



УДК 616-092.18

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА МИОКАРДА В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF PARTICIPATION OF MYOCARDIAL EXTRACELLULAR MATRIX REMODELING OF THE HEART IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

**О.А. Осипова¹, К.Г. Плаксина¹, А.А. Комисов¹, О.А. Годлевская²
O.A. Osipova¹, K.G. Plaxina¹, A.A. Komisov¹, O.M. Godlevskaya²**

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

²Харьковская медицинская академия последипломного образования
Украина, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58

¹Belgorod National Research University
Russia, 308015, Belgorod, Pobeda St., 85
²Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education
Ukraine, 61176, Kharkov, Korchagintsev St., 58

E-mail: osipova@bsu.edu.ru

Ключевые слова: миокардиальный фиброз, хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование миокарда, постинфарктный фиброз, сердечные фибробласты, миофибробласты, экстрацеллюлярный матрикс, сывороточные маркеры обмена коллагена.

Key words: myocardial fibrosis, congestive heart failure, myocardial remodeling, myocardial fibrosis, cardiac fibroblasts, myofibroblasts, extracellular matrix, serum markers of collagen metabolism.

Аннотация. Данная статья представляет обзор литературы в котором обобщена информация о состоянии внеклеточного матрикса (ВМ) при сердечно-сосудистых заболеваниях, описан механизм синтеза и регуляции образования фиброзной ткани. Рассмотрено участие и роль различных групп регуляторов белков ВМ (коллагена I, III типов, фибронектина, галектина-3, матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов) в метаболических, морфофизиологических и биохимических процессах ремоделирования миокарда у пациентов хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца (ИБС).

Resume. This article is a literature review which summarizes information on the role of extracellular matrix (EM) in cardiovascular diseases, describes the mechanism of synthesis and regulation of the fibrous tissue formation. We studied the role of different groups of EM protein regulators (collagen I, III, fibronectin, galectin-3, matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors) in metabolic and morphological, physiological and biochemical processes of myocardial remodeling in patients with chronic heart failure against coronary heart disease (CHD).

Механизмы возникновения и формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) объединяют нарушение как систолической, так и диастолической функции сердца. Если ранее возникновение ХСН связывали в первую очередь с нарушением инотропных свойств миокарда, то в последние десятилетия пристальное внимание клиницистов и физиологов привлекает к себе нарушение диастолического расслабления и наполнения левого желудочка (ЛЖ) сердца. Результаты наблюдения Euro Heart Survey выполненного в 14 странах Европы, впервые продемонстрировали наличие значительного количества больных ХСН с сохранной систолической функцией сердца (ХСН-ССФ), при этом показатели фракции выброса (ФВ) определены >50% [Cleland JGF, et al. 2003]. По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА, выполненного среди больных, госпитализированных с клинически выраженной ХСН II–IV функционального класса, лишь 9% имели «классическую» сниженную фракцию выброса <40%, в то время как у 20% больных определена «промежуточная» ФВ от 40 до 60%, а у 71% - выявлена ФВ >60% [Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ... 2013]. В исследовании Owan T. E. и соавт. в 2006 г. был установлен факт непрерывного роста количества больных ХСН-ССФ ЛЖ в популяции жителей США. Фактически, представленные результаты позволили рассматривать проблему ХСН-ССФ как «неинфекционную эпидемию 21 века» [Owan T.E. et al. 2006].

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) в 59% случаев является причиной развития хронической сердечной недостаточности у взрослых. Несомненно, ИБС представляет один из ведущих факторов формирования и прогрессирования диастолических нарушений ЛЖ. Более чем у 90% пациентов с ИБС выявляется диастолическая дисфункция в разной степени выраженности [Преображенский Д.В. и др. 2001.], в основе которой могут лежать нарушения активной релаксации и



фибротические процессы в миокарде, возникающие вследствие прогрессирующего атеросклеротического кардиосклероза или перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Сердечная недостаточность, как исход многих сердечно-сосудистых заболеваний характеризуется морфологическими и функциональными расстройствами сердца в ответ на повреждающие перегрузки и нейроэндокринные влияния. При формировании ХСН ткань миокарда претерпевает существенную перестройку и основной мишенью тканевой реконструкции являются кардиомиоциты (КМЦ), стромальные элементы и внеклеточный матрикс (ВМ). [Baudino T.A. et al. 2006.]. Такая клеточная перестройка завершается изменениями структурной организации сердца, сопровождается преобразованием геометрии и архитектуры миокарда, увеличением содержания фиброзной ткани ВМ и способствует дальнейшей дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и прогрессированию ХСН.

Термин «ремоделирование сердца» был предложен N. Sharp в конце 70-х годов прошлого века для обозначения структурных и геометрических изменений после ОИМ. Затем он получил более широкое толкование. По определению M. Pfeffer, ремоделирование сердца – это структурно-геометрические изменения ЛЖ, включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции [Pfeffer M.A., 1985].

