SIR Publishers
CENTER FOR INTERNATIONAL SCIENTIFIC PUBLICATIONS
JOURNAL OF APPLIED MEDICAL SCIENCES
ISSN(Online): 2984-6730
Volume-9, Issue-05, Published |28-10-2026|

KARDIOMIOTSITLARNING ULTRATUZILMASI VA ULARNING GIPOKSIYA SHAROITIDAGI GISTO-FIZIOLOGIK O‘ZGARISHLARI

Bozorov Anvar
+998 50 177 50 52
anvarb040@gmail.com
O‘lmasov Quvonchbek
940184806
ulmasovquvonchbek2706@gmail.com
Toshkent davlat tibbiyot universiteti Termiz filiali
Pediatriya fakulteti 2-bosqich talabasi
Ilmiy rahbar: H.A Botirova
97-152-29-00
hayotxonbotirova8@gmail.com
Toshkent davlat tibbiyot universiteti Termiz filiali
Gistologiya, sitologiya va embriologiya kafedrasi assisenti

Annotatsiya

Maqolada yurak mushak hujayralari — kardiomiotsitlarning ultratuzilmaviy tashkil topishi, ularning energetik va ion-kalsiy gomeostazi bilan bog‘liq funksional xususiyatlari hamda gipoksiya va iskemiya sharoitida yuzaga keladigan gistologik, ultrastrukturaviy va fiziologik o‘zgarishlar tizimli tarzda yoritilgan. Kardiomiotsitning kontraktil apparati (sarkomer), mitoxondriyalar, sarkoplazmatik retikulum, ko‘ndalang naychalar (T-tubulalar), interkalyar disklar va yadro apparati ultrastrukturasi tahlil qilinadi. Gipoksiyaning molekulyar mexanizmlari (HIF-signal yo‘li, anaerob glikolizga o‘tish, Na^+/Ca^{2+} gomeostazining buzilishi, mitoxondrial o‘tkazuvchanlik porasi), qaytar va qaytmas shikastlanishning ultrastrukturaviy belgilari, nekroz va apoptoz, reperfuziya shikasti, miokardning «uyquchan» (hibernatsiya) va «gangib qolgan» (stunning) holatlari, shuningdek surunkali gipoksiyaga adaptiv javoblar ko‘rib chiqiladi. Maqola oliy va doktorlik darajasidagi tadqiqotlar uchun nazariy asos sifatida mo‘ljallangan.

Kalit so‘zlar: kardiomiotsit, ultratuzilma, sarkomer, mitoxondriya, T-tubula, interkalyar disk, gipoksiya, iskemiya, HIF-1α, reperfuziya shikasti, nekroz, apoptoz, preconditioning

ULTRASTRUCTURE OF CARDIOMYOCYTES AND THEIR HISTOPHYSIOLOGICAL CHANGES UNDER HYPOXIC CONDITIONS

Abstract

This article provides a systematic overview of the ultrastructural organization of cardiomyocytes (heart muscle cells), their functional characteristics related to energy and ion-calcium homeostasis, and the histological, ultrastructural, and physiological changes that occur under conditions of hypoxia and ischemia. The ultrastructure of the cardiomyocyte’s contractile apparatus (sarcomere), mitochondria,

sarcoplasmic reticulum, transverse tubules (T-tubules), intercalated discs, and nuclear apparatus is analyzed. The molecular mechanisms of hypoxia (the HIF signaling pathway, the shift to anaerobic glycolysis, the disruption of Na^+/Ca^{2+} homeostasis, and the mitochondrial permeability transition pore) are examined, along with the ultrastructural markers of reversible and irreversible injury, necrosis and apoptosis, reperfusion injury, the states of myocardial "hibernation" and "stunning," and adaptive responses to chronic hypoxia. This article is intended to serve as a theoretical foundation for advanced-level research (doctoral and post-doctoral studies).

Keywords: cardiomyocyte, ultrastructure, sarcomere, mitochondria, T-tubule, intercalated disc, hypoxia, ischemia, HIF-1α, reperfusion injury, necrosis, apoptosis, preconditioning.

УЛЬТРАСТРУКТУРА КАРДИОМИОЦИТОВ И ИХ ГИСТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ.

