

УДК 616-002.18:612.176

ПРОЛИФЕРАЦИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ КАК ЗАБЫТЫЙ МЕХАНИЗМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Разумов В.В., Бондарев О.И., Задорожная М.П.

*ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей»
Минздрава России, Новокузнецк, e-mail: razumov2@rambler.ru*

В статье обсуждается методологическая проблема неполноты представлений по патоморфологическим механизмам феномена ремоделирования сердца, из которых исключена пролиферация кардиомиоцитов, и приводятся данные литературы о пролиферативном потенциале кардиомиоцитов у человека. Трудность изучения процесса пролиферации кардиомиоцитов в клинических условиях в сочетании с методической доступностью изучения обмена внеклеточного матрикса в сердце приводят к гипертрофированным представлениям о решающей роли структурных изменений внеклеточного матрикса в развитии ремоделирования сердца, побуждающих к всестороннему изучению кардиогенеза в условиях патологии. В собственном наблюдении эхокардиографически обследованы 23 субъекта контрольной группы и 51 пациент с гипертонической болезнью. В контрольной группе частота случаев непропорциональной высокой массы миокарда левого желудочка составила 52,0%. У всех больных гипертонической болезнью определены сывороточные концентрации ангиотензина II, эндотелина-1, матриксной металлопротеиназы-3, основного фактора роста фибробластов-2, сосудистого эндотелиального фактора роста и трансформирующего фактора роста- β , считающихся регуляторами метаболизма внеклеточного матрикса. По данным дискриминантного анализа, у больных гипертонической болезнью предикторностью развития дезадаптивных интегральных показателей ремоделирования сердца – индекса сферификации миокарда левого желудочка и высоких значений миокардиального стресса – обладали не показатели низкомолекулярных регуляторных пептидов, причастных к метаболизму внеклеточного матрикса, а индексированные значения массы миокарда левого желудочка и показатели её диспропорциональности.

Ключевые слова: ремоделирование сердца, пролиферация кардиомиоцитов, внеклеточный матрикс, масса миокарда левого желудочка

THE PROLIFERATION OF CARDIAL MYOCYTES AS A FORGOTTEN MECHANISM OF CARDIAC REMODELING (ANALYSIS AND OWN OBSERVATIONS)

Rasumov V.V., Bondarev O.I., Zadorozhnaya M.P.

*Novokuznetsk State Institute of Physicians Advanced Training of the Russian Federation,
Novokuznetsk, e-mail: razumov2@rambler.ru*

In article the methodological problem of incompleteness of representations on pathomorphological mechanisms of a phenomenon of remodeling of heart from which proliferation of cardiac myocytes is excluded is discussed, and these literatures on the proliferative potential of cardiac myocytes at the person are given. Difficulty of studying of process of proliferation of cardiac myocytes in clinical conditions in combination with methodical availability of study remodeling of the extracellular matrix lead to exaggerated view of the crucial role of remodeling of the extracellular matrix in the development of cardiac remodeling, prompting a comprehensive study cardiogenesis in pathological conditions. 51 patients with arterial hypertension without heart failure and 23 subjects without arterial high blood pressure assessed by echocardiographical study. In 52,0% of subjects without arterial hypertension has been found unproportionally high mass of myocardial of the left ventricle. Serum concentration matrix metalloproteinase-3, angiotensin II, endothelin-1, vascular endothelial growth factor, transforming growth factor- β , fibroblast growth factor-2 by remodeling effectors an metabolism of myocardial collagen matrix was assessed in 51 patients of an arterial hypertension. At a discriminant analysis they nor had association with neither myocardial stress increase or ventricular spherification. In contrast left ventricular hypertrophy and unproportionally high mass of myocardial of the left ventricle or left ventricular hypertrophy turned to have positive correlation with ventricular spherification & myocardial stress increase.

Keywords: remodeling of heart, proliferation of cardiac myocytes, extracellular matrix, left ventricular masse

Общеизвестные представления о гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) как независимом факторе риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий девальвируются постоянными изменениями в сторону уменьшения значений её критериев – с исходных значений в 134 и 125 г/м² для мужчин и женщин соответственно до 125 и 110 г/м² в последующем к 115 и 95 г/м² соответственно в настоящее время. Одновременно произошли

изменения значений относительной толщины задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки и толщины миокарда в целом с 0,45 до 0,42.

Нестабильность критериев оценки массаметрических характеристик миокарда свидетельствует о ненадёжности официальных их критериев с точки зрения понятий «норма/патология», что требует коррекции выводов прежних публикаций относительно ГМЛЖ, затрудняет выбор групп сравне-

ния при научных исследованиях и адекватную оценку типов ремоделирования сердца у обследуемых, а также определение стадий ГБ. Не случайно в последнее время в проявления ремоделирования сердца включено понятие непропорционально высокой массы миокарда ЛЖ (НВММЛЖ) [11, 19, 20, 25], введенное в медицину ещё в начале 90-х годов минувшего столетия [34–36]. Однако введение новой характеристик морфологической реструктуризации миокарда прояснению дела не способствовало.

