

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МИОЦИТОВ ПРЕДСЕРДИЙ И ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА

М. Р. Сапин¹, В. Н. Николенко¹, В. Е. Милюков^{1, 2}, Е. Н. Долгов², А. Р. Рахимов¹

¹ГБОУ ВПО “Первый Московский государственный медицинский университет

им. И. М. Сеченова” Минздрава России, г. Москва, Россия

²Государственный институт усовершенствования врачей
Министерства обороны РФ, г. Москва, Россия

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, в значительной степени определяя уровень летальности. Несмотря на значительные результаты, достигнутые фундаментальной и клинической кардиологией, до сих пор в клиническую практику не внедрены клеточные и молекулярные предикторы повреждения миокарда и прогнозирования исхода ИБС. Детальное изучение морфофункциональных особенностей изменений кардиомиоцитов в динамике развития заболеваний способно улучшить понимание различных патологических процессов, связанных с миокардом и сердцем в целом, выявить патогенетическую роль преобразований предсердий, определить этапы развития клинически выраженной сердечной недостаточности и декомпенсации сердечной деятельности, служащей одной из причин смертности, выявить основу возникновения жизнеугрожающих аритмий и тромбоэмболических осложнений. Следовательно, данные исследования могут создать теоретическую основу для профилактики кардиальной патологии при терапевтических и хирургических заболеваниях, обосновать терапию кардиальных осложнений.

Ключевые слова: кардиомиоцит, ремоделирование миокарда, ишемическая болезнь сердца.

© M. R. Sapin, V. N. Nikolenko, V. Ye. Milyukov, Ye. N. Dolgov, A. R. Rakhimov, 2012

Morphological and Functional Organization of Myocytes of Atria and Ventricles of the Heart

Ischemic heart disease (IHD) is among one of the most widespread diseases of the cardiovascular system. The IHD has a high lethality rate. Despite the considerable results achieved by the fundamental and clinical cardiology, the cellular and molecular predictors of myocardial damage and prognosis of the IHD have not been introduced into clinical practice. A detailed study of the morphological and functional peculiarities of changes of cardiac myocytes in the course of the disease development may serve to a better understanding of various pathological processes related to myocardium and the heart, it may also detect pathogenetic transformations of atria, define the stages of the clinically apparent heart failure and decompensation of cardiac performance, which is one of the causes of high death rate. Moreover, such study may define the origins of life-threatening arrhythmia and thromboembolic complications. Therefore, this research may create a theoretical basis for the prevention of cardiac pathologies in the course of therapeutic and surgical diseases and may substantiate a treatment of cardiac complications.

Keywords: cardiac muscle cell, remodeling of myocardium, ischemic heart disease.

Цельное представление о каком-либо органе может быть создано только на основе совокупности знаний о его структуре и функции. Сердце представляет собой исключительное единство составляющих элементов, каждый из которых вносит совокупный вклад в формирование его функций и свойств. Во время эмбрионального развития сердца закладывается и, в дальнейшем, совершенствуется “принцип структурности, то есть расположения действия силы в пространстве, приурочение динамики к структуре” [16]. Формирование и поддержание этого принципа невозможно без учета свойств и особенностей морфофункциональной организации сердечных миоцитов каждого из отделов сердца – предсердий и желудочков. Установлено, что еще в процессе эмбриогенеза происходит закладка и дальнейшее независимое формирование двух различных

кардиальных клеточных клонов – кардиомиоцитов предсердий (КМЦП) и кардиомиоцитов желудочков (КМЦЖ) с абсолютно разными свойствами и функциями [13]. Несомненно, что в развитии и прогрессировании разнообразных заболеваний сердца основная роль принадлежит изменениям функции левого желудочка, имеющего наиболее мощный мышечный слой, и, соответственно, способного выдерживать большие гемодинамические нагрузки. Роли предсердий на сегодняшний день уделяют значительно меньше внимания, однако именно патология предсердий, в частности – их дилатация, определяет развитие клинически выраженной сердечной недостаточности и декомпенсации сердечной деятельности, служащей одной из главных причин смертности во всех регионах мира, а также лежит в основе возникновения жизнеугрожающих аритмий и тромбоэмболи-

ческих осложнений [10, 21]. Знание отличительных особенностей ультраструктурной организации КМЦП и КМЦЖ, а также факторов, влияющих на процессы дифференцировки и развития кардиомиоцитов, помогает понять механизм формирования той или иной патологии сердца как при первичном его поражении заболеванием, так и патологии при кардиальных осложнениях заболеваний других органов, наметить пути по их предупреждению и коррекции.