В современном понимании ремоделирование – это комплексная универсальная компенсаторно-приспособительная реакция, которая включает изменения биологии КМЦ, объема миоцитов и компонентов ВМ, геометрии и архитектоники полости ЛЖ, регулирующиеся механическими, нейрогуморальными и генетическими факторами [Малая Л.Т. и др. 2002, Коваленко В.Н. И др. 2006].

Следует отметить, что в физиологических условиях ремоделирование ЛЖ наблюдается и в здоровом сердце от рождения до состояния зрелости организма как приспособление в ответ на увеличение размеров и изменения кривизны сердца [Бокерия Л.А. и др. 2002]. При патологических состояниях, таких как повышение артериального давления, ОИМ, кардиомиопатия (КМП), клапанные пороки сердца и другие, развивается патологическое ремоделирование ЛЖ [Жаринов О.И. и др. 2000]. Доказано, что прогрессивное ремоделирование сердца напрямую связано с последующим ухудшением его функции и менее благоприятным клиническим прогнозом больных ХСН [Амосова Е.Н. И др. 2005].

Stefan Hein et al. [Stefan Hein et al. 2003] проследили путь развития дисфункции миокарда от компенсаторной гипертрофии к систолической сердечной недостаточности при перегрузке давлением при аортальном стенозе. Авторами установлено наличие гипертрофии и атрофии миоцитов со значительным повышением процента фиброза за счет высокого содержания трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), который находился в фибробластах и макрофагах. У всех больных отмечалось наличие повышенной массы миокарда ЛЖ и увеличение конечно-диастолического размера ЛЖ с уменьшением ФВ ЛЖ. Была выявлена отрицательная корреляционная связь как между процентом дегенерированных миоцитов и ФВ, так и между процентом фиброза и ФВ и конечно-диастолическим размером. Определено, что фиброз является ранним морфологическим признаком повреждения у пациентов с наличием перегрузки ЛЖ давлением, а также фактором, который способствует развитию диастолической и систолической дисфункции. Таким образом, компенсаторная гипертрофия ЛЖ трансформируется в сердечную недостаточность через развитие фиброза и дегенерацию миоцитов, что частично компенсируется их гипертрофией.

Адекватная оценка ремоделирования ЛЖ основывается на использовании современных методов визуализации – эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии, электронно-лучевой компьютерной томографии, которые позволяют установить характер ремоделирования сердца и определить его геометрию: коэффициент сферичности, относительную толщину стенки, конусность ЛЖ, миокардиальный стресс и ряд других показателей. Определение количественного изменения степени ремоделирования ЛЖ необходимо для выбора тактики лечения ХСН и объективной оценки его результатов [Holmes J.W. et al. 2005]. Однако, для возможного влияния на прогноз у больных ХСН, необходимо особое внимание уделить механизмам поражения как кардиомиоцитов, так и ВМ. Именно ВМ являющийся промежуточной средой, осуществляет функцию транспорта газов, ионов и метаболитов между цитоплазмой кардиомиоцитов и кровью, является не только основным элементом стромы с функцией опоры клеток, но и играет динамическую роль в метаболических процессах, влияющих на клеточную пролиферацию, дифференциацию, апоптоз, а также депонирует биологические активные факторы роста.

Деградация компонентов ВМ осуществляется матриксными металлопротеиназами (ММП), обладающими протелитической активностью [Tschöpe C. K., Schultheiss H. P. 2011.]. ММП секретируются в межклеточное пространство и функционируют в физиологических условиях. ММП активно участвуют в процессах ремоделирования ВМ, разрушая такие его компоненты, как коллаген, эластин, фибронектин, гликозаминогликаны, что позволило считать эти ферменты факторами ремоделирования. Экспрессия ММП регулируется условиями тканевой перестройки и их естественными тканевыми ингибиторами (ТИММП) и определяет интенсивность и характер фиброза сердца [Weber K. T. 1997].



Семейство ММП – это группа родственных по структуре цинк-зависимых эндопептидаз, участвующих в деградации базальной мембраны и ВМ. Эти белки экспрессируются во всех тканях и на всех стадиях онтогенеза [Собалева Г.М. и др. 2007]. Они секретируются в неактивной форме в межклеточное пространство, где активируются под действием других протеаз и функционируют в физиологических условиях тканевой перестройки. ММП как полифункциональные белки участвуют в механизмах ангиогенеза и апоптоза. ММП единственные протеолитические ферменты, способные денатурировать фибриллярные коллагены. Семейство ММП на сегодняшний день составляет 28 ферментов. Группы ММП включают коллагеназы (ММП-1,-ММП-8 и ММП-13), стромелизины (ММП-3 и -10), матрилизины (ММП-7 и -26), мембранный тип ММП (МТ-ММП, ММП-1 и ММП-8) и желатиназы (ММП-2 и ММП-9). Матриксные металлопротеиназы обладают некоторыми сходными свойствами: они имеют общие участки аминокислотной последовательности, синтезируются в виде неактивных проферментов и требуют цинк в качестве кофактора. Молекулы всех ММП имеют несколько доменов. N-терминальный сигнальный домен способствует экспорту белка через цитоплазматическую мембрану в межклеточное пространство. Расположенный рядом с сигнальным, пропептидный домен сохраняет ММП в латентной форме и отщепляется при протеолитической активации фермента.