Аннотация

В статье систематически рассматривается ультраструктурная организация клеток сердечной мышцы — кардиомиоцитов, их функциональные свойства, связанные с энергетическим и ионно-кальциевым гомеостазом, а также гистологические, ультраструктурные и физиологические изменения, происходящие в условиях гипоксии и ишемии. Анализируется ультраструктура сократительного аппарата кардиомиоцита (саркомера), митохондрий, саркоплазматического ретикулума, поперечных канальцев (Т-трубочек), интеркалярных дисков и ядерного аппарата. В статье рассматриваются молекулярные механизмы гипоксии (сигнальный путь HIF, переход к анаэробному гликолизу, нарушение гомеостаза Na^+/Ca^{2+}, митохондриальная пористость), ультраструктурные признаки обратимого и необратимого повреждения, некроза и апоптоза, реперфузионного повреждения, «спящих» (гибернационных) и «оглушающих» (стуннинговых) состояний миокарда, а также адаптивные реакции на хроническую гипоксию. Статья предназначена в качестве теоретической основы для исследований на уровне магистратуры и докторантуры.

Ключевые слова: кардиомиоцит, ультраструктура, саркомер, митохондрии, Т-трубочка, интеркалярный диск, гипоксия, ишемия, HIF-1α, реперфузионное повреждение, некроз, апоптоз, прекондиционирование.

Kirish

Yurak — organizmning eng yuqori energiya sarfi bilan ishlaydigan a'zolaridan biri. Inson yuragi bir sutkada o‘rtacha 100 mingdan ortiq marta qisqaradi va shu vaqt ichida o‘z massasidan taxminan 15–20 baravar ko‘p adenozintrifosfat (ATF) sarflaydi (sutkada taxminan 6 kg ATF). Shu bilan birga kardiomiotsitlardagi ATF zaxirasi juda kichik bo‘lib, uni bir necha soniyalik qisqarishlarga yetkazadi, xolos. Shu sababli

miokard uzluksiz oksidlovchi fosforlanishga mutlaq bog‘liq: yurak to‘qimasi qondan kislorodni taxminan 70–80 % gacha ajratib oladi (boshqa ko‘pchilik to‘qimalarda bu ko‘rsatkich 25–40 %), shuning uchun kislorod yetkazib berish kamayganda unda kompensator zaxira deyarli qolmaydi.

Gipoksiya va iskemiya yurak-qon tomir kasalliklarining, jumladan miokard infarkti, surunkali yurak yetishmovchiligi, kardiomiopatiyalar va yuqori tog‘ sharoitidagi moslashuv buzilishlarining asosiy patogenetik bo'g'inidir. Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko‘ra, ishemik yurak kasalligi dunyoda o‘limning yetakchi sababi hisoblanadi. Shu bois kardiomiotsitlarning me'yoriy ultratuzilmasini va gipoksiya sharoitidagi dinamik o‘zgarishlarini chuqur bilish fundamental gistologiya va klinik morfologiya uchun ahamiyatlidir.

Maqsad: kardiomiotsitlarning ultratuzilmaviy xususiyatlarini va ularning gipoksiya sharoitidagi gisto-fiziologik o‘zgarishlarini zamonaviy ilmiy ma'lumotlar asosida tizimlashtirish.

Vazifalar: (1) kardiomiotsit ultratuzilmasining asosiy komponentlarini tavsiflash; (2) miokard energetikasi va kalsiy gomeostazining strukturaviy asoslarini ko‘rsatish; (3) gipoksiyaning molekulyar va hujayraviy mexanizmlarini tahlil qilish; (4) qaytar va qaytmas shikastlanishning morfologik mezonlarini aniqlash; (5) adaptiv va himoya mexanizmlarini baholash.

Material va usullar

Maqola xalqaro ma'lumotlar bazalari (PubMed, Scopus, Web of Science) hamda gistologiya bo‘yicha asosiy darsliklar va monografiyalar asosida tayyorlangan sharh xarakteriga ega. Morfologik ma'lumotlar uchun tahlil qilingan klassik usullar: yorug‘lik mikroskopiyasi (gematoksilin-eozin, Masson trixromi, fosfovolframat gematoksilin — PTAH, van Gizon), ultratuzilmani o‘rganishda transmission elektron mikroskopiya (TEM: glutaraldegid va osmiy tetroksidi bilan fiksatsiya, uranil atsetat va qo‘rg‘oshin sitrat bilan kontrastlash), immunogistokimyo (troponin T/I, HIF-1α, kaspaza-3, konneksin-43) va TUNEL usuli (apoptoz DNK fragmentatsiyasini aniqlash). Eksperimental modellar sifatida koronar arteriyani bog‘lash, izolyatsiyalangan yurakni perfuziya qilish (Langendorf) va gipobarik kamera modellari keltiriladi.