Нельзя согласиться с представлениями о том, что НВММЛЖ свидетельствует об «... увеличении массы миокарда ЛЖ в бóльшей степени, чем требует гемодинамическая нагрузка повышенным артериальным давлением» [11], поскольку массаметрических исследований сердца у больных до заболевания не проводилось и время развития НВММЛЖ у них не известно: она могла существовать у пациентов ещё до развития заболевания. Примечательно, что почти все публикации по НВММЛЖ уклоняются от указания встречаемости её у лиц групп сравнения. Только в единственной работе сообщено, что НВММЛЖ была обнаружена у 11,2% среди 70 лиц группы контроля [25].

Нет доказательств того, что гемодинамическая нагрузка на миокард у больных с артериальной гипертонией физиологически тождественна нагрузке на миокард, вызванной ростом и развитием организма при нормальном значении артериального давления крови, хотя и увеличивающегося с возрастом, но остающегося для организма физиологическим. Кардиомиогенез в 6–18-летнем возрасте совершается в условиях постоянно возрастающей величины сердечного выброса, созревания нервных и гуморальных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы, постоянных изменений морфологических и функциональных характеристик кардиомиоцитов (КМЦ) и их пролиферативного потенциала. Вряд ли правомерно экстраполировать закономерности кардиомиогенеза детского и подросткового возраста с ещё окончательно неспециализированными и не закончившими созревание КМЦ на закономерности реструктуризации миокарда при явно неадекватной для организма величине артериального давления крови при гипертонической болезни и кардиомиоцитах как уже терминально дифференцированными структурами.

Неаргументированными выглядят убеждения в физиологически-адаптивном характере увеличения ММЛЖ, когда она остаётся в пределах должных значе-

ний, и в «аномальном», патологическом характере – при НВММЛЖ. Увеличение ММЛЖ любой степени выраженности всегда адаптивно, если исходить их представления о болезни как способе приспособления организма любой ценой сохранить себе жизнь. О патологическом содержании увеличения ММЛЖ будет свидетельствовать отсутствие адекватности нарастания ММЛЖ степени увеличения её кровоснабжения. Однако таких исследований в работах по НВММЛЖ не проводилось, а потому нет оснований предполагать, что должная ММЛЖ якобы совершенно физиологична, а НВММЛЖ – уже патологична.

Так что введение понятий о должной и НВММЛЖ, несколько снизив критерии ГМЛЖ, ничего принципиально нового не добавили к прежним представлениям об увеличенных индексированных значениях ММЛЖ как факторе риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

На фоне меняющихся взглядов на критерии и сущности ГМЛЖ представления о ремоделировании сердца, составной частью которых является и ГМЛЖ, сохраняют удивительное постоянство.

Определение ремоделирования сердца по соглашению на международном форуме от 2000 года [32] включает кардиосклероз, ГМЛЖ, гибель части кардиомиоцитов (КМЦ) и изменение геометрии сердца. Со времени появления этого понятия представления о его сущности остаются незыблемыми ни в общих, ни в частных аспектах. Мы не нашли ни одной научной работы клинического содержания, уклонившейся бы в определении ремоделирования сердца от вышеизложенного.

При этом следует обратить внимание на неточность выражений «ремоделирование миокарда» или «ремоделирование внеклеточного матрикса», очень широко распространенных в отечественной и зарубежной литературе, в противоположность значительно реже употребляемым понятиям «ремоделирование сердца» или «ремоделирование левого желудочка». Понятия «ремоделирование сердца» предполагает органный уровень описываемого феномена, то есть сердце, поскольку при нём происходят изменения не только в структурах, но и форме, объёме и геометрии.

Определение «ремоделирование сердца» по соглашению на международном форуме по ремоделированию сердца от 2000 года [32] с самого начала нельзя было признать всеобъемлющим из-за игнорирования процесса пролиферации в миокарде, предполагающейся только в форме гипертрофии его внутриклеточных структур. Эта

осторожность диктовалась, скорее всего, взглядом на кардиомиоциты (КМЦ) взрослого человека как на терминально дифференцированные клетки с крайне низкой способностью к митотическому делению и способные лишь к увеличению размеров и количества внутриклеточных структур (внутриклеточная гипертрофия и регенерация), сопровождающихся увеличением поперечных, но не продольных размеров КМЦ.

В медицинском сознании эта точка зрения господствует до сих пор, и среди звеньев механизма ремоделирования пролиферация КМЦ не значит ни в одной клинической публикации по ремоделированию сердца. Т.А. Нечесова и соавт., к примеру, полагают [17], что КМЦ, остановившиеся в G₀-фазе клеточного цикла, способны ответить только гипертрофией миокарда, а при экспериментальных попытках провести их через митотический цикл, они останавливаются в фазе G₂/M, за которым следует их апоптоз.