Различия между КМЦП и КМЦЖ, формирующиеся еще на этапах эмбрионального развития, обусловлены влиянием разнообразных эндо- и экзогенных факторов. Основные этапы эмбрионального развития сердца во многом стали понятны благодаря изучению свойств эмбриональной стволовой клетки (ЭСК), впервые выделенной в 1980-х годах. М. Weiss и W. Kang [46] наблюдали образование нескольких типов дифференцированных предшественников кардиомиоцитов, соответствующих структурам миокарда предсердий и желудочков, при спонтанной дифференцировке ЭСК в эмбрионидных тельцах. Данный факт послужил предпосылкой к применению в клинической практике ЭСК, предварительно дифференцированных *in vitro* в предшественники кардиомиоцитов (КМЦ). Именно понимание этих процессов дало мощный импульс к развитию принципиально нового уровня медицинских знаний, позволило понять сложнейшие процессы эмбрионального развития не только сердца, но и всего организма. Однако многие деонтологические аспекты не позволяют широко реализовать применение ЭСК и изучить их свойства в исследованиях с участием людей, поэтому основные сведения в этой области получены при проведении экспериментов на животных.

Сердце человека закладывается в виде бессосудистого образования приблизительно на 20-й день эмбрионального развития [3, 7]. Эмбриональное развитие сердца имеет несколько этапов – это детерминация клона сердечных клеток, инициация экспрессии кардиоспецифических генов, эпителизация кардиоформирующей мезодермы, продукция структурных белков, формирование миофибрилл и организация их сокращения. Каждый из этих этапов контролируется определенными генами, которые прояв-

ляют сначала мышечно-специфическую, затем кардиальную или скелетную, позднее камероспецифическую экспрессию. В процессе подразделения кардиогенного клона на атриальную (предсердную) и вентрикулярную (желудочковую) области имеет место практически полная разобщенность миокарда предсердий и желудочков, за исключением проводящей системы сердца [36, 37]. Наличие дифференциации на преатриальные и превентрикулярные клеточные клоны определяет различия в будущей структурно-функциональной организации предсердий и желудочков. Каждый из этих отделов сердца имеет три оболочки: внутреннюю – эндокард, среднюю, или мышечную, – миокард, и наружную, или серозную, – эпикард.

КМЦЖ отличаются от КМЦП размерами, формой, интенсивностью пролиферации, реактивностью на повышенную гемодинамическую нагрузку, особенностью ультраструктурной организации. КМЦП чаще всего имеют отростчатую форму. Они меньше по размерам, чем КМЦЖ: их средний диаметр составляет 5–6 мкм, а у КМЦЖ – 10–12 мкм. Т-система (поперечная система) – участок сарколеммы, отвечающий за передачу импульса волны возбуждения в миокарде, в клетках предсердий развит слабее, чем в кардиомиоцитах желудочков [2]. Благодаря особенностям ультраструктурной организации атриальные и вентрикулярные КМЦ по-разному отвечают на изменения гемодинамической нагрузки. Атриальные КМЦ практически не способны к гипертрофии в отличие от вентрикулярных кардиомиоцитов, для которых гипертрофия служит компенсаторной реакцией на превышение порога гемодинамических воздействий. Белковая масса КМЦП значительно меньше таковой КМЦЖ. Последние в наибольшей степени усиливают синтез макромолекул, миофибриллогенез, образование дополнительных митохондрий и других клеточных органелл, итогом чего является их гипертрофия. Так, в условиях экспериментальной гипертонии белковая масса КМЦП через 26 недель от начала эксперимента увеличивается примерно на 45%, в то время как белковая масса КМЦЖ увеличивается в 2 раза [17].