1. Kardiomiotsitlarning ultratuzilmasi

1.1. Umumiy morfologiya

Ishchi (qisqaruvchi) kardiomiotsitlar silindrsimon yoki shoxlangan shaklga ega, uzunligi taxminan 60–140 mkm, diametri 10–25 mkm. Hujayra markazida odatda bitta, yadroning oval shakldagi, och xromatinli yadrosi joylashadi; inson miokardida kardiomiotsitlarning taxminan 25 % ga yaqini ikki yadroli (binuklear) bo‘lishi ma'lum. Yadro atrofida, ayniqsa uning qutblarida, perinuklear zona (lipofussin donalari, Goldji kompleksi, glikogen, mitoxondriyalar) joylashadi. Lipofussin yoshga bog‘liq «yeyilish pigmenti» sifatida keksalarda to'planadi.

Kardiomiotsitlar kardiomiotsitlar bilan interkalyar disklar orqali bog‘lanib, funksional sinsitiyni hosil qiladi (anatomik jihatdan alohida hujayralar, funksional

jihatdan elektr sinsitiy). Hujayralar oralig‘ida zich kapillyar to‘r va endomiziy biriktiruvchi to‘qimasi joylashadi; kapillyar soni kardiomiotsit soniga yaqin (taxminan 1:1), diffuziya masofasi 1–2 mkm atrofida.

Ishchi kardiomiotsitlardan tashqari, yurakda o‘tkazuvchi tizim hujayralari (Purkinye hujayralari, sinus va atrioventrikulyar tugun hujayralari) hamda bo‘lmachalarning sekretor kardiomiotsitlari farqlanadi. Sekretor kardiomiotsitlarda yadro yaqinida natriyuretik peptid (ANP) donachalari uchraydi; ularda T-tubulalar kam rivojlangan.

1.2. Kontraktil apparat — sarkomer

Kardiomiotsit hajmining taxminan 50 % ini miofibrillalar tashkil etadi. Miofibrilla sarkomerlardan iborat bo‘lib, sarkomer — Z-chiziqlar orasidagi bo'lak (dam olish holatida 1,6–2,2 mkm). Sarkomerda quyidagi zonalar farqlanadi:

- **A-disk (anizotrop)** — miozinning yo'g'on filamentlari joylashgan zona, uzunligi ≈1,6 mkm;
- **I-disk (izotrop)** — faqat ingichka (aktin) filamentlar, Z-chiziq o‘rtasidan o‘tadi;
- **H-zona** — A-diskning markazida, faqat yo'g'on filamentlar; **M-chiziq** — miozin filamentlarini markazda ushlab turuvchi miomezin, M-protein bilan hosil bo‘ladi;
- **Z-chiziq (Z-disk)** — α-aktinin, CapZ va titin bilan aktin filamentlarini mahkamlaydi.

Ingichka filamentlar F-aktin, tropomiozin va troponin kompleksidan (TnC — Ca^{2+} ni bog‘laydi, TnI — ingibitor, TnT — tropomiozinga bog‘laydi) tashkil topgan. Yo'g'on filamentlar miozin og‘ir zanjirlari (β-MHC — inson qorinchalarida asosiy izoforma, α-MHC — bo‘lmachalarda), yengil zanjirlar va miozin bog‘lovchi oqsil C (MyBP-C) dan iborat. Titin — eng yirik ma'lum oqsil (taxminan 3–4 MDa), Z-chiziqdan M-chiziqqacha cho‘zilib, sarkomerning pasiv elastikligini ta'minlaydi va Starling qonuni (Frank–Starling mexanizmi) uchun muhimdir. Kardiotroponin T va I — miokard shikastlanishining klinik biomarkerlari bo‘lib, shikast hujayra membranasining o‘tkazuvchanligi oshganda qonga chiqadi.

1.3. Mitoxondriyalar

Mitoxondriyalar kardiomiotsit hajmining taxminan 30–35 % ini egallaydi, bu boshqa a'zolar hujayralariga nisbatan eng yuqori ko‘rsatkichlardan biridir. Uchta populyatsiya ajratiladi: (1) subsarkolemmal — plazmolemma ostida, ion transporti uchun energiya beradi; (2) interfibrillyar — miofibrillalar o‘rtasida qatorlarda joylashgan, qisqarishni energiya bilan ta'minlaydi; (3) perinuklear — yadro atrofida. Mitoxondriyalarning kristalari zich va ko‘p (lamellyar), ichki membranada nafas zanjiri kompleksleri (I–IV) va ATF-sintaza joylashgan. Mitoxondriyalar yagona dinamik tarmoq sifatida bo‘linish (Drp1, Fis1) va qo‘shilish (Mfn1/2, Opa1) jarayonlari orqali sifatini saqlaydi. Ko‘p miqdordagi mitoxondriyalar miokardning rangi va eozinofiliyasini belgilaydi.