Теперь же всё больше склоняются к точке зрения, что миокарду присущ пролиферативный потенциал [1, 15, 16, 18, 27, 38]. Kajstura J. и соавт. в экспериментальных исследованиях методом конфокальной микроскопии обнаружили до $81,2 \times 10^3$ КМЦ с митозами в здоровом миокарде ЛЖ человека и $760-883 \times 10^3$ КМЦ с митозами при ишемической или идиопатической дилатационной кардиомиопатии [38].

При патологии миокарда происходит повышение полиплоидии КМЦ, считающейся разновидностью пролиферации, при которой митотический цикл осуществляется не до конца. В онтогенезе у человека препятствием для завершения митозов в КМЦ являются продольно и плотно расположенные миофибриллы, мешающие реорганизации цитоскелета. У человека в 7–14-летнем возрасте пролиферативный рост миокарда заменяется гипертрофическим, что приводит к свойственной КМЦ физиологической полиплоидии, и этот возраст считается критическим периодом в развитии сердца в постнатальном онтогенезе. «Имеются данные об участии полиплоидизации в регуляции основных жизненных процессов клетки, включая энергетический обмен, дифференцировку, репарацию, транскрипцию, поддержание цитоскелета и даже внеклеточного матрикса» [1].

Избыточная полиплоидизация КМЦ, как разновидность пролиферации, является одним из хорошо установленных маркером их ответа на стресс, что известно с последней четверти минувшего века вначале в биологии [3, 18], а в последующем – и в клинических условиях: при ГБ, ИБС и первичных

заболеваниях сердца [4, 6, 7, 13, 27, 30]. Однако полиплоидизация отражается на состоянии цитоплазмы, приводя к сужению и удлинению клетки.

В конце минувших 80-х годов было установлено, что недомогания, перенесенные детьми в возрасте, критическом для формирования физиологической полиплоидии КМЦ, способствуют развитию у них в зрелом возрасте ИБС, ЭГ, инфаркта миокарда. Эта взаимосвязь, названная Д. Беркером и соавт. «онтогенетическим программированием» [28], привлекает к себе сейчас большое внимание. Экспериментальными исследованиями с соблюдением эквивалентности возрастных периодов крысы и человека была показана избыточная полиплоидия КМЦ, их сужение и удлинение в случаях стрессового воздействия на крыс именно в критический период развития у них сердца в постнатальном онтогенезе [1].

Исследования пролиферативной активности миокарда, стимулированные в последние десятилетия развитием клеточных технологий по заместительной терапии утраченных клеток перенхиматозных органов, в том числе и сердца, привели к выявлению в нём существования одноядерных «малых» КМЦ как основной популяции, образующих в миокарде предсуществующую репликативный пул незрелых, то есть нетерминально дифференцированных клеточных форм, деление которых в экстремальных условиях способствует восстановлению общей численности КМЦ в сердце [12, 14]. Авторы на основании своих и результатов других исследований [29, 31] приходят к выводу, что одноядерные КМЦ сохраняют способность вступать в клеточный цикл, с завершёнными карио- и цитогенезом как способом поддержания (репликации) пула одноядерных КМЦ. Образующиеся же в результате завершённого кариокинеза без полноценного цитокинеза двуядерные КМЦ являются не только значимыми структурно-функциональными элементами миокарда, но и главным компенсаторно-приспособительным резервом миокарда.

По данным этих работ, другими признаками повышения пролиферативного потенциала КМЦ являются увеличение манифестации ядерных маркеров пролиферации (Ki-67, PCNA – ядерного антигена пролиферирующей клетки), а также количество незавершённых митозов КМЦ или появление многоядерных КМЦ при завершённом кариокинезе с незавершённым цитокинезом.

Наконец, в проблеме пролиферации КМЦ неотвергнутой остаётся возможность регенерации миокарда из резидентных

стволовых клеток или из циркулирующих стволовых и прогениторных клеток, привлекаемых в него активированными в зоне поражения миокарда клетками воспаления или другими пульсарами [40]. Несмотря на сдержанное или даже негативное отношение к возможности заместительного кардиомиогенеза путем дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в КМЦ [23, 26, 37, 41], следует, учитывая непродолжительность изучения проблемы клеточной кардиомиопластики, начавшегося в 1999–2000 годах после экспериментальных работ S. Makino [39] о превращении мезенхимальных стволовых клеток в КМЦ.