Можно предположить, что особенности ультраструктурной организации КМЦП и КМЦЖ определяют и отличии-

тельные свойства миокардиальных волокон соответствующих отделов сердца. Как известно, каждое миокардиальное волокно содержит множество пересекающихся и соединенных между собой нитей (миофибрилл), которые проходят на всем его протяжении и состоят из периодически повторяющихся структур – саркомеров. В цитоплазме кардиомиоцитов между миофибриллами имеются одно центрально расположенное ядро, многочисленные митохондрии и внутриклеточные системы мембран. Каждый саркомер, представляющий структурную и функциональную единицу сокращения, построен из миофиламентов двух типов. Более толстые филаменты состоят, главным образом, из белка миозина, а тонкие – из молекул актина, тропомиозина и тропонина [30]. Миозин – основной белок мышечных волокон, который при расщеплении АТФ высвобождает энергию, используемую при мышечном сокращении. В структуре миозина толстых филаментов можно выделить молекулы тяжелых цепей миозина 1 и 2 (ТЦМ-1, ТЦМ-2) и молекулы легких цепей миозина 1 и 2 (ЛЦМ-1, ЛЦМ-2). В настоящее время в КМЦП и КМЦЖ выделено несколько изоформ молекул миозина, как легких цепей, так и тяжелых. Эти изоформы определяют основные различия контрактильной функции КМЦП и КМЦЖ [14].

Известно, что в миоцитах желудочков экспрессируется мышечная креатинкиназа – фермент, участвующий в образовании креатинфосфата, который обеспечивает механическую и сократительную функцию кардиомиоцитов, что и определяет в дальнейшем формирование мощного мышечного слоя левого желудочка, стойкого к растяжению и с большими компенсаторными возможностями в форме гипертрофии, не характерной для КМЦП. Установлено, что вентрикулярная ЛМЦ-2 выполняет уникальную функцию по поддержанию сократительных свойств кардиомиоцитов. Кроме того, известно, что в правом желудочке значительно слабее, чем в левом, экспрессируется ген десмина – вещества, определяющего прочность миокарда сердечных камер, препятствующего их дилатации во время гемодинамических нагрузок. В предсердиях экспрессия этого гена не нарушена, в связи с чем они имеют меньшие компенсаторные возможности по сравнению с желудочками в ответ на пе-

регрузку объемом крови и ее давлением. Поэтому ответной реакцией предсердий служит их дилатация, а не гипертрофия, характерная для миокарда желудочков. Кроме того, атриальные и вентрикулярные КМЦ различаются по электрофизиологическим характеристикам [43].

Таким образом, формирование предсердий и желудочков в эмбриогенезе происходит по двум независимым путям под контролем кардиоспецифических генов, факторов внешней и внутренней среды. КМЦЖ отличаются не только своей ультраструктурной организацией, но и электрофизиологическими особенностями и функциями. Компенсаторной реакцией на повышение гемодинамической нагрузки для предсердий служит дилатация, а для желудочков – гипертрофия. Именно появление дилатации предсердий ведет к усугублению течения многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, развитию клинических проявлений недостаточности кровообращения, появлению аритмий, снижению качества и продолжительности жизни пациентов.

Утрата части функционирующего миокарда вследствие инфаркта, повторяющихся ишемий либо воспалительного процесса, а также хроническая перегрузка сердца сопровождаются комплексом структурных изменений сердца, называемых “ремоделированием” [6, 26, 39, 40]. Такие изменения часто предшествуют клиническому проявлению сердечной недостаточности, могут самостоятельно усугублять систолическую и диастолическую дисфункцию желудочков и отрицательно влиять на качество жизни больных [41].

С одной стороны, ремоделирование представляет собой процесс комплексного нарушения структуры и функции сердца, являющийся следствием перегрузки или утраты части жизнеспособного миокарда [18]. С другой стороны, в ответ на воздействие патологического агента в сердце активизируется совокупность эволюционно закрепленных реакций, направленных на скорейшую адаптацию поврежденного органа к новым условиям жизнедеятельности. Таким образом, ремоделирование рассматривается как процесс адаптации миокарда, направленный на поддержание его сократительной функции за счет расширения камер сердца и гипертрофии [15, 11].

Процесс ремоделирования миокарда может быть в первую очередь представлен

прогрессирующим увеличением его массы, дилатацией полостей, что отражается на изменении геометрических параметров камер сердца [4, 19, 27, 38]. Будучи первоначально компенсаторным, процесс прогрессирующей гипертрофии и дилатации камер сердца определяет развитие негативных последствий, приводящих к декомпенсации функций органа. Сердце вступает в фазу прогрессирующего кардиосклероза и изнашивания внутриклеточных структур, которая влечет за собой гибель клеток [35]. Прогрессирующая гипертрофия и дилатация сердца сопровождается дальнейшим нарушением систолической и диастолической функции желудочков, увеличением потребности миокарда в кислороде, изменением субэндокардиального кровотока, а также нарушением биоэнергетики миокарда [9, 18].