1.4. Sarkoplazmatik retikulum va T-tubulalar

Sarkolemmaning ko‘ndalang naychasimon botiqlari (T-tubulalar) qorincha kardiomiotsitlarida Z-chiziqlar sathida joylashadi; diametri taxminan 200–300 nm. Ular harakat potensialini hujayra ichiga tezkor yetkazib, sinxron qisqarishni ta'minlaydi. Sarkoplazmatik retikulum (SR) kalsiy depo vazifasini bajaradi; uning terminal sisternalari T-tubula bilan birgalikda **diada** (skeletli mushakdagi triadadan farqli) hosil qiladi. Diadada L-tipdagi kalsiy kanallari (Cav1.2) va SR dagi rianodin retseptorlari (RyR2) juda yaqin joylashadi. Qisqarishda Ca^{2+} ning oz miqdori hujayra ichiga kirib, RyR2 orqali SR dan ko‘p miqdorda Ca^{2+} chiqarilishini qo‘zg‘atadi (kalsiy bilan induksiyalangan kalsiy chiqarilishi). Bo'shashishda Ca^{2+} asosan SERCA2a (SR Ca^{2+}-ATFaza, fosfolamban bilan boshqariladi) orqali SR ga qaytariladi, qolgan qismi Na^{+}/Ca^{2+} almashtirgich (NCX) orqali tashqariga chiqariladi (Eisner va boshq., 2017; Hong va Shaw, 2017).

1.5. Interkalyar disklar

Interkalyar disk — qo'shni kardiomiotsitlarni bog‘lovchi murakkab struktura, yorug‘lik mikroskopida ko‘ndalang, zinapoyasimon qo‘shimcha chiziq sifatida ko‘rinadi. Unda uch xil birikma farqlanadi: **fascia adherens** (aktin filamentlarini bog‘laydi, N-kadgerin va katenin), **desmosomalar** (oraliq filamentlar — desmin; desmoplakin, plakoglobin, desmogleyin-2; mexanik mustahkamlik uchun) va **neksuslar (gap junctions)** — konneksin-43 (Cx43) hosil qilgan kanallar orqali elektr impulsi va kichik molekulalarni hujayradan hujayraga o‘tkazadi. Cx43 ning relokalizatsiyasi (lateralizatsiya) va kamayishi iskemiyada aritmiya rivojlanishining muhim sababidir.

1.6. Sarkolemma va hujayra o‘zagi

Sarkolemma bazal membrana bilan o‘ralgan; unda kaveolalar, distrofin-glikoprotein kompleksi (kostamerlar orqali miofibrillalarni sarkolemma bilan bog‘laydi), Na^{+}/K^{+}-ATFaza va K_ATP kanallari joylashgan. Yadro oval shakldagi, 1–2 ta yadrochali, xromatini asosan eukromatin. Kardiomiotsitlar terminal differensiallashgan hujayralar bo‘lib, regeneratsiya qobiliyati juda past: C-14 usuli bilan olingan ma'lumotlarga ko‘ra, inson yuragida kardiomiotsitlarning yangilanishi 25 yoshda yiliga taxminan 1 %, 75 yoshda 0,45 % dan kam (Bergmann va boshq., 2009). Shu sababli hujayra nobud bo‘lishi ko‘pincha chandiq to‘qimasi bilan almashinadi.

2. Miokard energetikasi va kislorod bilan ta'minlanishi

O‘rtacha yuklamada kardiomiotsit ATF ning taxminan 90–95 % ini mitoxondrial oksidlovchi fosforlanish orqali, qolgan qismini glikoliz va GTF hosil bo‘lishi orqali oladi. Asosiy substrat — erkin yog‘ kislotalari (taxminan 60–70 %), qolganlari glyukoza, laktat, ketonlar. Kreatinfosfat (CrP) «energetik bufer» vazifasini bajaradi: mitoxondriyadagi ATF kreatinkinaza tizimi orqali miofibrillalarga yetkaziladi. Miyoglobin kislorod depo sifatida yurakning sust holatdagi kislorod ta'minotini qisman qoplaydi, biroq uning zaxirasi bir necha soniyaga yetadi.

Kislorod yetkazib berish bilan sarflash o‘rtasidagi nisbat buzilsa (koronar qon oqimi kamayishi — iskemiya, qon kislorod tarangligi pasayishi — gipoksemik gipoksiya,

anemiya, qon aylanishning buzilishi), kardiomiotsitda ATF/ADF nisbati keskin pasayadi. Bu holat dastlab qaytar, ammo vaqt o‘tishi bilan qaytmas bo'lishi mumkin.