Все ММП продуцируются с пропептидным доменом в неактивной форме и активируются в межклеточном пространстве. В отличие от других металлопротеиназ, каталитическая область желатиназ ММП-2 и ММП-9 имеет в своем составе три фибронектина, позволяющих им связываться с денатурированным коллагеном-желатином [Morgunova E. et al. 1999]. ММП-2 и ММП-9 относятся к одному подсемейству ферментов, которые обладают сходной субстратной специфичностью. Тем не менее, они выполняют разные функции. ММП-2 в отличие от ММП-9, стромелизинов и коллагеназ экспрессируется в основном в гладкомышечных (ГМК) и эндотелиальных клетках. ММП-9 вырабатывается клетками воспаления и экспрессируется в поврежденных артериях, благодаря чему фермент является маркером системного воспаления. Расположенный между пропептидом и каталитическим доменом цистеин сульфгидрил, способствует экспрессии неактивной формы ММП (проММП). Nagase полагает, что расщепление цистеина является общим механизмом активации всех ММП. Этот важный остаток цистеина и каталитический домен характерны для всех ММП [Nagase H. 1999].

Подвижный закрепляющий домен, соединившийся с каталитическим центром, отвечает за ассоциацию ММП со специфическими компонентами ВМ и клеточной мембраной. Гемопексиноподобный С-концевой домен имеющийся у всех ММП, за исключением матрилизина (ММП-7 и ММП-26), обеспечивает связывание этих протеиназ с ингибиторами и белками ВМ. Дополнительно к цитоплазматическому домену МТ-ММП содержат трансмембранный пептид, осуществляющий связь с плазматической мембраной, а также фуриновый домен, обеспечивающий внутриклеточную активацию. Субстратная специфичность семейства ММП в ВМ разнообразна. Наибольшей активностью в отношении коллагеновой молекулы обладает ММП-1. ММП-1 расщепляет коллагеновую молекулу на два фрагмента, которые подвергаются дальнейшему распаду при активном действии желатиназ - ММП-2 и ММП-9. Внеклеточными мишенями ММП-2 могут быть также такие матриксные белки, как ламинин, эластин, коллаген IV типа и фибронектин. Распад этих белков может привести к нарушению адгезии и коммуникации клеток. Кроме того, ММП-2 специфично взаимодействует с фрагментами коллагена I типа, а ММП-9 – с коллагеном IV типа и эластином. Стромелизины разрушают протеогликаны, фибронектин, ламинин и желатин. Мишенью ММП-12 является эластин [Chow A.K. et al. 2007].

ММП стимулируются провоспалительными цитокинами [Li Y.Y. et al. 1999]. Такие цитокины, как фактор некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкин-1 (IL-1) значительно влияют на экспрессию и активацию коллагеназ в человеческих фибробластах. Подобным образом IL-1 β стимулирует экспрессию и активность ММП-2 в сердечных капиллярных эндотелиоцитах [Mountain D.J. et al. 2007] и фибробластах [Siwik D.A. et al. 2007].

Активность ММП может регулироваться на уровнях генной транскрипции и непосредственно тканевыми ингибиторами (ТИММП). Большинство работ, касающихся ММП, посвящено изучению связи полиморфизма генов для ММП с наличием и тяжестью проявлений сердечно-сосудистых заболеваний [Lambdin N., et al. 2002]. Показано, что вариации промоторной части гена, контролирующего ММП-9, связаны с заболеваниями сердца [Pollanen P.J et al. 2001, Zhang B. et al. 1999]. Гены, координирующие активность ММП, находятся под влиянием основного фактора роста фибробластов на уровне транскрипции. Так, обработка фибробластов сердца человека основным фактором роста фибробластов способствовала повышению уровня мРНК коллагеназ и их секреции, а их обработка ТФР- β повышала уровни мРНК коллагена I и ТИММП, а также подавляла секрецию коллагеназ [Zhang B. et al. 1999]. С клинической точки зрения значение циркулирующих в кровотоке ММП и ТИММП у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями представляет особый интерес и касается выяснения роли изменения межклеточной среды в процессах развития и формирования ХСН. Также значимы исследования генетического аппарата клетки, регулирующего продукцию и распад белков ВМ. Актуальность этих вопросов возрастает в связи с современными представлениями