Таким образом, термин “ремоделирование миокарда” включает в себя всю совокупность изменений его структуры и функции, возникающих вследствие одного или нескольких патогенных агентов, а также отражает компенсаторные изменения, возникающие в ответ на интенсификацию работы сердца [1, 38].

В настоящее время определено большое количество патологических процессов и состояний, ответственных за развитие ремоделирования миокарда. Наиболее значимыми из них являются инфаркт миокарда, перегрузка давлением (аортальный стеноз, гипертензия) и объемом крови (клапанная регургитация), воспалительные заболевания сердечной мышцы (миокардиты) и дилатационные кардиомиопатии различного генеза. Хотя этиология этих заболеваний различна, все они индуцируют активацию универсальных механизмов, лежащих в основе процесса ремоделирования миокарда. На определенном этапе развития заболевания ремоделирование переводит на второй план важность этиологического фактора и определяет качество жизни и прогноз болезни [22].

Таким образом, на сегодняшний день универсальное определение феномена ремоделирования миокарда отсутствует. Существующая дефиниция констатирует лишь клинико-анатомический аспект проблемы. Назревшая необходимость рассмотрения патофизиологических основ изменения структуры и функции – ремоделирования миокарда, стано-

вится ведущей проблемой современной кардиологии [30, 42].

Существенная роль в процессе ремоделирования сердца отводится кардиомиоцитам. При различных патологических процессах и состояниях, характеризующихся повышенным напряжением сердечной стенки, скорость восстановления миокарда в ответ на механическое повреждение существенно повышается [23, 24]. Применение морфометрического анализа позволило выявить возможные источники образования новых кардиомиоцитов. Они могут возникать как результат дифференцировки клеток-предшественниц, сохраняющихся в миокарде на протяжении постнатального развития. Способность кардиомиоцитов повторно вступать в клеточный цикл обнаруживается как при физиологических, так и при патологических состояниях, представленных острой и хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза [25, 34]. Было замечено, что митотический индекс кардиомиоцитов на фоне инфаркта миокарда повышается с 11×10^6 до 520×10^6 , определяя образование новой мышечной ткани. Однако пролиферация кардиомиоцитов осуществляется в пределах жизнеспособного миокарда, не затрагивая область желудочковой стенки, где кардиомиоциты замещены соединительнотканым рубцом, что обуславливает ограниченность компенсаторной реакции и возможность дальнейшего прогрессирования процесса постинфарктного ремоделирования.

В результате инфаркта миокарда количество “рабочих” кардиомиоцитов существенно уменьшается. Необходимость поддержания ударного объема сердца на фоне потери части сократительного миокарда определяет запуск внутренней компенсаторной программы, направленной на адаптацию функционирующих кардиомиоцитов к повышенной нагрузке путем гипертрофии [26].

Повышение нагрузки приводит к активации в кардиомиоцитах ассоциированных с гипертрофией генов. В большинстве случаев имеет место повышение экспрессии эмбриональных генов, генов фетальных сократительных белков и генов натрийуретических пептидов [5]. Натрийуретические пептиды могут выступать в роли маркеров гипертрофии миокарда и прогрессирующей сердечной

недостаточности [33]. Расположение миофибрилл определяет тип гипертрофии и дальнейший процесс ремоделирования миокарда. Группировка саркомеров обуславливает развитие концентрической гипертрофии, характеризующейся преимущественным увеличением массы кардиомиоцитов по сравнению с их длиной [31].

Сердечные фибробласты представляют собой особый тип клеток, ответственных за поддержание постоянства структуры интерстиция. Основными компонентами интерстициальной ткани являются фибробласты, кровеносные и лимфатические сосуды, адренергические нервные окончания и экстрацеллюлярный матрикс [45]. Миокардиальный экстрацеллюлярный матрикс образован фибриллярной коллагеновой сетью, базальной мембраной, протеогликанами и глюкозаминогликанами, содержит большое количество биоактивных молекул. В ответ на ишемию миокарда происходит активация фибробластов, следствием чего является увеличение синтеза коллагена. Диспропорциональное повышение синтеза и ингибирования деградации белков экстрацеллюлярного матрикса могут стать причиной последующего фиброза – диспропорциональной аккумуляции фибриллярного коллагена. На месте погибших кардиомиоцитов, например, при инфаркте миокарда, развивается репаративный (заместительный) фиброз [12].