3. Gipoksiyaning molekulyar va hujayraviy mexanizmlari

3.1. Gipoksiya bilan induksiyalanadigan omil (HIF) yo‘li

Normoksiyada HIF-1α subbirligi prolilgidroksilazalar (PHD1–3) tomonidan gidroksillanadi, von Hippel–Lindau (VHL) oqsili tomonidan taniladi va proteasomada parchalanadi (yarim yemirilish davri bir necha daqiqa). Gipoksiyada PHD faolligi kamayadi, HIF-1α barqarorlashadi, yadroga o‘tadi, HIF-1β (ARNT) bilan dimerlanib, gen promotorlaridagi gipoksiyaga javob beruvchi elementlarga (HRE) bog‘lanadi (Semenza, 2012). Natijada quyidagi genlar faollashadi:

- glyukoza tashuvchilari (GLUT1, GLUT4), glikolitik fermentlar va laktatdegidrogenaza A (LDHA);
- piruvatdegidrogenaza kinaza 1 (PDK1) — piruvatning mitoxondriyaga kirishini cheklaydi;
- VEGF va angiopoetinlar — angiogenez;
- eritropoetin (EPO);
- BNIP3 — mitofagiya va hujayra o‘limi bilan bog‘liq.

HIF-1 faollashuvi dastlab himoya xarakteriga ega (energetik sarfni kamaytirish, angiogenez), ammo uzoq davom etganda kardiomiotsit shikastlanishiga hissa qo‘shishi mumkin.

3.2. Anaerob glikolizga o‘tish va atsidoz

Kislorod tanqisligida nafas zanjiri to‘xtaydi, NADH to'planadi, piruvat laktatga aylanadi. Glikoliz orqali bir glyukoza molekulasidan atigi 2 ATF hosil bo‘ladi (oksidlovchi yo‘lda ≈30–32). Laktat va H^+ to'planishi hujayra ichi pH ni 7,1 dan ≈6,0–6,5 gacha pasaytiradi (atsidoz); bu glikolizning o‘zini ham ingibitsiyalaydi (fosfofruktokinaza) va troponin C ning Ca^{2+} ga sezgirligini kamaytiradi — mexanik funksiya ATF zaxirasi tugamasdan avval pasayadi (iskemiyadan bir necha soniya–daqiqada qisqaruvchanlik keskin kamayadi).

3.3. Ion gomeostazining buzilishi va kalsiy o‘ta yuklanishi

ATF kamayishi bilan Na^+/K^+-ATFaza va SERCA2a ishi susayadi. Hujayra ichida Na^+ ortadi; atsidozda Na^+/H^+ almashtirgich (NHE1) faollashishi bu jarayonni kuchaytiradi. Yuqori hujayra ichi Na^+ NCX ni teskari rejimga o‘tkazib, Ca^{2+} kirishiga olib keladi. Natijada sitozol Ca^{2+} oshadi (Ca^{2+}-overload), kalpainlar va fosfolipazalar faollashadi, sitoskelet va membrana fosfolipidlari yemiriladi, ATF tugagan sharoitda miozin–aktin «qattiq (rigor) ko'priklar» hosil qilib mushak qotib qoladi. Hujayra ichi K^+ ning yo‘qolishi, K_ATP kanallarining ochilishi harakat potensiali davomiyligini qisqartiradi va aritmiyaga moyillikni oshiradi.

3.4. Mitoxondrial o‘tkazuvchanlik porasi (mPTP), reaktiv kislorod turlari

Kalsiy yuklanishi, oksidlovchi stress va fosfat to‘planishi mitoxondrial o‘tkazuvchanlik o‘tish poraning (mPTP) ochilishiga olib keladi: ichki membrana potensiali yo‘qoladi, matriks shishadi, ATF sintezi to‘xtaydi, sitoxrom c va boshqa

proapoptotik omillar sitozolga chiqadi. Iskemiya davrida elektron tashish zanjirining qisman qaytarilgan holati reperfuziyada superoksid va boshqa reaktiv kislorod turlarining (ROS) keskin ishlab chiqarilishiga sabab bo‘ladi (Kalogeris va boshq., 2012). mPTP ning ochilishi qaytmas shikastlanishning markaziy bosqichi sifatida qaraladi (Hausenloy va Yellon, 2013).

4. Gipoksiya va iskemiyadagi ultrastrukturaviy o‘zgarishlar

Jennings va Reimer tadqiqotlari (it modelida koronar arteriya to‘silishi) iskemik shikastlanishning ketma-ketligini aniqlab bergan. Odam va hayvonlar uchun vaqt oralig‘i turlicha bo‘lsa-da, quyidagi umumiy qonuniyatlar qabul qilingan (Jennings va Reimer, 1991).

