметром) і нитки титину (діаметром 3 нм) утворюються одночасно в цитоплазмі, а потім організовуються в саркомери [31,32].

Багато авторів вивчали процес міофібрилогенезу. Так, основним підходом у вивченні міофібрилогенезу є культура клітини ембріональних, неонатальних або дорослих кардіоміоцитів (ембріональні клітини птахів розглянуто в статтях Dabigi з колегами, 1999; неонатальні кардіоміоцити щурів розглянуті у White K. (2018); кардіоміоцити дорослих тварин – у Sangher J.W., (1986) [33,34].

Важливим аспектом у формуванні міофібрил є роль білків, що приймають участь в утворенні, підтримці та розташуванні саркомерів [35].

Окрім міофібрил до скоротливого апарату кардіоміоцитів також входять компоненти саркоплазматичного ретикулу – T-трубочки та T-цистерни. Уперше описав поперечно орієнтовані каналці, інвагіновані з сарколеми в клітинах міокарда, ще в 1957 році Лінднер, який спостерігав їх у мускулатурі шлуночків собаки. Однак значення цих інвагінацій не було оцінено до тих пір, поки подібні каналці, які стали відомі як T-трубочки, не були виявлені в клітинах скелетних м'язів і були причетні до зв'язку збудження і скорочення. Відтоді ступінь і природа T-системи в клітинах міокарда ссавців вивчався багатьма дослідниками.

За даними Fabien Brette and Clive Orchard [32], поперечні каналці (T-каналці) міоцитів серцевого шлуночка ссавців є інвагінаціями поверхневої мембрани, які виникають на лінії Z і мають як поперечні, так і поздовжні елементи. Нещодавні дослідження цих вчених показали, що структура і функція T-каналців є більш складними, ніж вважалося раніше; зокрема, багато білків, які беруть участь у клітинному циклі Ca<sup>2+</sup>, ймовірно, зосереджені в T-каналці. Таким чином, T-каналці є важливою детермінантою функції серцевих клітин, особливо як основне місце сполучення збудження-скорочення, забез-

печуючи просторово та тимчасове синхронне вивільнення Ca<sup>2+</sup> у всій клітині. Зміни в структурі T-каналців і експресії білка відбуваються під час розвитку та при серцевій недостатності, тому зміни в T-каналцях можуть сприяти функціональним змінам, що спостерігаються в цих умовах.

За даними дослідників, у серцевій тканині ссавців T-каналці зустрічаються переважно в шлуночкових міоцитах, вони або відсутні, або набагато слабше розвинені в передсердях. T-каналці є інвагінаціями сарколеми та глікокаліксу, які залишаються пов'язаними з сарколемою всередині T-каналців. Дослідження серцевого м'яза показали, що вони виникають на лінії Z, на кінці кожного саркомера. T-трубчаста система не є простою поперечною системою трубочок, а є складною системою розгалужених трубочок з поперечними та поздовжніми елементами. T-каналці серцевого м'яза мають середній діаметр ≈200-300 нм, хоча в межах одного шлуночкового міоцита щура діаметр окремих каналців може коливатися від 20 до 450 нм, але більше половини T-каналців мають діаметри від 180 до 280 нм. За даними авторів, у типових клітинах міокарда шлуночків можна розрізнити кілька компонентів в системі T, а саме: (а) первинні поперечні каналці, (б) вторинні поперечні каналці, (с) поздовжні каналці і (д) третинні поперечні каналці. Первинні трубочки були орієнтовані під прямим кутом до довгої осі міофібрили і зазвичай розташований на рівні I-смуги. Ці трубочки мали середній діаметр близько 130 нм. Вторинні T- трубочки, за даними автора, виникали безпосередньо з первинних інвагінацій і тягнулися уздовж довгої осі клітини, утримуючи рівно I-диск і Z-лінію; вони були досить вузькі (51 нм у діаметрі) і не мали розгалужень. Типові сполуки розташовувалися між вторинними T-трубочками і суміжними гілками саркоплазматичного ретикулу, але вони зустрічалися рідше, ніж з'єднання з первинними трубочками [32].

Поздовжні трубочки T-системи також прямі гілки первинної інвагінації. Вони розташовувалися паралельно міофібрилам, і багато з них тягнулися уздовж саркомера. Але, за даними авторів, немає підстав вважати, що яка-небудь із цих поздовжніх трубочок перетинала Z- лінію. Поздовжні трубочки, як правило, мали розмір приблизно 64 нм діаметром.