Пролиферация КМЦ, известная уже давно, не была включена в перечень морфологических изменений при ремоделировании сердца потому, вероятно, что определение степени полиплоидия КМЦ, доли резидентных интракардиальных прогениторных СК в миокарде или терминально недифференцированных КМЦ недоступно практической медицине. А клинические практические рекомендации (Clinical practice guidelines; CPGs), как отечественные, так и зарубежные, в том числе и по ремоделированию сердца, опираются на строго доказанные факты как руководства к действию именно для практической медицины. Как уже говорилось, ни одна клиническая публикация по ремоделированию сердца не уклонилась от его трактовки от общепринятой согласно практическим рекомендациям по ремоделированию сердца [32] и включавшей бы в его определение пролиферацию КМЦ, хотя пролиферация фибробластов упоминается довольно часто. В выводах клинических публикаций нет даже упоминаний о возможности пролиферации КМЦ. Это указывает на ориентацию научных исследований по ремоделированию сердца установками Клинических Практических Рекомендаций, хотя и являющихся производными доказательной медицины, но к научному анализу и поиску, к проблемам патогенеза не имеющих никакого отношения.

В клинике существующими методами прижизненного изучения морфологического статуса миокарда определить степень полиплоидии КМЦ, кроме биопсии, невозможно, а тем более – долю терминально недифференцированных КМЦ или резидентных стволовых клеток в развитии ГМЛЖ. Однако существование разных типов ремоделирования сердца, относительная разобщенность морфологической его реструктуризации от величин артериального давления при ГБ могут быть в известной степени обусловлены недоступной

обнаружению избыточной полиплоидией КМЦ у контингентов как контрольных, так и больных групп, возможно влияющей и на массметрические характеристики миокарда до его заболевания, а уж тем более при развитии патологии.

Недоступность изучения пролиферативного процесса КМЦ объясняет акцент в изучении взаимодействия мышечной и соединительной тканей, являющегося в конечном счёте движущей силой ремоделирования сердца, на последней, да и то фрагментарно – на внеклеточной её структуре, то есть внеклеточном матриксе. В настоящее время локомотивом в развитии ремоделирования миокарда считается кардиосклероз [2, 5, 9, 10, 22, 24, 33]. Причастность фиброза несомненна, конечно, к развитию в миокарде нефизиологического микроокружения для клеток; нарушению процессов сократимости, упругости и расслабления миоцитов; ухудшению растяжимости миокарда с возникновением его диастолической дисфункции; дилатации полостей сердца; нарушению кровообращения в гипертрофированном миокарде как возможной причины гибели КМЦ. Однако какими бы методами не изучались проявления ремоделирования сердца, ни одним из их нельзя исключить участие миокардиальной ткани как такой в этом процессе. Распространённые представления о ремоделировании сердца как прерогативе, с позволения сказать, «ремоделирования матрикса» обусловлены, помимо методической доступности изучения внеклеточного матрикса, игнорированием принадлежности всех структур, участвующих в процессе ремоделирования, к некой функциональной системе, в рамках которой соединительная ткань, сама считающаяся по В.В. Серову функциональной системой [21], находится на положении подсистемы.

В собственном исследовании среди 23 лиц группы сравнения с нормальными значениями АД крови при офисном его измерении и по СМАД НВММЖ наблюдалась в 52% случаев [8]. В наших ранее не опубликованных данных у больных ГБ I, II и III ст. (n = 15, 22 и 14 соответственно), не переносивших в прошлом и на период обследования инфаркта миокарда, и имевших в среднем значение фракции выброса ЛЖ в $66,5 \pm 1,0\%$, мы оценили по результатам эхокардиографического исследования и уровню регуляторных пептидов (ангиотензин II, эндотелин 1, металлопротеиназа-3, основной фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста) степень

участия последних, а также ГМЛЖ и непропорционально высокой массы миокарда ЛЖ (НВММЛЖ) в развитии интегрального систолического и диастолического индексов ремоделирования (ИСИР, ИДИР), индекса сферичности диастолического (ИСФд) и миокардиального (меридионального) стресса диастолического (МСд). Степень участия определялась дискриминантным анализом по величине коэффициента распознавания (КР; предсказательности; предикторности) каждой из перечисленных интегральных характеристик ремоделирования сердца, представленной нормальной и патологической группами по критериям, полученным при обследовании группы сравнения ($n = 13$): $< 95 / \geq 95$; $\leq 350 / > 350$; $\leq 950 / > 950$ и $\leq 0,69 / > 0,69$ соответственно. Достоверным считали значение КР в $\geq 75\%$.

Регуляторные пептиды – каждый в отдельности и вместе – обладали предикторностью нормальных и патологических групп интегральных характеристик ремоделирования сердца, а также ГМЛЖ и НВММЛЖ не выше 70%. Совокупность обоих массметрических показателей миокарда (ГМЛЖ и НВММЛЖ) обладала предсказательностью нормальных и патологических групп ИСИР, ИДИР МСд и ИСФд в 78,4%, 68,6%, 78,4% и 88,2% соответственно. При присоединении к ним всех регуляторных пептидов КР достиг значений в 84,0%, 78,0%, 78,4% и 82,0% соответственно. Таким образом, статистически уловимая причастность регуляторных пептидов выявилась для развития ИСИР и ИДИР. Полученные данные свидетельствуют далеко не о решающей роли регуляторных пептидов в процессе ремоделирования сердца у больных с артериальной гипертензией без признаков застойной сердечной недостаточности.