4.1. Qaytar shikastlanish (taxminan dastlabki 15–20 daqiqa)

Bu bosqichda TEM da quyidagilar aniqlanadi:

- glikogen donachalarining keskin kamayishi (glikogenoliz);
- mitoxondriyalarning yengil shishishi, matriksning yorishishi, kristalarning bo‘shashishi;
- yadro xromatinining chekka tomonga siljishi (margination);
- sarkolemmada pufakchalar (bleb) hosil bo‘lishi, hujayra ichi shishi;
- sarkomerlarning qisqarishi (kontrakturaga moyillik), miofibrillalarning relaksatsiyasi, I-diskning kengayishi.

Ushbu o‘zgarishlar reperfuziya (qon oqimi tiklanishi) bilan qisman yoki to‘liq qaytishi mumkin.

4.2. Qaytmas shikastlanish (taxminan 20–40 daqiqadan keyin)

Qaytmas shikastlanish belgilari:

- mitoxondriyalarning ifodalangan shishishi, kristalarning buzilishi va matriksda amorf zich (flokulyant) cho'kmalar paydo bo‘lishi (kalsiy fosfat bilan bog‘liq);
- sarkolemmaning uzilishi, plazmalemma defektlari;
- sarkoplazmatik retikulumning kengayishi va vakuolizatsiyasi;
- miofilamentlarning yo‘qolishi (miolizis), Z-chiziqlarning yo‘qolishi;
- yadro piknozi, karioreksis va kariolizis.

Bu bosqichdan keyin hujayra funksional jihatdan nobud bo‘lgan deb hisoblanadi, hatto qon oqimi tiklansa ham. Vaqt chegarasi turga, harorat, kollateral qon oqimi, yurak urishi va oldingi yuklama (preconditioning) ga bog‘liq.

4.3. Reperfuziya bilan bog‘liq shikast

Qon oqimi tiklanganda quyidagi hodisalar kuzatiladi: ROS portlashi, kalsiy ortiqcha kirishi, mPTP ning ochilishi, gipertoniyali (giperkontraktura) qisqarish, kontraktura chiziqlari bilan nekroz (**contraction band necrosis**), qon-miokard to‘sig‘ining buzilishi, mikrovaskulyar obstruksiya («no-reflow» hodisasi) va yallig‘lanish hujayralari infiltratsiyasi. Gistologik jihatdan reperfuziyalangan infarkt chekkasida eozinofil ko‘ndalang bo‘lak-bo‘lak zich bo‘laklar (kontraksion bandlar) va qon quyilishi (gemorragik infarkt) uchraydi.

5. Gistologik (yorug‘lik mikroskopik) o‘zgarishlar dinamikasi

Miokard infarktida morfologik o‘zgarishlar vaqt o‘tishi bilan quyidagicha rivojlanadi (umumiy patomorfologik adabiyotlarga ko‘ra):

Vaqt	Gistologik ko‘rinish
0–4 soat	Odatda yorug‘lik mikroskopida o‘zgarish yo‘q; elektron mikroskopiya va gistokimyo (TTX, glikogen) o‘zgarishlarni aniqlaydi; ba'zan tolalarning to'lqinsimon (wavy fibers) shakli
4–12 soat	Boshlang‘ich koagulyatsion nekroz, interstitsial shish, qon quyilish
12–24 soat	Kardiomiotsit sitoplazmasining giper-eozinofiliyasi, ko‘ndalang chiziqlanishning yo‘qolishi, yadro piknozi
1–3 sutka	Neytrofil infiltratsiyasi, yadrolar yo‘qolishi, koagulyatsion nekrozning to‘liq rivojlanishi
3–7 sutka	Makrofaglar infiltratsiyasi, nekrotik hujayralar fagotsitozi; zona chekkasida yumshash va yorilish xavfi
1–2 hafta	Granulyatsion to‘qima: yangi kapillyarlar, fibroblastlar
6–8 hafta va undan keyin	Kollagenli chandiq to‘qimasi, qolgan kardiomiotsitlarning kompensator gipertrofiyasi

Iyun ta'sirida va surunkali gipoksiyada qo‘shimcha morfologik belgilar: kardiomiotsitlar sitoplazmasida vakuolizatsiya (gidropik distrofiya, yog‘li distrofiya), miokardning interstitsial fibrozi, kapillyarlar zichligining o‘zgarishi, perivaskulyar fibroz. Yog'li distrofiyada osmiy bilan bo‘yalgan lipid tomchilari TEM da aniq ko‘rinadi.