Третинні поперечні трубочки були дуже вузькі (25-30 нм діаметром), зрідка з'єднувалися з поздовжніми трубочками A-диска міофібрили. Вони проходили там, де товсті нитки перекриваються тонкими нитками. Саркоплазматичний ретикулум у клітинах міокарда шлуночка, за даними статті, мав систему каналців сильно розгалужених у цитоплазмі. Ці елементи саркоплазматичного ретикулу були більш вузькими



(близько 38 нм діаметром), ніж будь-яка частина Т-системи, за винятком, мабуть, третинних Т-трубочок. Саркоплазматичний ретикулум утворював численні з'єднання з Т-системою, особливо це стосувалося первинних каналців. Крім того, плоскі мішечки саркоплазматичного ретикулума часто утворювали подібні з'єднання (тобто розрив становив близько 10-12 нм) з поверхнею сарколеми. В області диска цистерни саркоплазматичного ретикулума були пов'язані з «неспеціалізованими» ділянками сарколеми, де міжклітинні розриви становили близько 20 нм. Найбільш часто прилегла цистерна саркоплазматичного ретикулума знаходилася тільки на одній стороні з'єднаної мембрани, але, нерідко цистерни можна було бачити з обох сторін. Примітною особливістю клітин шлуночка міокарда була часта присутність вузької трубочки (30-40 нм) у безпосередній близькості від Z-лінії міофібрил [36].

Вплив етанолу на серцево-судинну систему все частіше і частіше згадується, як основна критична проблема, що з кожним роком все повертає до себе увагу.

Було розглянуто кілька механізмів, за допомогою яких етанол шкодить серцю. До них відноситься пряма токсична дія, дія метаболітів етанолу та нейрогуморальний механізм.

За даними багатьох досліджень було встановлено, що хронічна алкогольна інтоксикація викликає зміни у міокарді на всіх рівнях його структурної організації [37,38]. Перш за все, за даними Joaquim Fernández-Solà, тератогенні зміни, які викликані дією етанолу, впливали на розвиток кардіоміоцитів у процесі ембріогенезу, що сприяло недорозвинутості морфології або функції серцевих клітин. Joaquim Fernández-Solà у своїх дослідженнях показав, що у першу чергу етанол впливав на загальний вигляд серцевих м'язових клітин.

Алкогольна дилатаційна кардіоміопатія є найбільш поширеною формою ураження серця, викликаного етанолом. За даними Joaquim Fernández-Solà кардіоміопатія викликає прогресуюче зниження скоротливості міокарда та дилатацію камер серця, що призводить до виникнення серцевої недостатності та аритмій. Патологічно етанол індукує міоцитоліз, апоптоз і некроз міоцитів, механізми відновлення яких спричиняють гіпертрофію та інтерстиціальний фіброз. Мішені етанолу міоцити включають зміни в мембранному складі, рецепторах, іонних каналах, внутрішньоклітинних  $[Ca^{2+}]$  перехідних процесах і структурних білках, а також порушують скорочувальну здатність саркомерів [39]. Одним із найважливіших патофізіологічних механізмів алкогольної кардіоміопатії є те, що етанол надає прямий токсичний вплив на структуру кардіоміоцитів (мембрану, рецептори, мітохондрії, міофібрили). Це пов'язано з тим, що моле-

кула етанолу має невеликий розмір і володіє високою реакційною здатністю, проникати крізь клітинні мембрани і пошкоджувати не тільки мембранні рецептори і канали, але і внутрішньоклітинні частинки, в тому числі мітохондрії, міофібрили та ядро. Таким чином, етанол посилює проникнення клітинних мембран, порушує сигнальні механізми і активує процеси апоптозу кардіоміоцитів [40-42].

Так, оцінці гістологічних препаратів серця щурів після введення етанолу Segel L.D. [43] описує, що спостерігалася гетерогенність різних ділянок міокарда. Так, спостерігались участки міокарда в яких щільність розташування кардіоміоцитів була на 11% вище, ніж в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). При дослідженні ультраструктурної організації кардіоміоцитів у споживачів психоактивних речовин спостерігали структурні признаки набухання клітин, про що свідчило збільшення об'ємної щільності цитоплазми кардіоміоцитів, при цьому відзначалося збільшення на 23% ( $p < 0,05$ ) об'ємної щільності міофібрил. Крім того, відзначалося зменшення об'ємної щільності мітохондрій на 49% ( $p < 0,05$ ). Крім того, мали місце клітини, в яких спостерігались утворення великих вакуолей, які склали 13% ( $p < 0,05$ ) від об'єму цитоплазми. При цьому, була знижена на 33% об'ємна щільність міофібрил і відзначено зменшення на 29% об'ємної щільності мітохондрій ( $p < 0,05$ ) [43].