о медико-генетической диагностике наследственных болезней сердца. Эти механизмы могут приводить к сходным дезорганизационным проявлениям в ВМ и быть характерными для развития многих заболеваний сердца. Так, при дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) обнаружены мутации генов двух взаимосвязанных кардиомиоцитарных белков – дистрофина и десмина, а также матриксного белка мерозина, что может сопровождаться нарушением передачи усилия с актиновых нитей кардиомиоцита на матрикс и обратно. В 1999 году была доказана связь изолированной ДКМП с мутацией гена ламинина [Fatkin D. et al. 1999]. В отличие от ДКМП при гипертрофической КМП (ГКМП) были найдены мутации генов, кодирующих тяжелую и лёгкую цепь b-миозина [Marian A. et al. 1999], тропонина Т [Moolman J. et al. 1997], тропонина I [Burton D. et al. 2002], а-тропомиозина [Karibe A. et al. 2002.], актина и тайтина [Satoh M. et al. 1999].

Тканевые ингибиторы ММП являются естественными ингибиторами матриксных металлопротеиназ. Это семейство, состоящее из 4 ферментов, представляет собой небольшие белки (<23 кДа), которые ингибируют активность ММП, связываясь с ними в соотношениях 1:1 [Brew K. et al. 2000]. Все ТИММП состоят из большого N-концевого домена и маленького C-концевого домена. Для проявления ингибиторной активности ТИММП взаимодействуют с активным центром ММП, причем за это отвечает высоко устойчивая аминокислотная последовательность N-концевого домена ингибитора. ТИММП не специфичны для какой-либо определенной ММП, хотя ТИММП-2 показывает некоторую степень предпочтения для ММП-2, а ТИММП-1 для ММП-9 [Goldberg G.I. et al. 1992].

Как ММП, так и ТИММП экспрессируются во многих органах и тканях, в том числе все четыре были найдены в сердце. Экспрессия ТИММП-1 в миокарде вызывается различными стимулами, включая провоспалительные цитокины и ангиотензин I, в то время как индукция ТИММП-2 в сердце носит конститутивный характер [Chua C.C. et al. 1991]. ТИММП-3 к настоящему времени найден исключительно во ВМ сердца [Pavloff N. et al. 1992] и может считаться маркером его конечной дифференцировки. ТИММП-4 вместе с ММП-2 присутствует в сердце [Leco K.J. et al. 1997], в основном, во внутриклеточном пространстве тонких миофламентов саркомеров [Schulze C.J. et al. 2003]. Некоторые авторы [Cox M.J. et al. 2004] предполагают, что ТИММП-4 может играть существенную протективную роль против оксидативного стресса и, по мнению Gomez и соавт., он участвует в сохранении целостности ВМ [Gomez D.E. et al. 1997]. Все ТИММП обладают большим структурным сходством, для них характерны специфические биохимические особенности и физиологические функции.

Совместная локализация и экспрессия ММП и ТИММП в миокарде дает основание предполагать, что активность ММП регулируется их ингибиторами на уровне как гена, так и белков. Наличие комплекса ММП/ТИММП показывает, что активация этой системы в ВМ может быть вызвана факторами, либо снижающими фоновую активность ТИММП, либо повышающими активность ММП, а также факторами, действующими синергично, т.е. ингибирование активности ТИММП сочетается с одновременной активацией ММП [Гасанов А.Г., Бершова Т.В. 2009].

Содержание и характер коллагена в ВМ регулируется активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), а также оксидом азота, который в больших количествах продуцируется в очагах повреждения. Влияние иммунной системы на регуляцию обмена коллагена реализуется за счет паракринного действия провоспалительных цитокинов, в том числе и липокинов, что также может привести к изменению метаболизма ВМ, развитию фиброза и ремоделированию ЛЖ [Чернова С.И. 2013]. Гомеостаз ВМ является важным фактором для нормальной структуры и функции сердца. Если синтез коллагена регулируется разными факторами, то развитие фиброза зависит от баланса между ММП и их тканевыми ингибиторами. Для выяснения структурных механизмов ремоделирования сердца важное значение имеет количественный морфофизиологический анализ паренхиматозно-стромальных взаимоотношений [Catalucci D et al. 2008]. Поскольку между паренхимой и стромой существуют регулирующие взаимодействия, в которых кардиомиоциты играют ведущую роль, можно полагать, что апоптотическая гибель КМЦ способствует диффузной активации синтеза белка в фибробластах и новообразованию коллагена. Считается, что фиброобразование миокарда является одной из важнейших биологических детерминант фатального исхода при ремоделировании сердца в условиях застойной сердечной недостаточности.