6. Hujayra o‘limi shakllari: nekroz, apoptoz va boshqalar

Gipoksiyada kardiomiotsitlar nobud bo‘lishining bir necha shakli kuzatiladi:

1. **Nekroz** — ATF tugashi, ionli nomutanosiblik va membrana yorilishi bilan; hujayra shishadi, tarkibi tashqariga chiqib yallig‘lanishni qo‘zg‘atadi. Reperfuziyada kalsiy bilan bog‘liq **kontraksion band nekrozi** xarakterli.
2. **Apoptoz** — ATF qisman saqlangan sharoitda (infarkt chekkasida, surunkali yurak yetishmovchiligida): xromatin kondensatsiyasi, DNK fragmentatsiyasi (TUNEL), kaspaza-3, -9 faollashuvi, apoptotik tanachalar. Bax/Bcl-2 nisbati muhim ahamiyatga ega.
3. **Avtofagiya va mitofagiya** — dastlab himoya (shikastlangan organellalarni yo‘q qilish; BNIP3, FUNDC1, PINK1/Parkin), ortiqcha bo‘lganda hujayra o‘limiga olib boradi.

4. **Nekroptoz va ferroptoz** — RIPK1/RIPK3/MLKL va temir-bog‘liq lipid peroksidlanishi bilan bog‘liq tartibga solinadigan nekroz shakllari; reperfuziya shikasti patogenezidagi roli o‘rganilmoqda.

Iskemiyadan keyingi infarkt o‘lchami — nekroz va apoptozning birgalikdagi natijasi bo‘lib, o‘lim shakllarining nisbati iskemiya davomiyligiga va reperfuziyaga bog‘liq.

7. Qaytar funksional holatlar: stunning va gibernatsiya

Miokard stunning ("gangib qolish") — qisqa iskemiyadan (nekroz yuzaga kelmasdan) keyin qon oqimi tiklangan bo‘lsa-da, qisqaruvchanlikning soatlar–kunlar davomida pasayib qolishi. Sabablari: ROS, Ca^{2+} ning noodatiy boshqarilishi, kontraktil oqsillarning (troponin I, miozin yengil zanjiri) proteolizi va fosforlanishi buzilishi (Kloner va Jennings, 2001).

Gibernatsiya ("uyquchan miokard") — surunkali, bo‘lak-bo‘lak qon oqimi pasayishi sharoitida mexanik funksiyaning moslashuv sifatida kamayishi, bunda hujayra tirik qoladi. Morfologik belgilari: sarkomerlarning yo‘qolishi (miolizis), hujayra markaziy qismida glikogen to‘planishi, kichik, shakli o‘zgargan mitoxondriyalar, fetal oqsil izoformalarining qayta ifodalanishi (α-aktinin, titin, fetal tipdagi MHC), interstitsial fibroz. Revaskulyarizatsiyadan keyin funksiya tiklanadi, biroq morfologik o‘zgarishlar ancha uzoq saqlanishi mumkin.

8. Surunkali gipoksiyaga adaptatsiya

Baland tog‘ sharoitida yoki surunkali o‘pka kasalliklarida kardiomiotsitlar uzoq muddatli gipoksiyaga moslashadi. Asosiy adaptiv mexanizmlar:

- HIF-yo‘li orqali angiogenez va kapillyar zichligining oshishi, miyoglobin miqdorining o‘zgarishi;
- substrat metabolizmining yog‘ kislotalaridan glyukozaga siljishi (kislorod sarfi birligiga ATF samaradorligi yuqoriroq);
- mitoxondrial funksiya, nafas zanjiri kompleksi tarkibining qayta tuzilishi;
- o‘ng qorincha gipertrofiyasi (gipoksik o‘pka vazokonstriksiyasi va o‘pka gipertenziyasi tufayli), kardiomiotsitlar diametri va yadro hajmining ortishi.

Uzoq davom etganda adaptatsiya dekompensatsiyaga o‘tadi: fibroz, kapillyar-miotsit nomutanosibligi, mitoxondrial disfunksiya va hujayra o‘limi kuchayadi.