Експериментальні дослідження на білих щурах, викликаючи алкогольною кардіоміопатію внутрішньошлунковим введенням, за допомогою металевих зондів, 20% розчину етанолу у дозі 8 г/кг протягом 90 днів, встановили ряд змін у структурі серця цих тварин. В результаті проведених досліджень було встановлено, що на 30-ту добу після 90-добової алкоголізації у тварин формується алкогольна кардіоміопатія (АКМП) - гістологічно визначено деструктивні зміни кардіоміоцитів, що виявляються у вигляді фуксинофілії, анізотропії, накопичення у саркоплазмі вільних ліпідів. Поряд з даними змінами у міокарді виявлялися явища проліферації сполучнотканинних елементів та осередкове ожиріння міокарда та розвиток вираженого периваскулярного кардіосклерозу. Особливу увагу привертало достовірне зниження у тварин контрольної групи ядерно-цитоплазматичного коефіцієнта на 26,2% і щільності ядер на 19,1% порівняно з інтактними тваринами, що відображає наявність у них патологічної гіпертрофії міокарда, апоптозу та загибелі кардіоміоцитів.

Joaquim Fernández-Solà з співаторами у своїй статті наголошував, що хронічне зловживання етанолом пригнічує синтез і деградацію білка, залучаючи як структурні, так і неструктурні білки серця. Патологічні зміни, під час дії етанолу, проявляються у зміні форми Z-лінії саркомерів і порушення їх візерунка, що призводить

до міоцитолізу. Міоцитоліз проявляється наступним чином - розчинення міофібрил, вакуолізацію клітин і розлад волокон. На саркомерний комплекс також впливає етанол, зменшуючи вміст титину, білка, який відповідає за розслаблення саркомерів і розтяжність. За дослідженням автора статті, етанол також знижує чутливість міофіламентів до  $Ca^{2+}$ . Крім того, етанол також впливає на скоротливі білки саркомерів, такі як міозин, актин і тропонін, що спричиняє функціональну прогресуючу дисфункцію скоротливої здатності міоцитів, викликаючи прогресуючий розвиток серцевої недостатності.

Gardner J.D. з співавторами [44] у своїх дослідженнях довели, що хронічне вживання алкоголю у дорослих може викликати кардіоміопатію, аритмію та серцеву недостатність. У новонароджених пренатальний вплив алкоголю може збільшити ризик вроджених вад серця. У серцевих клітинах, на які впливає етанолом, спостерігалися підвищена загибель, окислювальний стрес, порушення обробки  $Ca^{2+}$ , аномальний потенціал дії, змінена скоротувальна здатність і пригнічений розвиток структури. За даними автора, новоутворені філаменти під час їх синтезу та дозрівання збираються у пучки міофібрил. Але у процесі новоутворення при дії етанолу відбувається порушення їх нормальної орієнтації і надмірний ріст їх у довжину, проявляється збільшення відстані між сусідніми Z-смугами [44].

За допомогою електронної мікроскопії було досліджено, що при дії алкоголю на кардіоміоцити у постнатальний період спостерігалися як міофібрили з менш щільною упаковкою, так і з порожнечами, які займали значні ділянки саркомера [45]. За даними експериментальних досліджень Ren J. зі співавторами [46] було показано на електронограмі збільшення відстані між сусідніми міофібрилами після хронічної дії етанолу на міокард щурів. Стоншені міофібрили мали контур, який нагадує контур бамбукового стовбура. При дії етанолу на кардіоміоцити спо-

стерігалось порушення орієнтації міофібрил. Так деякі міофібрили розташовувалися перпендикулярно відносно осі кардіоміоцита, інші розходилися вбік від однієї Z-лінії і перетиналися один з одним [46].