Процессы формирования фиброзной ткани, происходящие при ХСН можно представить следующим образом. Реакцией на механический стресс и/или нейрогормональную активацию субпопуляции фибробластов является их трансформация в миофибробласты, что также сопровождается увеличением экспрессии α -актина ГМК и ростом секреторной активности. Миофибробласты перемещаются в область, окружающую поврежденную ткань, и вносят свой вклад, как в секрецию коллагена, так и уплотнение или перестройку формирующихся коллагеновых волокон. Во время сердечной недостаточности регуляция этих процессов нарушается, что приводит к дисбалансу синтеза и деградации компонентов внеклеточного матрикса [Mann D.L. 2010]. В последние годы появляется все больше данных, что тучные клетки, образованные в костном мозге, но мигрирующие и сохранившиеся в миокарде, также имеют большое значение для ремоделирования



ВМ. Миокардиальные тучные клетки локализуются около кровеносных сосудов и среди КМЦ, инициируя экскрецию профибротических цитокинов и факторов роста, что в свою очередь вызывает пролиферацию миофибробластов, перемещение и реконструкцию сердечного интерстиция благодаря увеличению секреции компонентов ВМ и коллагенообразованию [Mann D.L. 2010, Кравчун Н.А. 2013]. Миокардиальный фиброз характеризуется нарастанием количества коллагенов I, III, IV и VI типа, фибриноектина, ламинина и виметина, а также снижается отношение коллагена типа I к типу III. Фиброз сердечной ткани влечет за собой значительные последствия для функции сердца, потому что увеличение синтеза ВМ обеспечивает повышение механической жесткости миокарда и способствует возникновению диастолической дисфункции. Клинические исследования предполагают, что в больном сердце происходит увеличение потери перекрестных связей коллагена и взаимосвязи коллагеновой сети с отдельными КМЦ, что возможно, вызывает глубокие повреждения структуры и изменения функции ЛЖ. Прогрессивное увеличение фиброза в итоге приводит к гипертрофии ЛЖ и систолической дисфункции. Дальнейшая утрата перекрестно-связанного строения фибриллярного коллагена ассоциируется с прогрессирующей дилатацией ЛЖ вслед за повреждением миокарда.

Депонирование коллагена происходит реактивно вокруг интрамуральных коронарных артерий и артериол (периваскулярный фиброз) или в интерстициальном пространстве (интерстициальный фиброз) и не приводит к гибели КМЦ. Дополнительное скопление коллагена возможно вследствие микроскопического рубцевания (заместительный фиброз), как результат некроза кардиомиоцитов. Заместительный фиброз представляет собой адаптацию организма к снижению размеров паренхимы, тем самым выполняя важную задачу поддержания структурной целостности сердца. Доказано, что именно увеличение количества фиброзной ткани повышает жесткость миокарда, тем самым отрицательно влияет на укорочение миокарда для данной степени постнагрузки. Кроме того, повышение уровня коллагена нарушает электрофизиологические процессы в кардиомиоцитах [Агеев Ф.Т. и др. 2013]. Фиброз миокарда создает структурный субстрат для возникновения предсердных или желудочковых аритмий, разобщенности сокращений камер и/или сегментов миокарда - диссинхронии сердца и, таким образом, может стать причиной снижения инотропной функции миокарда ЛЖ и внезапной сердечной смерти [Осипова О.А. 2011].

В особенности значимым открытием, изменившим представление о механизмах развития ремоделирования миокарда при ХСН, было обнаружение участия активации коллагенолитических ферментов (матриксных металлопротеиназ). Установлено, что разрушение ВМ вызывает дилатацию и истончение стенки ЛЖ в следствие интрамуральной перегруппировки пучков кардиомиоцитов и/или отдельных клеток внутри стенки ЛЖ [Hsu C.P. et al. 2008], а также приводит к разобщенности сокращений камер и сегментов миокарда (диссинхронии) и снижению насосной функции сердца. Информации о влиянии ММП и ТИММП на морфологические процессы ремоделирования миокарда и увеличение содержания в миокарде коллагена и фиброзной ткани чрезвычайно мало, и она имеет противоречивый характер [Lovett D.H., Chu C., Wang G., 2014, Neragi-Miandoab S., 2014].

Особенно интересным маркером представляется продукт синтеза сердечных макрофагов галектин-3, прогностическая значимость которого при ХСН была установлена недавно [de Boer, Yu L, van Veldhuisen D.J. 2010]. Галектин-3 играет роль в иммунологическом ответе и воспалительных реакциях, ремоделировании сердца и фиброзе. По мере прогрессирования ХСН галектин-3 активирует макрофаги, перитциты, миофибробласты и фибробласты, которые усиливают клеточную пролиферацию и стимулируют секрецию проколлагена I. Молекулы проколлагена I, «сшиваясь» между собой, образуют зрелый коллаген. Галектин-3 на сегодняшний день активно исследуется в качестве нового независимого биомаркера при диагностике острой сердечной недостаточности и прогнозе хронической сердечной недостаточности [Березин И.И. 2013].