9. Himoya mexanizmlari: iskemik preconditioning

Murry va hammualliflar (1986) qisqa iskemiya–reperfuziya sikllari (4 × 5 daqiqa) keyingi uzoq iskemiyada infarkt o‘lchamini taxminan 75 % ga kamaytirishini ko‘rsatdilar. Bu hodisa **iskemik preconditioning** deb nomlanib, adenozin, bradikinin, opioidlar orqali G-oqsil bilan bog‘langan retseptorlar, proteinkinaza C, mitoxondrial K_ATP kanallari va RISK-yo‘li (PI3K–Akt, ERK1/2) ni faollashtiradi hamda mPTP ning ochilishini cheklaydi. Iskemik postconditioning (reperfuziya boshida qisqa sikllar) va masofaviy preconditioning (boshqa a'zoga qisqa iskemiya berish) ham o‘rganilgan; klinik samaradorligi qarama-qarshi natijalar bergan, shu bois bu soha faol tadqiqotlar maydonida qolmoqda.

Muhokama

Keltirilgan ma'lumotlar kardiomiotsit ultratuzilmasi va uning funksiyasi o‘rtasidagi tuzilma–funksiya bog‘liqligini ko‘rsatadi. Mitoxondriyalarning yuqori hajmiy ulushi (≈30–35 %) va miofibrillalarning zich joylashuvi yuqori energetik samaradorlik uchun xizmat qiladi, ammo aynan shu xususiyat miokardni kislorod tanqisligiga juda sezgir qiladi. Gipoksiyada energetik tanqislik, ionli nomutanosiblik va mitoxondrial shikastlanish ketma-ket «shikastlanish kaskadi»ni hosil qiladi. Qaytar shikastlanishdan qaytmasga o‘tish nuqtasi — mPTP ochilishi va sarkolemma yaxlitligining buzilishi — ultrastrukturaviy jihatdan mitoxondrial matriks zich cho'kmalari va membrana uzilishi bilan ifodalanadi.

Ilmiy-amaliy nuqtai nazardan quyidagilar muhim: (1) elektron mikroskopiya iskemiyaning dastlabki soatlarida yorug‘lik mikroskopiya sezmaydigan o‘zgarishlarni aniqlay oladi; (2) reperfuziya ham himoya, ham qo‘shimcha shikast manbai bo‘lishi mumkin; (3) hibernatsiya va stunning morfologik va funksional qaytar holatlar bo‘lib, revaskulyarizatsiya qarorida ahamiyatlidir; (4) HIF-yo‘li, mitofagiya, mPTP va nekroptoz yangi terapevtik nishonlar sifatida ko‘rib chiqilmoqda. Shu bilan birga, hayvon modellari (ayniqsa it va quyon) natijalarini odamga to‘g‘ridan-to‘g‘ri ko‘chirishda tur farqlari, yosh, yondosh kasalliklar va dori vositalari hisobga olinishi kerak.

Xulosa

1. Kardiomiotsit — yuqori darajada ixtisoslashgan, mitoxondriyaga boy, T-tubula/SR diadasi va interkalyar disklar orqali sinxron qisqaruvchi hujayra bo‘lib, uning ultratuzilmasi uzluksiz aerob energiya ishlab chiqarishga moslashgan.
2. Gipoksiyada HIF-signalizatsiyasi, anaerob glikolizga o‘tish, atsidoz, Na^+/Ca^{2+} gomeostazining buzilishi va mPTP ochilishi shikastlanishning asosiy mexanizmlaridir.
3. Ultrastrukturaviy jihatdan qaytar shikast glikogen yo‘qolishi, yengil mitoxondrial shish va xromatin marginatsiyasi bilan, qaytmas shikast esa mitoxondrial zich cho'kmalar, sarkolemma uzilishi va miolizis bilan tavsiflanadi.
4. Reperfuziya shikasti, stunning, hibernatsiya va surunkali gipoksik adaptatsiya yagona gipoksiya kontinuumining turli ko‘rinishlari bo‘lib, ularni farqlash klinik va eksperimental tadqiqotlarda muhim.
5. Iskemik preconditioning va uning mexanizmlari miokardni himoya qilishning istiqbolli yo‘nalishi hisoblanadi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S., et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*. 2009;324(5923):98–102.
2. Eisner D.A., Caldwell J.L., Kistamás K., Trafford A.W. Calcium and excitation-contraction coupling in the heart. *Circulation Research*. 2017;121(2):181–195.

3. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(1):92–100.
4. Hong T., Shaw R.M. Cardiac T-tubule microanatomy and function. *Physiological Reviews*. 2017;97(1):227–252.
5. Jennings R.B., Reimer K.A. The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annual Review of Medicine*. 1991;42:225–246.
6. Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M., Korthuis R.J. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *International Review of Cell and Molecular Biology*. 2012;298:229–317.
7. Kloner R.A., Jennings R.B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications. *Circulation*. 2001;104(24):2981–2989.
8. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124–1136.
9. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012;148(3):399–408.
10. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618–e651.