

Ишемическая кардиомиопатия: нейрогуморальные и иммуновоспалительные аспекты пато- и морфогенеза

В.Н. Коваленко, А.С. Гавриш

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морфогенез, ишемическая кардиомиопатия

Ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) – патологическое состояние, обусловленное комплексом диффузных морфофункциональных нарушений, развивающихся в результате хронической ишемизации миокарда. Основными проявлениями этого клинко-морфологического варианта ишемической болезни сердца (ИБС, код 125.5 в МКБ-10) являются стенозирующий атеросклероз венечных сосудов, гипертрофия сердца с дилатацией полости левого желудочка и нарушением его систолической функции [15, 24].

Имеющиеся в литературе сведения, результаты собственных исследований с использованием клинко-инструментальных данных, секционного материала и интраоперационных кардиобиоптатов, полученных при хронической ИБС, а также при ее моделировании, свидетельствуют о важной роли нейрогуморальных факторов в патогенезе ИКМП. Формирующаяся при этом морфологическая картина соответствует крайнему проявлению диффузного поражения миокарда при его хронической ишемизации и завершает долговременный патологический процесс, начинающийся вместе со становлением клинической симптоматики ИБС. Однако, как правило, ИКМП диагностируют лишь при наличии синдрома хронической сердечной недостаточности (СН) [2].

Между тем, в морфогенезе заболевания целесообразно различать периоды становления, компенсированного течения и декомпенсации с соответствующими клинко-морфологическими проявлениями для каждого из этих периодов развития патологической ситуации, в

основе которой лежат патофизиологические механизмы, и при этом часть из них на данный момент достоверно не определена, а морфофункциональные эквиваленты нуждаются в дальнейшем изучении.

Обобщенные данные свидетельствуют, что при изучавшейся патологии прогрессирующая перестройка миокарда определяется не только воздействием циркуляторной гипоксии и хронической компенсаторной гиперфункцией вентрикулярных кардиомиоцитов (КМЦ), провоцирующих их альтеративные изменения и активирующих иммуновоспалительные механизмы в поврежденном миокарде. В сердце, как и в любом другом органе, тканевые и гематические клеточные элементы выступают источником широкого спектра биологически активных веществ, воздействующих на все компоненты ткани. Так, секреция эндотелина и других биологически активных факторов эндотелиоцитами, возрастающая вследствие шунтирования крови по функционирующим микрососудам по мере редуцирования трофического звена микрогемодиализаторного русла, повышает изометрическое усилие и АТФазную активность актомиозина КМЦ, подобно брадикинину оказывая положительные ино- и хронотропные эффекты на сократительный миокард [3, 51].

Выделяемый эндотелиоцитами микрососудов ангиотензин II (А II) стимулирует опосредуемую НАДН/НАДФН генерацию супероксиданиона, которая блокируется лозартаном [36]. В совокупности с «эндотелиогенными» эндотелинами, метаболитами арахидоновой кислоты, оксидом азота (NO), брадикинином это разно-

направлено изменяет морфофункциональное состояние фибробластов, модулируя биосинтез коллагена и катаболические процессы в интерстиции миокарда [28, 30]. Помимо того, секреторная активность эндотелия включает воспроизводство таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкины (ИЛ)-1, -2, -6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), факторы гемостаза и молекул клеточной адгезии, способствующих иммобилизации тромбоцитов и других форменных элементов, которые освобождают свой «багаж» биологически активных факторов в кровотоке и интерстиций [19]. В свою очередь, макрофаги, тучные клетки, фибробласты, а иногда и присутствующие в интерстиции форменные элементы крови служат источником многочисленных цитокинов, не только регулирующих морфогенез соединительной ткани миокарда, но и воздействующих на эндотелий и КМЦ [37].

При ИБС и СН нарушения внутрисердечной гемодинамики тесно сопряжены с повышением «митогенной» и склерогенной активности интерстициальной жидкости миокарда и с накоплением в ней факторов внеклеточного катаболизма. Об этом свидетельствует цитохимически документируемый рост содержания РНК в немышечных клетках миокарда, электронно-микроскопически подтверждаемая экспрессия коллагена I и III типов [39, 49].