Заключение

Всё вышеизложенное позволяет говорить о принципиально новом понимании роли ВМ и системы его химических регуляторов в развитии патологических процессов в сердце. Значимость биорегуляторов физиологической деятельности сердца отражает организацию поливариантной системы химической регуляции внеклеточного матрикса, которые обеспечивают механические свойства миокарда. Однако конкретные этапные звенья патохимических и патоморфологических процессов, происходящих в ВМ, и степень участия системы их регуляции при заболеваниях сердца представляются далеко не определенными. А вопросы о механизмах участия ВМ и внутриклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных с ХСН на фоне фибрилляции предсердий, симптоматической артериальной гипертензии, легочной гипертензии и возвратной стенокардии после перенесенной реваскуляризации весьма ограничены. Очень мало известно о причинах и механизмах изменения геометрии сердца с участием ВМ на ранних стадиях сердечной недостаточности с ССФ миокарда левого желудочка сердца. Отсутствуют данные о количественном морфофизиологическом анализе паренхиматозно-стромальных взаимодействий и системы его химико-физических регуляторов в развитии патологического ишемического ремоделирования



миокарда, а также путей управления ремоделированием и интенсивностью фиброза миокарда при ХСН. Дальнейшее изучение взаимосвязанных звеньев химической регуляции состояния ВМ позволит определить новые “мишени” фармакологического воздействия и современную стратегию лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Список литературы References

- Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОГ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 81 (7). 4–64.
- Nacional'nye rekomendacii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniju HSN (chetvertyj peresmotr). Serdechnaja nedostatochnost'. 2013; 81 (7). 4–64 (in Russian).
- Преображенский Д.В. и др. 2001. Застойная сердечная недостаточность с нормальной систолической функцией левого желудочка. Кардиология. 1. 85–91.
- Preobrazhenskij D.V. i dr. 2001. Zastojnaja serdechnaja nedostatochnost' s normal'noj sistolicheskoj funkciej levogo zheludochka. Kardiologija. 1. 85–91 (in Russian).
- Чернова С.И. 2013. Клиническое и патогенетическое значение провоспалительных цитокинов и антител к коллагену при хронической сердечной недостаточности: автореф. дис. ... д-ра мед. Наук :14.01.05 С. И. Чернова ; Волгоград. гос. мед. ун-т. – Волгоград. 39.
- Chernova S.I. 2013. Klinicheskoe i patogeneticheskoe znachenie provospalitel'nyh citokinov i antitel k kollagenu pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti: avtoref. dis. ... d-ra med. Nauk :14.01.05 S. I. Chernova ; Volgograd. gos. med. un-t. – Volgograd. 39 (in Russian).
- Кравчун Н.А. 2006. Содержание в сыворотке крови ингибитора активатора плазминогена-1 у больных сахарным диабетом 2 типа. Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. 13(738) : 39–42.
- Kravchun N.A. 2006. Soderzhanie v syvorotke krovi ingibitora aktivatora plazminogena-1 u bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa. Vestnik Har'kovskogo nacional'nogo universiteta imeni V.N. Karazina. 13(738) : 39–42 (in Russian).
- Агеев Ф.Т. и др. 2013. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида и фуросемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. Журнал Сердечная Недостаточность. 14(2). 55–62.
- Ageev F.T. i dr. 2013. Sravnitel'naja jeffektivnost' i bezopasnost' dlitel'nogo primeneniya torasemida i furosemida u bol'nyh s kompensirovannoj serdechnoj nedostatochnost'ju. Vlijanie na markery fibroza miokarda. Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost'. 14(2). 55–62 (in Russian).
- Осипова О.А. и др. 2015. Картирование элементного состава ткани миокарда при хроническом констриктивном перикардите. Международный журнал экспериментального образования №6. 124
- Osipova O.A. i dr. 2015. Kartirovanie jelementnogo sostava tkani miokarda pri hronicheskom konstriktivnom perikardite. Mezhdunarodnyj zhurnal jeksperimental'nogo obrazovanija № 6. 124 (in Russian).
- Осипова О.А. 2011. Диссинхрония сердца при хронической сердечной недостаточности и хирургические методы ее лечения. Научные ведомости Белгородского государственного университета. 22(117) : 146– 153.
- Osipova O.A. 2011. Dissinhronija serdca pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti i hirurgicheskie metody ee lechenija. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. 22(117) : 146– 153 (in Russian).
- Березин И.И. 2013. Патогенетическое и прогностическое значение галектина-3 при хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 И. И. Березин; Самарский гос. мед. ун-т. – Самара., – 28 с.
- Berezin I.I. 2013. Patogeneticheskoe i prognosticheskoe znachenie galektina-3 pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti ishemiceskoy jetiologii : avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.01.05 I. I. Berezin; Samarskij gos. med. un-t. – Samara., – 28 s (in Russian).
- Малая Л.Т., Горб Ю.Г. 2002. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы. – Х.: Торсинг– 768 с
- Malaja L.T., Gorb Ju.G. 2002. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost': dostizhenija, problemy, perspektivy. – H.: Torsing– 768 s (in Russian).
- Бокерия Л.А. и др. 2002. Эхокардиографическая оценка ремоделирования левого желудочка у больных с постинфарктными аневризмами. Кардиология. Т.42.- № 11.- 64-65.
- Bokerija L.A. i dr. 2002. Jehokardiograficheskaja ocenka remodelirovanija levogo zheludochka u bol'nyh s postinfarktными anevrizmami. Kardiologija. T.42.- № 11.- 64-65 (in Russian).
- Жаринов О.И. и др. 2000. Состояние правого желудочка и взаимодействие между желудочками у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. - Том 40. - № 11. - 45-49.
- Zharinov O.I. i dr. 2000. Sostojanie pravogo zheludochka i vzaimodejstvie mezhdju zheludochkami u bol'nyh s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju. Kardiologija.. - Tom 40. - № 11. - 45-49 (in Russian).
- Амосова Е.Н., Шпак Я.В. 2005. Диастолическая и систолическая сердечная недостаточность: попытка сравнительного анализа клинических характеристик, ремоделирования левых отделов сердца и качества лечения. Укр. терапевт. журн. - - № 4. - 4-8.
- Amosova E.N., Shpak Ja.V. 2005. Diastolicheskaja i sistolicheskaja serdechnaja nedostatochnost': popytka sravnitel'nogo analiza klinicheskikh harakteristik, remodelirovanija levyh otdelov serdca i kachestva lechenija. Ukr. terapevt. zhurn. - - № 4. - 4-8 (in Russian).
- Коваленко В.Н. и др. 2006. Формирование митральной регургитации у больных после острого инфаркта миокарда. Український ревматологічний журнал № 1.- 53-56.
- Kovalenko V.N. i dr. 2006. Formirovanie mitral'noj regurgitacii u bol'nyh posle ostrogo infarkta miokarda. Ukraïns'kij revmatologichnij zhurnal № 1.- 53-56 (in Russian).