Развивающийся фиброз оказывает негативное воздействие на состояние миокарда, способствуя процессу ремоделирования. Накопление коллагена обуславливает повышение жесткости желудочковой стенки, что приводит к нарушению ее сократимости и расслабления [29, 45]. Фиброз может нарушать электрическое взаимодействие между кардиомиоцитами, содействуя развитию аритмий [26]. Прогрессирующее накопление соединительной ткани приводит к снижению капиллярной плотности и повышает дистанцию, необходимую для диффузии кислорода, что может определять развитие последующей ишемии кардиомиоцитов [41].

Коллаген разрушается ферментами, относящимися к группе матриксных металлопротеиназ, способных расщеплять большое количество белков экстрацеллюлярного матрикса. Активность матриксных металлопротеиназ контролируется на

транскрипционном уровне, а также путем активации и ингибирования такими белками, как тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ. Сердечные фибробласты продуцируют белки экстрацеллюлярного матрикса и матриксные металлопротеиназы, осуществляя, таким образом, центральную роль в поддержании структуры интерстиция.

Баланс между синтезом матриксных белков и их деградацией играет существенную роль в поддержании целостности миокарда. Нарушение баланса способствует развитию миокардиального ремоделирования [28, 32]. Прогрессивная активация матриксных металлопротеиназ на фоне ишемии содействует ухудшению функции левого желудочка и, как следствие, развитию сердечной недостаточности [44].

Ключевым механизмом ремоделирования миокарда является апоптоз и гибель кардиомиоцитов. При этом значение некроза и апоптоза клеток сердечной мышцы для процесса ремоделирования миокарда различны. Некроз кардиомиоцитов приводит к возникновению воспалительной реакции, пролиферации сосудистых клеток, макрофагальной инфильтрации, активации фибробластов и, в конечном итоге, к формированию рубца. Заключительным этапом апоптоза кардиомиоцитов является образование апоптотических тел, которые поглощаются соседними клетками без активации воспалительной реакции.

Финальным событием развития ремоделирования миокарда является хроническая сердечная недостаточность, характеризующаяся ослаблением систолической или диастолической функции миокарда и обуславливающая высокий процент летальности. Одним из ключевых механизмов в развитии сердечной недостаточности является снижение количества работающих кардиомиоцитов, что имеет особое значение в патогенезе постинфарктного ремоделирования миокарда.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, в значительной степени определяющая уровень летальности. Так, в России среди мужчин в возрасте 35–64 лет количество смертей от ИБС составляет 56.6% общего числа смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, у женщин тако

го же возраста этот показатель составляет 40.4% [8]. Несмотря на значительные результаты, достигнутые фундаментальной и клинической кардиологией, до сих пор в клиническую практику не внедрены клеточные и молекулярные предикторы повреждения миокарда и прогнозирования исхода ИБС [20]. В условиях кислородного “голодания” в сердце запускается каскад патологических реакций и процессов, кульминационным проявлением которых является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). ХСН является важной медико-социальной проблемой, относящейся к приоритетам национальных систем здравоохранения.

Таким образом, можно считать очевидным, что детальное изучение морфофункциональных особенностей изменений кардиомиоцитов в динамике развития заболеваний способно улучшить понимание различных патологических процессов, связанных с миокардом и сердцем в целом, выявить патогенетическую роль преобразований предсердий, определить этапы развития клинически выраженной сердечной недостаточности и декомпенсации сердечной деятельности, служащей одной из причин смертности, выявить основу возникновения жизнеугрожающих аритмий и тромбоэмболических осложнений. Следовательно, данные исследования могут создать теоретическую основу патогенетически обоснованной профилактики кардиальной патологии при терапевтических и хирургических заболеваниях, обосновать терапию кардиальных осложнений.