Данные литературы по пролиферативной способности КМЦ и проведенный анализ показывает, что представления о доминирующей роли в ремоделировании сердца процессов склероза являются гипертрофированными, необоснованно отодвигающими на задний план роль самих КМЦ в процессе перестройки сердца, что побуждает к всестороннему изучению кардиогенеза в условиях патологии.

Список литературы

1. Анацкая О.В., Сидоренко Н.В., Матвеев И.В. и др. Ремоделирование кардиомиоцитов крысы после неонатального криптоспориоза. II. Деформация, избыточная полиплоидия и гиперэкспрессия HIF-1 α . Цитология. – 2012. – № 54(8). – С. 609–620.
2. Белая Н.В. Механизмы ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии. Международный медицинский журнал. – 2006. – № (2). – С. 15–18.
3. Бродский В.Я. Полиплоидия в миокарде компенсаторный резерв миокарда. Бюлл. эксперим. биол. мед. – 1995. – № 235. – С. 454–459.
4. Гаман Д.В., Кононенко Н.Н., Губина-Вакулик Г.И. и др. Особенности морфологической ультраструктуры миокарда при экспериментальной ишемии миокарда. Український Біофармацевтичний Журнал. – 2011. – № 16(5). – С. 16–20.
5. Гасанов А.Г., Бершова Т.В. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Биомедицинская биохимия. – 2009. – № 55(2). – С. 155–168.
6. Ерохина И.Л., Селиванова Г.В., Власова Т.Д. и др. Цитофотометрическое, морфометрическое и электронно-микроскопическое исследование кардиомиоцитов предсердия человека при ишемической болезни сердца. Цитология. – 1995. – № 37(4). – С. 291–297.
7. Ерохина И.Л., Селиванова Г.В., Власова Т.Д., Емельянова О.И. Корреляция между уровнем полиплоидии и гипертрофии и степенью повреждения кардиомиоцитов предсердий человека при некоторых врожденных и приобретенных патологиях сердца. Цитология. – 1995. – № 39(10). – С. 889–899.
8. Задорожная М.П., Разумов В.В. Актуальность детализации структурной перестройки миокарда левого желудочка при эссенциальной гипертонии. Теоретические и прикладные аспекты современной науки: сборник научных трудов по материалам III международной научно-практической конференции. – Белгород, 2014. – Ч. II. – С. 106–113.
9. Закирова А.Н., Фаткуллина Е.З., Закирова Н.Э. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии гипертрофии левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10 (1). – С. 37–42.
10. Калинин М.Н., Соловьев В.А., Шинкоренко и др. Матриксные металлопротеиназы и их роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Биохимия. – 2011. – № 22 (11). – С. 64–76.
11. Кобалава Ж.Д., Котовская А.Ф., Сафарова С.В. и др. Непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией: клинические ассоциации и особенности ремоделирования. Кардиология. – 2008. – № (11). – С. 19–28.
12. Лушников Е.Л., Непомнящих Л.М., Клиникова М.Г. и др. Пролиферативная активность кардиомиоцитов при хронической холестеринемии. Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2013. – № 4. – С. 232–223.
13. Мартынова М.Г., Антипанова Е.М., Румянцев П.П. Содержание ДНК, телец полового хроматина и ядрышек в ядрах мышечных клеток нормальных и гипертрофированных предсердий человека. Цитология. – 1983. – № 25 (5). – С. 614–619.
14. Непомнящих Л.М., Лушников Е.Л., Клиникова М.Г., Молодых О.П. Влияние препаратов с противоопухолевой активностью – доксорубинина и циклофосфана – на структурную реорганизацию миокарда крыс и численность кардиомиоцитов. Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 30–35.
15. Непомнящих Л.М., Лушников Е.Л., Ларионов П.М., Шурыгин М.Г. Регенерация миокарда: Пролиферативный потенциал кардиомиоцитов и индукция кардиомиогенеза при альтернативной и пластической недостаточности сердца. Вестник РАМН. – 2010. – № 5. – С. 3–11.
16. Непомнящих Л.М., Лушников Е.Л., Семёнов Д.Е. Регенераторно-пластическая недостаточность сердца: Морфологические основы и молекулярные механизмы. – М.: Изд-во РАМН, 2003. – 255 с.
17. Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. Медич. новости. – 2008. – № 11. – С. 7–13.
18. Румянцев П.П. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации. – Л.: Наука, 1980. – 288 с.

19. Садыкова А.Р., Шамкина А.Р., Гизятуллова Р.И. Сердечно-сосудистый риск и непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка у женщин климактерического периода. Казанский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 315–322.