Белая Н.В. 2006. Механизмы ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии. *Международный медицинский журнал* №2.- 15-18.

Belaja N.V. 2006. Mehanizmy remodelirovaniya miokarda pri arterial'noj gipertenzii. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal* № 2.- 15-18 (in Russian).

Драпкина О.М., Емельянов А.В. Предсердный фиброз—морфологическая основа фибрилляции предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; 9 (4): 417-419.

Drapkina O.M., Emel'janov A.V. Predserdnyj fibroz—morfologicheskaja osnovafibrilljatsii predserdij Racional'naja farmakoterapija v kardiologii 2013; 9 (4): 417-419 (in Russian).

Драпкина О.М., Палаткина Л.О. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.*- 2014. - № 3 (10): 317-321.

Drapkina O.M., Palatkina L.O. Novye akcenty v izuchenii patogeneza hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti s sohranenoj frakciej vybrosa: fokus na markery vospaleniya. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii.*- 2014. - № 3 (10): 317-321 (in Russian).

Драпкина О.М. РААС и фиброз, Гепатокардиальные связи. *Русский Медицинский Журнал.* 2011 ; 19(14):1-6.

Drapkina O.M. RAAS i fibroz, Gepatokardial'nye svyazi. *Russkij Medicinskij Zhurnal.* 2011 ; 19(14):1-6 (in Russian).

Драпкина О.М. и др. 2014. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *терапевтический архив.* -т. 86, №9: 116-123.

Drapkina O.M. i dr. 2014. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniju nealkogol'noj zhirovoj bolezni pečeni. *terapevticheskij arhiv.* -t. 86, № 9: 116-123 (in Russian).

Соболева Г.М., Сухих Г.Т. (2007) Акушерство и гинекология, №1, 5-8.

Soboleva G.M., Suhih G.T. (2007) Akusherstvo i ginekologija, № 1, 5-8 (in Russian).

Осипова О.А., Нагибина А.И. 2013. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. Т12. №4 С. 1087-1091.

Osipova O.A., Nagibina A.I. 2013. Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. Т12. № 4 С. 1087-1091 (in Russian).

Mann D.L. 2010. Heart Failure. A Companion to Braunwald's Heart Disease. Eng. : Saunders / Elsevier. – 928p.

Hsu C.P. et al. 2008. Extracellular matrix remodeling attenuated after experimental postinfarct left ventricular aneurysm repair. *Ann Thorac Surg.*; 86 (4) : 1243– 1249.

De Boer et al. 2010. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 7(1) : 1– 8.