Список литературы

1. Алеви А.Л., Зуфаров М.М., Тулеганова Д.К. Обратимые дисфункции жизнеспособного миокарда у больных ИБС // Клинич. мед. 2002. Т. 80. № 8. С. 18–22.
2. Бехтерева Н.П. Руководство по физиологии. Л.: Наука. 1980. 289 с.
3. Бокерия Л.А., Бершвили И.И. Хирургическая анатомия венечных артерий. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2003. 355 с.
4. Борзова Н.В., Горбаченков А.А. Регресс гипертрофии и улучшение реабилитационной функции левого желудочка у больных с артериальной гипертензией под влиянием антигипертензивной терапии // Кардиология. 2008. № 6. С. 44–50.
5. Бугримов В.А., Савина Н.М., Ваннова О.С., Сидоренко Б.А. Мозговой натрийуретический гормон как маркер и фактор прогноза при хронической сердечной не-

- достаточностью // Кардиология. 2006. № 1. С. 51–57.
6. Бузиашвили Ю.И., Ключников И.В., Мелконян А.М. и др. Ишемическое ремоделирование левого желудочка (определение, патогенез, диагностика, медикаментозная и хирургическая коррекция) // Кардиология. 2002. № 10. С. 88–94.
7. Ван-Прааг Р. Анатомия нормального сердца и сегментарный подход в диагностике // Морфология и морфометрия сердца в норме и при врожденных пороках. М.; 1990. С. 7–31.
8. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром. Предупреждение обострений ишемической болезни сердца. Статины и антибиотики // Кардиология. 1997. № 11. С. 4–17.
9. Иванов А.П., Горностаева Т.С., Эльгардт И.А. Феномен ишемического прекодиционирования и миокардиальный резерв у больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. 2006. № 5. С. 17–20.
10. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Пропедевтика заболеваний сердечно-сосудистой системы. М.; 2003. 382 с.
11. Крыжановский Н.П., Алевин А.Л., Голоскокова В.Ю., Малжитов Х.Х. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение // Кардиология. 1999. № 1. С. 54–58.
12. Литвицкий П.Ф. Патогенные и адаптивные изменения в сердце при его регионарной ишемии и последующее возобновление регионарного кровотока // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2002. № 2. С. 2–12.
13. Мглинец В.А. Генетический контроль ранних этапов развития сердца у позвоночных // Генетика. 1998; 34 (8). С. 1029–1039.
14. Мглинец В.А. Специфическая для предсердий и желудочков сердца экспрессия генов // Генетика. 1999. № 56. С. 695–726.
15. Никифоров В.С., Никитин А.Э., Тыренко В.В., Свистов А.С. Ишемическая дисфункция миокарда. М.: АПК и ППРО, 2006. 102 с.
16. Павлов И.П. Полн. собр. соч. 2-е изд. М.; Л.; 1951; Т. 3. кн. 2. С. 161.
17. Селиванова Г.В., Власова Т.Д. и др. Изменения цитохимических и морфометрических характеристик миоцитов правых отделов сердца крысы при адреналрегенераторной гипертензии // Цитология. 1995. Т. 37 (5/6). С. 28–32.
18. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения // Кардиология. 1997. № 5. С. 63–70.
19. Филатова Н.П., Савина Л.В., Мальшева Н.В., Метелица В.И. Гипертрофия левого желудочка у больных с артериальной ги-