20. Сафарова А.Ф., Мохаммедали П.К., Юртаева В.Р., Кобалава Ж.Д. Особенности морфофункционального состояния левого желудочка у молодых мужчин с устойчивой и неустойчивой артериальной гипертензией. Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – № 3. – С. 47–49.

21. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). – М.: Медицина, 1981. – 312 с.

22. Труфанов К.В., Ракита Д.Р., Вулех В.М. и др. Прогностическое значение матриксной металлопротеиназы-9 для развития ремоделирования левого желудочка в госпитальном периоде острого инфаркта миокарда. Росс. медико-биол. вестник имени академика И.П. Павлова. – 2012. – № 4. – С. 87–91.

23. Фатхудинов Т.Х., Большакова Г.Б., Гольдштейн Д.В., Сухих Г.Т. Механизмы терапевтической активности мультипотентных клеток при заболеваниях сердца. Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2013. – № 4. – С. 183–192.

24. Хежева Ф.М., Мазур Н.А. Сывороточные маркеры фиброза у больных артериальной гипертензией. Кардиология. – 2006. – № 46 (3). – С. 64–67.

25. Шамкина А.Р., Садыкова А.Р., Гизятуллова Р.И. Стратификация риска осложнений у женщин репродуктивного возраста с артериальной гипертензией в зависимости от наличия непропорционально высокой массы миокарда левого желудочка и степени её выраженности. Практик. мед. – 2012. – № 5. – С. 118–121.

26. Шахов В.П., Попов С.В. Стволовые клетки и кардиомиогенез в норме и патологии. – Томск: STT, 2004. – 170 с.

27. Шляхто Е.В., Бокерия Л.А., Рыбаков М.Г. и др. Клеточные аспекты патогенеза гипертрофической кардиомиопатии: роль полипloidии кардиомиоцитов и активации в миокарде ядерного антигена пролиферирующей клетки. Цитология. – 2007. – № 49 (10). – С. 817–821.

28. Barker D.J., Winter P.D., Osmond C. et al. Weight in infancy and death from ischemic heart disease. Lancet. 1989;(9):577–580.

29. Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S. et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. Science. 2009; 324 (5923):98–102.

30. Brodsky V.Y., Sarkisov D.S., Arefyeva A.M. et al. Polyploidy in cardiac myocytes of normal and hypertrophic human hearts; range of values. Virchows Arch. 1994;424:429–435.

31. Chen X., Wilson R.M., Kubo H. et al. Adolescent feline heart contains a population of small, proliferative ventricular myocytes with immature physiological properties. Circ. Res. 2007;100(4):536–544.

32. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. J. Am. Coll. Cardiol. 2000;35(3):569–582.

33. Cuspidi C., Ciulla M., Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. Nephrol. Dial. Transplant. 2006;21(1):20–23.

34. de Simone G., Daniels S.R., Devereux R.B. et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight objectives. J. Am. Coll. Cardiol. 1992;20(5):1251–1260.

35. de Simone G., Devereux R. B., Kimball T.R. et al. Interaction Between Body Size and Cardiac Workload. Influence on Left Ventricular Mass During Body Growth and Adulthood. Hypertension. 1998;31:1077–1082.

36. de Simone G., Verdecchia P., Pede S. et al. Prognosis of inappropriate left ventricular mass in hypertension: the MAVI Study. Hypertension. 2002;40(4):470–476.

37. Hattan N., Kawaguchi H., Ando K. et al. Purified cardiomyocytes from bone marrow mesenchymal stem cells

produce stable intracardiac grafts in mice. Cardiovasc. Res. 2005;65(2):334–344.

38. Kajstura J., Leri A., Finato N. et al. Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans. Proc. Natl. Acad. Sci, USA. 1998;95(15):8801–8805.

39. Makino S., Fukuda K., Mioshi S. et al. Cardiomyocytes can be regeneration from marrow stromal cell in vitro. J. Clin. Invest. 1999; 103:697–705.

40. Malliaras K., Zhang Y., Seinfeld J. et al. Cardiomyocyte proliferation and progenitor cell recruitment underlie therapeutic regeneration after myocardial infarction in the adult mouse heart. EMBO Mol Med. 2013;5(2):191–209.

41. Ying Q.L., Nichols J., Evans E.P., Smith A.G. Changing potency by spontaneous fusion. Nature. 2002; 416(6880):545–548.

References

1. Anackaja O.V., Sidorenko N.V., Matveev I.V. i dr. Remodelirovanie kardiomiocitov krysy posle neonatalnogo kriptosporidioza. II. Deformacija, izbytochnaja poliploidija i giperjekspressija HIF-1 α . Citologija. 2012. no. 54(8). pp. 609–620.

2. Belaja N.V. Mehanizmy remodelirovanija miokarda pri arterialnoj gipertenzii. Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal. 2006. no. (2). pp. 15–18.