Cleland JGF, et al. 2003. The Euro Heart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *European heart journal.* 24(5) : 442–463.

Owan T.E. et al. 2006. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 355 : 251–259.

Baudino T.A. et al. 2006. Cardiac fibroblasts: friend or foe? *American J. of Physiology—Heart and Circulatory Physiology.* 291(3) : 1015–1026.

The cardiac fibroblast: therapeutic target in myocardial remodeling and failure. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology.* 45: 657–687.

Holmes J.W. et al. 2005. Structure and mechanics of healing myocardial infarcts. *Annual review of biomedical engineering.* 7 : 223–253.

Tschöpe C. K., Schultheiss H. P. 2011. Mesenchymal stromal cells: a promising cell source for the treatment of inflammatory cardiomyopathy. *Curr Pharm Des.*; 17 (30) 3295–3307.

Weber K. T. 1997. Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. *Circulation.* 96 : 4065–4082.

Pfeffer M.A. et al. 1985. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation.* - N 2- Vol. 72.- P.406-12.

Morgunova E. et al., 1999 . *Science*, 284, 1667–1670.

Nagase H. 1999 *J. Biol. Chem.*, 378, 151-160.

Осипова О.А. et al. 2014. Choice of antihypertensive therapy in hypertensive patients with critical coronary artery stenosis. *Scientific result. Series: Medicine and pharmacy.* Т. 1. №1. С. 12-19.

Chow A.K. et al. 2007. Acute actions and novel targets of matrix metalloproteinases in the heart and vasculature. *Br. J. Pharmacol.*, 152, 189–205.

Li Y.Y. et al. 1999. Proinflammatory cytokines regulate tissue inhibitors of metalloproteinases and disintegrin metalloproteinase in cardiac cells. *Cardiovasc. Res.*, 42, 162-172.

Mountain D.J. et al. 2007. Interleukin-1beta increases expression and activity of matrix metalloproteinase-2 in cardiac microvascular endothelial cells: role of PKCalpha/beta1 and MAPKs. *Am. J. Cell. Physiol.*, 292, 867-875.

Lamblin N. et al. 2002 Polymorphisms in the promoter regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 40, 43-48.

Pollanen P.J. et al. 2001. Coronary artery complicated lesion area is related to functional polymorphism of matrix metalloproteinase 9 gene: an autopsy study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 21, 1446-1450.

Zhang B. et al. 1999. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation*, 99, 1788-1794.

Fatkin D. et al. 1999. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N. Engl. J. Med.*, 341, 1715-1724.

Marian A., Roberts R. 2001. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 33, 655-670

Moolman J. et al. 1997. Sudden death due to troponin T mutations. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 29, 549-555.



Burton D., Abdularazzak H., Knott A. (2002) Two mutations in troponin I that cause hypertrophic cardiomyopathy have contrasting effects on cardiac muscle contractility. *Biochem. J.*, 362, 443-451.

Karibe A., Tobacman L., Strand J. (2002) Hypertrophic cardiomyopathy caused by a novel alpha-tropomyosin mutation (V95A) is associated with mild cardiac phenotype, abnormal calcium binding to troponin, abnormal myosin cycling, and poor prognosis. *Circulation*, 103, 65-71.

Satoh M. et al. 1999. Structural analysis of the titin gene in hypertrophic cardiomyopathy: identification of a novel disease gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 262, 411-417.

Brew K. et al. 2000. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1477, 267-283

Goldberg G.I. et al. 1992. Interaction of 92-kDa type IV collagenase with the tissue inhibitor of metalloproteinases prevents dimerization, complex formation with interstitial collagenase, and activation of the proenzyme with stromelysin. *J. Biol. Chem.*, 267, 4583-4591.

Chua C.C. et al. 1991. Effect of growth factors on collagen metabolism in cultured human heart fibroblasts. *Connect. Tissue Res.*, 26, 271-281.

Pavloff N. et al. 1992. A new inhibitor of metalloproteinases from chicken: ChIMP-3. A third member of the TIMP family. *J. Biol. Chem.*, 267, 17321-17326

Leco K.J. et al. 1997. Murine tissue inhibitor of metalloproteinases-4 (Timp-4): cDNA isolation and expression in adult mouse tissues. *FEBS Lett.*, 401, 213-217.

Schulze C.J. et al. 2003. Imbalance between tissue inhibitor of metalloproteinase-4 and matrix metalloproteinases during acute myocardial [correction of myocardial] ischemia-reperfusion injury. *Circulation.*, 107, 2487-2492.

Cox M.J. et al. 2004. Attenuation of oxidative stress and remodeling by cardiac inhibitor of metalloproteinase protein transfer. *Circulation*, 109, 2123-2128.

Gomez D.E. et al. 1997. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur. J. Cell. Biol.*, 74, 111-122.