- пертензией: клинические особенности и прогностическое значение // Кардиол. 1993. № 6. С. 34–38.
20. Чазов Е.И., ред. Болезни сердца и сосудов в 4 томах. М.: Медицина, 1992. Т. 2. С. 5–136.
 21. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. 2001. 38 (4).
 22. *Ama Szegezdi, MacDonald D.C.* Bcl-2 family on guard at the ER // Am. J. Physiol. 2009. Vol. 296. P. 941–953.
 23. *Anversa P., Kajstura J.* Ventricular myocytes are not terminally differentiated in the adult mammalian heart // Circ. Res. 1998. Vol. 83. P. 1–14.
 24. *Anversa P., Olivetti G.* Cellular basis of physiological and pathological myocardial growth // The cardiovascular System: The Heart. NY: Oxford Univ. Press. 2002. Vol.75. P. 144.
 25. *Beltrami A.P., Urbanek K. et al.* Evidence that human cardiac myocytes divide after infarction // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344. P. 1750–1757.
 26. *Bernard Swynghedauw.* Molecular Mechanisms of Myocardial Remodeling // Physiological Reviews. 1999. Vol. 79. № 1. P. 197.
 27. *Dale Brown R., Kelly Amblers, Darren Mitchell M., Carlin S. Long.* The cardiac fibroblast: therapeutic target in myocardial remodeling and failure // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2005. Vol. 25. P. 657–687.
 28. *D'Armiento T.J.* Matrix metalloproteinase disruption of the extracellular matrix and cardiac dysfunction // Trends Cardiovasc. med. 2002. Vol. 12. P. 97–101.
 29. *Dravassa S., Gonzales A., Lopez B. et al.* Biochemical markers of myocardial remodeling in hypertensive heart disease // Cardiovascular Research. 2009. Vol. 81. P. 509–518.
 30. *Emerson C.P. Bernstein S.J.* Molecular genetics of myosin // Annu. Rev. Biochem. 1987. Vol. 56. P. 695–726.
 31. *Franklin H.E., Kenneth R.C.* Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure // The New Engl. J. of Med. 1999. Vol. 341. P. 1276–1283.
 32. *G. Li. Y., Li Y., Feng Q. et al.* Calpain activation contributes to hyperglycaemia-induced apoptosis in cardiomyocytes // Cardiovascular Research. 2008. Vol. 84. P. 100–110.
 33. *Jortani S.A., Sumanth D., Roland V.Jr.* Strategies for developing biomarkers of heart failure // Clinical Chemistry. 2004. Vol. 50. № 2. P. 256–278.
 34. *Kajstura J., Leri A., Firato N., Ni Lorento C., Beltrami C. A., Anversa P.* Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1998. Vol. 95. P. 8801–8805.
 35. *Katz A.* The cardiomyopathy of overload: an unnatural growth response // Eng. Heart J. 1995. Vol. 16. P. 100–109.
 36. *Knaapen M.W.M., Vrolijk B.C.M., Wening A.C.G.* The growth of the myocardial volumes of the individual cardiac segments the rat embryo // Anat. Rec. 1995;243:P.93–100.
 37. *Knaapen M.W.M., Vrolijk B.C.M., Wening A.C.G.* Nuclear and cellular size of myocytes in different segments of the developing rat heart // Anat. Rec. 1996; 244: P. 118–125.
 38. *Mitchell G.F., Lamas G.A., Vaughan D.E., Pfeffer M.A.* Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infection: a quantitative analysis of contractile segment length and ventricular shape // J. Am. Coll. Cardiol. 1992. Vol.19. P. 1136–1144.
 39. *Pfeffer M.A., Braunwald E.* Ventricular remodeling after myocardial infection: experimental observation and clinical implications // Circulation. 1990. Vol. 284. P. 1161–1172.
 40. *Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al.,* on behalf of the SAVE Investigators. The effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction follow in myocardial infarction: results of the Survival and Ventri. Enlargement (SAVE trial) //N.Engl.J. of Med.1992.Vol.327. P.667–677.
 41. *Sabbah H.N., Sharov V.G., Lesch M., Goldstein S.* Progression of heart failure: a role for interstitial fibrosis // Mol. Cell. Biochem. 1995. Vol. 147. P. 29–34.
 42. *Sdorn G.W.* Apoptotic and non-apoptotic programmed cardiomyocytes death in ventricular remodeling // Cardiovascular Research. 2009. Vol. 81. P. 465–473.
 43. *SeidmanChr.E.* Science за 28.02.2003 по материалам Cardiosite.ru.
 44. *Spinale F.G.* Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart // Circ. Res. 2002. Vol. 90. P. 520–530.
 45. *Weber K.* Cardiac interstitium // Heart Failure. NY.: Churchill Livingstone. 1997. P. 459.
 46. *Weiss M.J., Kang W.* Influence of P-glycoprotein modulators on cardiac uptake, metabolism and effects of iradubicin // Pharm. Res. (N.Y.). 2001; 18: 1535–1541.

Информация об авторах

Сапин Михаил Романович – д.м.н., профессор, акад. РАМН, зав. кафедрой анатомии человека ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И. М. Сеченова” Минздравсоцразвития России. 103904, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 10.

Николенко Владимир Николаевич – д.м.н., профессор, проректор по научной и инновационной деятельности ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И. М. Сеченова” Минздравсоцразвития России.

Милюков Владимир Ефимович – д.м.н., профессор, профессор кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И. М. Сеченова” Минздравсоцразвития России; профессор кафедры военно-полевой хирургии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ.

Долгов Евгений Николаевич – начальник “ФГУ 1586 ВКГ МО РФ”.

Рахимов Амридин Равшанович; ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И. М. Сеченова” Минздравсоцразвития России. E-mail: erik-rakhimov@yandex.ru

Поступила в редакцию 8.02.2012 г.