3. Brodskij V.Ja. Poliploidija v miokarde kompensatornyj rezerv miokarda. Bjull. jeksp. med. 1995. no. 235. pp. 454–459.

4. Gaman D.V., Kononenko N.N., Gubina-Vakulik G.I. i dr. Osobennosti morfologicheskoy ultrastruktury miokarda pri jeksperimentalnoj ishemii miokarda. Ukrainskij Biofarma-cevstichnij Zhurnal. 2011. no. 16(5). pp. 16–20.

5. Gasanov A.G., Bershova T.V. Rol izmenenij vnekletchnogo matriksa pri vzniknovenii serdechno-sosudistyh zabolevanij. Biomedicinskaja biohimija. 2009. no. 55(2). pp. 155–168.

6. Erohina I.L., Selivanova G.V., Vlasova T.D. i dr. Citofotometricheskoe, morfometricheskoe i jelektronno-mikroskopicheskoe issledovanie kardiomiocitov predserdija cheloveka pri ishemicheskoy bolezni serdca. Citologija. 1995. no. 37(4). pp. 291–297.

7. Erohina I.L., Selivanova G.V., Vlasova T.D., Emeljanoва O.I. Korreljacija mezhdru urovnem poliploidii i gipertrofii i stepenu povrezhdenija kardiomiocitov predserdij cheloveka pri nekotoryh vrozhdennyh i priobretennyh patologijah serdca. Citologija. 1995. no. 39(10). pp. 889–899.

8. Zadorozhnaja M.P., Razumov V.V. Aktualnost detalizacii strukturnoj perestrojki miokarda levogo zheludochka pri jessencialnoj gipertonii. Teoreticheskie i prikladnye aspekty sovremennoj nauki: sbornik nauchnyh trudov po materialam III mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Belgorod, 2014. Ch. II. pp. 106–113.

9. Zakirova A.N., Fatkullina E.Z., Zakirova N.Je. Rol matriksnyh metalloproteinaz v razvitii gipertrofii levogo zheludochka u pacientok s arterialnoj gipertoniej i metabolicheskim sindromom. Racionalnaja farmakoterapija v kardiologii. 2014. no. 10 (1). pp. 37–42.

10. Kalinkin M.N., Solovjev V.A., Shinkorenko i dr. Matriksnyje metalloproteinazy i ih rol v patogeneze serdechno-sosudistyh zabolevanij. Biohimija. 2011. no. 22 (11). pp. 64–76.

11. Kobalava Zh.D., Kotovskaja A.F., Safarova S.V. i dr. Neproporcionalno vysokaja massa miokarda levogo zheludochka u bolnyh arterialnoj gipertoniej: klinicheskie asociacii i osobennosti remodelirovanija. Kardiologija. 2008. no. (11). pp. 19–28.

12. Lushnikova E.L., Nepomnjashhih L.M., Klinnikova M.G. i dr. Proliferativnaja aktivnost kardiomiocitov pri hronicheskoy holesterinemii. Kletochnye tehnologii v biologii i medicine. 2013. no. 4. pp. 232–223.

13. Martynova M.G., Antipanova E.M., Rumjancev P.P. Soderzhanie DNK, telec polovogo hromatina i jadrjeshkek v jadrach myshechnykh kletok normalnyh i gipertrofirovannyh predserdijah cheloveka. Citologija. 1983. no. 25 (5). pp. 614–619.