Movva R., Figueredo V.M. у своїх дослідженнях зауважили, що механізм серцевої недостатності тісно пов'язаний з порушенням порядку розташування T-каналців, що може бути викликано цілим рядом патологічних змін, у тому числі й алкогольною кардіоміопатією. За даними експериментальних досліджень зміни у T-трубочках є початком патогенного механізму розвитку порушень скорочення серця. Порушення скоротливої здатності при алкогольній кардіоміопатії було пов'язано зі зменшенням синхронного випуску  $Ca^{2+}$ . При цьому відбувалося пошкодження клітинних мембран і скоротувальних білків кардіоміоцитів. Дане явище призводило до накопичення у кардіоміоцитах іонів  $Na^{+}$  і втрати іонів  $K^{+}$ . Одночасно порушувалася діяльність  $Ca^{2+}$  – АТФ-ази, внаслідок чого спостерігалось масивне надходження іонів  $Ca^{2+}$  і їх зв'язування саркоплазматичним ретикуломом – депо іонів кальцію [47]. У 1988 році Richardson P.J. та колеги у серії блискавич експериментів на ізольованому сосочковому м'язі під впливом розчину етанолу довели, що алкоголь втручається у м'язове скорочення і порушує його [48].

#### Підсумок

Зловживання алкоголем є серйозною медичною та соціально-економічною проблемою сьогодення, що впливає майже на усі органи, спричиняючи значні патогенні порушення, у тому числі і міокарда. Хронічне та надмірне вживання алкоголю може призвести до прогресуючої серцевої дисфункції та серцевої недостатності. Особливо токсично етанол впливає на внутрішньоутробний період розвитку, що може спричинити порушення механізму формування скоротливого апарату серця, веде до розвитку численних вад серця, а також летальних випадків.

#### Літературні джерела References

1. Conlon S. Teratogenic Effects of Prenatal Alcohol Exposure on Cardiac Innervation. *Pediatrics*. 2021;3(147):368–369.
2. Fernández-Solà J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients*. 2020;12(2):572.
3. Borisov AB. Myofibrillogenesis and reversible disassembly of myofibrils as adaptive reactions of cardiac muscle cells. *Acta Physiologica Scand*. 1991;142(599):71–80.
4. Dabiri GA, Turnacioglu KK, Sanger JM, Sanger JW. Myofibrillogenesis visualized in living embryonic cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(17):9493–8.
5. Bryson CL, Mukamal KJ, Mittleman MA, Fried LP, Hirsch CH, Kitzman DW, Siscovick DS. The association of alcohol consumption and incident heart failure: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:305–311.
6. Guzzo-Merello G, Cobo-Marcos M, Gallego-Delgado M, Garcia-Pavia P. Alcoholic cardiomyopathy. *World J Cardiol*. 2014;6(8):771–781.
7. Allwork SP. Heart Muscle: Ultrastructural Studies. *J Anat*. 1988;159:200–206.

8. Sanger JM, Mittal B, Pochapin MB, Sanger JW. Myofibrillogenesis in living cells microinjected with fluorescently labeled alpha-actinin. *Journal of Cell Biology*. 1986;102(6):2053–2066.
9. Sanger JW, Kang S, Siebrands CC. How to build a myofibril. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*. 2005;26(6):343–354.
10. Wang SM, Greaser ML, Schultz E, Bulinski JC, Lin JJ, Lessard JL. Studies on cardiac myofibrillogenesis with antibodies to titin, actin, tropomyosin, and myosin. *The Journal of Cell Biology*. 1988;107:1075–1083.
11. Wang K, Wright J. Architecture of the sarcomere matrix of skeletal muscle: immunoelectron microscopic evidence that suggests a set of parallel inextensible nebulin filaments anchored at the Z line. *J Cell Biol*. 1988;107(6 Pt 1):2199–212.
12. Du A, Sanger JM, Sanger JW. Cardiac myofibrillogenesis inside intact embryonic hearts. *Dev Biol*. 2008;318(2):236–46.
13. Morimoto S. Sarcomeric proteins and inherited cardiomyocytes. *Cardiovascular Research*. 2008;77:659–666.
14. Sanger JW, Wang J, Fan Y, White J, Mi-Mi L, Dube DK, Pruyne D. Assembly and maintenance OF myofibrils in striated muscle. *The Actin Cytoskeleton*. 2016;3(1):39–75.
15. Sparrow JC, Schöck F. The initial steps of myofibril assembly: integrins pave the way. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10(4):293–298.
16. Kellermayer M, Sziklai D, Papp Z, Decker B, Lakatos E, Mártonfalvi Z. Topology of interaction between titin and myosin thick filaments. *J Struct Biol*. 2018;203(1):46–53.
17. Granzier HL, Labeit S. The giant muscle protein titin is an adjustable molecular spring. *Exerc Sport Sci Rev*. 2006;34:50–53.
18. Sanger JW, Sanger JM. Green fluorescent proteins improve myofibril research. *Biophotonics International*. 2001;8(3):44–46.
19. Trinick J, Tskhovrebova L. Titin: a molecular control freak. *Trends Cell Biol*. 1999;9(10):377–80.
20. Wang J, Shaner N, Mittal B, Zhou Q, Chen J, Sanger JM, Sanger JW. Dynamics of Z-band based proteins in developing skeletal muscle cells. *Cell Motil Cytoskeleton*. 2005;61(1):34–48.
21. Knupp C, Luther PK, Squire JM. Titin organisation and the 3D architecture of the vertebrate-striated muscle I-band. *Journal of Molecular Biology*. 2002;322(4):731–739.
22. Kontrogianni-Konstantopoulos A, Catino DH, Strong JC, Sutter S, Borisov AB, Pumplin DW, Russell MW, Bloch RJ. Obscurin modulates the assembly and organization of sarcomeres and the sarcoplasmic reticulum. *FASEB J*. 2006;20:2102–2111.
23. Lange S, Ehler E, Gautel M. From A to Z and back? Multicompartment proteins in the sarcomere. *Trends in Cell Biology*. 2006;16(1):11–18.
24. LoRusso SM, Rhee D, Sanger JM, Sanger JW. Premyofibrils in spreading adult cardiomyocytes in tissue culture: evidence for reexpression of the embryonic program for myofibrillogenesis in adult cells. *Cell Motil Cytoskeleton*. 1997;37(3):183–98.
25. Rhee D, Sanger JM, Sanger JW. The premyofibril: evidence for its role in myofibrillogenesis. *Cell Motil Cytoskeleton*. 1994;28(1):1–24.
26. Sanger JW, Ayoub JC, Chowrashi P, Zurawski D, Sanger JM. Assembly of myofibrils in cardiac muscle cells. *Adv Exp Med Biol*. 2000;481:89–102.
27. Sanger JW, Chowrashi P, Shaner NC, Spalthoff S, Wang J, Freeman NL, Sanger JM. Myofibrillogenesis in skeletal muscle cells. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;(403 Suppl):153–62.
28. Segel LD, Rendig SV, Choquet Y, Chacko K, Amsterdam EA, Mason DT. Effects of chronic graded ethanol consumption on the metabolism, ultrastructure, and mechanical function of the rat heart. *Cardiovasc Res*. 1975;9(5):649–663.
29. Borisov AB, Goncharova EI, Pinaev GP, Rumyantsev PP. [Changes in  $\alpha$ -actinin localization and myofibrillogenesis in rat cardiomyocytes in culture]. *Tsitologia*. 1989;31:642–646. Russian.
30. Huxley HE. Electron microscope studies on the structure of natural and synthetic protein filaments from striated muscle. *Journal of Molecular Biology*. 1963;7:281–308.
31. Ayettey AS, Navaratnam V. The T-tubule system in the specialized and general myocardium of the rat. *Journal of Anatomy*. 1978;127(Pt 1):125–140.
32. Brette F, Orchard C. T-Tubule Function in Mammalian Cardiac Myocytes. *Circulation Research*. 2003;92:1182–1192.
33. Sanger JW, Mittal B, Sanger JM. Formation of myofibrils in spreading chick cardiac myocytes. *Cell Motility*. 1984;4(6):405–416.
34. White J, Wang J, Fan Y, Dube D, Sanger JW, Sanger JM. Myofibril Assembly in Cultured Mouse Neonatal Cardiomyocytes. *Anat Rec (Hoboken)*. 2018;301(12):2067–2079.
35. Ehler E, Fowler VM, Perriard JC. Myofibrillogenesis in the developing chicken heart: role of actin isoforms and of the pointed end actin capping protein tropomodulin during thin filament assembly. *Dev Dyn*. 2004;229(4):745–55.
36. Soeller C, Cannell MB. Examination of the transverse tubular system in living cardiac rat myocytes by 2-photon microscopy and digital image-processing techniques. *Circ Res*. 1999;84:266–275.
37. Conrad AH, Jaffredo T, Conrad GW. Differential localization of cytoplasmic myosin II isoforms a and B in avian interphase and dividing embryonic and immortalized cardiomyocytes and other cell types in vitro. *Cell Motility and the Cytoskeleton*. 1995;31(2):93–112.
38. Ferrans VJ, Hibbs RG, Weilbaecher DG,

Black WC, Walsh JJ, Burch GE. Alcoholic cardiomyopathy; a histochemical study. *Am Heart J*. 1965;69:748–765.