14. Nepomnjashhih L.M., Lushnikova E.L., Klinnikova M.G., Molodyh O.P. Vlijanie preparatov s protivopuholovoj

- aktivnostju doksorubicina i ciklofosfana na strukturnuju reorganizaciju miokarda krys i chislennost kardiomiocitov. Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2011. no. 4. pp. 30–35.
15. Nepomnjashkih L.M., Lushnikova E.L., Larionov P.M., Shurygin M.G. Regeneracija miokarda: Proliferativnyj potencial kardiomiocitov i indukcija kardiomiogeneza pri alternativnoj i plasticheskoj nedostatochnosti serdca. Vestnik RAMN. 2010. no. 5. pp. 3–11.
16. Nepomnjashkih L.M., Lushnikova E.L., Semjonov D.E. Regeneratormo-plasticheskaja nedostatoch-nost serdca: Morfologicheskie osnovy i molekularnye mehanizmy. M.: Izd-vo RAMN, 2003. 255 p.
17. Nechesova T.A., Korobko I.Ju., Kuznecova N.I. Remodelirovanie levogo zheludochka: patogenezi i metody ocenki. Medic. novosti. 2008. no. 11. pp. 7–13.
18. Rumjancev P.P. Kardiomiocit v processah reprodukcii, differencirovki i regeneracii. L.: Nauka, 1980. 288 p.
19. Sadykova A.R., Shamkina A.R., Gizjatullova R.I. Serdechno-sosudistyj risk i neproporcionalno vysokaja massa miokarda levogo zheludochka u zhenshhin klimaktericheskogo perioda. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2014. no. 3. pp. 315–322.
20. Safarova A.F., Mohammedali P.K., Jurtaeva V.R., Kobalava Zh.D. Osobennosti morfofunkcionalnogo sostojanija levogo zheludochka u molodyh muzhchin s ustojchivoj i neustojchivoj arterialnoj gipertoniej. Klinicheskaja farmakologija i terapija. 2010. no. 3. pp. 47–49.
21. Serov V.V., Shehter A.B. Soedinitelnaja tkan (funkcionalnaja morfologija i obshhaja patologija). M.: Medicina, 1981. 312 p.
22. Trufanov K.V., Rakita D.R., Vuleh V.M. i dr. Prognosticheskoe znachenie matriksnoj metalloproteinazy-9 dlja razvitiya remodelirovanija levogo zheludochka v gospitalnom periode ostrogo infarkta miokarda. Ross. mediko-biol. vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2012. no. 4. pp. 87–91.
23. Fathudinov T.H., Bolshakova G.B., Goldshtejn D.V., Suhij G.T. Mehanizmy terapevticheskoj aktivnosti multipotentnyh kletok pri zabolevanii serdca. Kletochnye tehnologii v biologii i medicine. 2013. no. 4. pp. 183–192.
24. Hezheva F.M., Mazur N.A. Syvorotochnye markery fibroza u bolnyh arterialnoj gipertoniej. Kardiologija. 2006. no. 46(3). pp. 64–67.
25. Shamkina A.R., Sadykova A.R., Gizjatullova R.I. Stratifikacija riska oslozhnenij u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta s arterialnoj gipertenziej v zavisimosti ot nalichija neproporcionalno vysokoj massy miokarda levogo zheludochka i stepeni ejo vyrazhennosti. Prakt. med. 2012. no. 5. pp. 118–121.
26. Shahov V.P., Popov S.V. Stvolovye kletki i kardiomiogenezi v norme i patologii. Tomsk: STT, 2004. 170 p.
27. Shljahto E.V., Bokerija L.A., Rybakov M.G. i dr. Kletochnye aspekty patogeneza gipertrofi-cheskoj kardiomiopatii: rol poliplodii kardiomiocitov i aktivacii v miokarde jadernogo antigena proliferirujushhej kletki. Citologija. 2007. no. 49(10). pp. 817–821.
28. Barker D.J., Winter P.D., Osmond C. et al. Weight in infancy and death from ischemic heart disease. Lancet. 1989;(9):577–580.
29. Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S. et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. Science. 2009; 324(5923):98–102.
30. Brodsky V.Y., Sarkisov D.S., Arefyeva A.M. et al. Polyploidy in cardiac myocytes of normal and hypertrophic human hearts; range of values. Virchows Arch. 1994;424:429–435.
31. Chen X., Wilson R.M., Kubo H. et al. Adolescent feline heart contains a population of small, proliferative ventricular myocytes with immature physiological properties. Circ. Res. 2007;100(4):536–544.
32. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. J. Am. Coll. Cardiol. 2000;35(3):569–582.
33. Cuspidi C., Ciulla M., Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. Nephrol. Dial. Transplant. 2006;21(1):20–23.
34. de Simone G., Daniels S.R., Devereux R.B. et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight objectives. J. Am. Coll. Cardiol. 1992;20(5):1251–1260.
35. de Simone G., Devereux R. B., Kimball T.R. et al. Interaction Between Body Size and Cardiac Workload. Influence on Left Ventricular Mass During Body Growth and Adulthood. Hypertension. 1998;31:1077–1082.
36. de Simone G., Verdecchia P., Pedo S. et al. Prognosis of inappropriate left ventricular mass in hypertension: the MAVI Study. Hypertension. 2002;40(4):470–476.
37. Hattan N., Kawaguchi H., Ando K. et al. Purified cardiomyocytes from bone marrow mesenchymal stem cells produce stable intracardiac grafts in mice. Cardiovasc. Res. 2005;65(2):334–344.
38. Kajstura J., Leri A., Finato N. et al. Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998;95(15):8801–8805.
39. Makino S., Fukuda K., Mioshi S. et al. Cardiomyocytes can be regeneration from marrow stromal cell in vitro. J. Clin. Invest. 1999; 103:697–705.
40. Malliaras K., Zhang Y., Seinfeld J. et al. Cardiomyocyte proliferation and progenitor cell recruitment underlie therapeutic regeneration after myocardial infarction in the adult mouse heart. EMBO Mol Med. 2013;5(2):191–209.
41. Ying Q.L., Nichols J., Evans E.P., Smith A.G. Changing potency by spontaneous fusion. Nature. 2002; 416(6880):545–548.

Рецензенты:

Войцеховский В.В., д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом физиопульмонологии, ГБОУ ВПО «Амурская ГМА» Минздрава России, г. Благовещенск;
Савченко С.В., д.м.н., зав. отделом внедрения новых технологий и научных достижений в экспертную практику, ГБУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы», г. Новосибирск.