39. Fernández-Solà J, Junyent JM, Urbano-Márquez A. Alcoholic myopathies. *Curr Opin Neurol*. 1996;9(5):400–5.

40. Hajnóczky G, Buzas CJ, Pacher P, Hoek JB., Rubin E. Alcohol and mitochondria in cardiac apoptosis: Mechanisms and visualization. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 2005;29:693–701.

41. Piano MR. Alcohol's effects on the cardiovascular system. *Alcohol Res*. 2017;38:219–241.

42. Rubin E. Alcoholic myopathy in heart and skeletal muscle. *N Engl J Med*. 1979;301:28–33.

43. Segel LD, Rendig SV, Choquet Y, Chacko K, Amsterdam EA, Mason DT. Effects of chronic graded ethanol consumption on the metabolism, ultrastructure, and mechanical function of the rat heart.

*Cardiovasc Res*. 1975;9(5):649–663.

44. Gardner JD, Mouton AJ. Alcohol effects on cardiac function. *Compr Physiol*. 2015;5(2):791–802.

45. Thomas AP, Rozanski DJ, Renard DC, Rubin E. Effects of ethanol on the contractile function of the heart: a review. *Alcohol Clin Exp Res*. 1994;18(1):121–31.

46. Ren J, Wold LE. Mechanisms of alcoholic heart disease. *Adv. Cardiovasc. Dis*. 2008;2:497–506.

47. Movva R, Figueredo VM. Alcohol and the heart: to abstain or not to abstain? *Int J Cardiol*. 2013;164:267–276.

48. Richardson PJ, Patel VB, Preedy VR. Alcohol and the myocardium. *Novartis Found. Symp*. 1998;216:35–45.

**Марченко Д.Г., Черкас О.А., Хріпков І.С., Кобеза П.А., Морозова С.Б. Механізми формування скоротливого апарату кардіоміоцитів при нормальному розвитку та після дії етанолу.**

**РЕФЕРАТ.** Оглядова стаття присвячена аналізу наукових даних, що пов'язані з механізмом формування скоротливого апарату серця та впливом на нього такого тератогенного чинника, як етанол. Хронічна алкогольна інтоксикація викликає ураження майже усіх органів та систем організму, у тому числі впливаючи на серцево-судинну систему та викликаючи значні деструктивні порушення у складі її компонентів. Ведеться багато досліджень, пов'язаних з вивченням впливу етанолу на міокард. Хронічна алкогольна інтоксикація супроводжується розвитком алкогольної кардіоміопатії, що в свою чергу призводить до змін у складі серцевого м'яза. А саме, вживання алкоголю асоціюється з порушенням скоротливої функції міокарда та розвитком апоптозу кардіоміоцитів. З дією метаболіту алкоголю ацетальдегіду пов'язують порушення синтезу скоротливих білків, таких як актин та міозин, метаболізму ліпідів та функції мітохондрій, транспорту та зв'язування кальцію. Порушення ультраструктури органел після дії етанолу на кардіоміоцити, за даними багатьох авторів, характерне майже для всіх клітин міокарда. Кількість органел зменшувалась, відбувалося їх набряк, дезорганізація їхньої внутрішньої структури та частковий лізис. Найбільші дистрофічні зміни, що спостерігалися у паренхімі міокарда щурів, проявлялися у мозаїчній структурі міофібрил, порушення мембран Т-системи. Процес формування скоротливих компонентів міокарда та вплив на нього етанолу вивчається багатьма дослідниками, однак, деякі аспекти ще залишаються відкритими. Метою даної роботи було провести детальний аналіз літературних джерел, присвячених механізму розвитку скоротливого апарату серця, проаналізувати вплив етанолу на серце, в цілому, та на окремі його скоротливі компоненти.

**Ключові слова:** етанол, кардіоміоцити, міокард, міофібрили, мітохондрії, скоротливий апарат, Т-система.