Наряду с этим возрастает воспроизводство таких пара- и аутокринных агентов, как провоспалительные цитокины, основной фактор роста фибробластов [33], ИЛ-1, - β и -6, трансформирующие факторы роста β , 1 и 3, ФНО- α [53], металлопротеиназы [25], инсулиноподобный фактор активации тромбоцитов [37], ренин и альдостерон [34], которые угнетают сократительную функцию ишемизированных КМЦ, влияют на синтез ими NO [52] и стимулируют апоптоз [37].

Мощное воздействие на морфофункциональное состояние всех тканевых компонентов, поддерживающих нормальный баланс соединительной ткани и сократительного миокарда, оказывают сами КМЦ, причем по мере становления и развития СН это влияние возрастает и качественно изменяется [26]. Значительная часть вентрикулярных КМЦ большого сердца перманентно работает в режиме компенсаторной гиперфункции, подвергаясь гипертрофии, атрофии, дистрофическим и альтеративным изменениям. При гипертрофии их саркоплазма содержит многочисленные рибосомы, которые плотно усеивают мембрану канальцев шероховатого

эндоплазматического ретикулума, скапливаются в фокусах пролиферации митохондрий.

Характерной особенностью ультраструктуры таких КМЦ является гиперплазия пластинчатого комплекса и шероховатого эндоплазматического ретикулума. При этом локализация элементов этих органелл и новообразующихся первичных лизосом, как правило, совпадает, что может быть связано с их функциональным кооперированием при обеспечении возросших секреторной активности, пластических потребностей гиперфункционирующей клетки и неизбежно сопряженным с этим усилением процессов внутриклеточного катаболизма.

В спектр синтезируемых вентрикулярными КМЦ биологически активных веществ входят металлопротеиназы и коллагеназы, при миокардиальной недостаточности участвующие в дилатации левого желудочка и влияющие на напряжение сердечной стенки [25], вазоконстриктор резистивных сосудов эндотелин-1 и вазодилататор аденозин [42], эстрогены и простаглицлины [32], ангиотензин, лейкоцит-стимулирующие и ряд других гуморальных факторов [38].

Среди сложного комплекса биологически активных веществ, активирующих десмогенез и стимулирующих перестройку КМЦ, существенная роль принадлежит ренин-ангиотензиновой системе, селективная блокада эффекторного звена которой на уровне микрогемодикуляторного русла и клеток-продуцентов коллагена заметно ограничивает явления кардиосклероза [20].

В индуцировании фенотипического модулирования и ремоделирования сердца (независимо от давления крови) наряду с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) ведущую роль отводят провоспалительным цитокинам [35]. А II, секретлируемый КМЦ и немышечными клеточными элементами, вызывает транзиторное повышение Ca^{2+} в фибробластах и стимулирует образование O_2^- НАДФН-оксидазой [41].

Накапливаясь в условиях хронической ИБС, синдрома недостаточности системы микроциркуляции миокарда и оксидантного стресса, А II функционирует как медиатор и фактор активации синтазы альдостерона и высвобождения цитокинов, который модулирует пролиферацию фибробластов, вызывая фибротизацию интерстиция миокарда. В комплексе с факторами роста – трансформирующим β , инсулиноподобным, тромбоцитов – А II участвует в реконструкции коллагена и сжатию интерстициального геля [29, 46].

Между тем, повышенная локальная экспрессия синтазы альдостерона четко ассоциируется с фибротизацией миокарда, гипертрофией левого желудочка и развитием СН [44]. Экспрессия этих факторов и, прежде всего, трансформирующего фактора роста β , ингибирующего синтез NO и играющего ведущую роль в развитии кардиального фиброза, может быть резко ограничена антагонистом рецептора A I лозартаном [48].

Альтернативный путь преобразования A I в A II в миокарде определяется воздействием ангиотензинпревращающего фермента, катализирующим воспроизводство ангиотензина I–VII [47]. Тропный к mas-рецепторам, присутствующим в сосудах, сердце и других органах, ангиотензин I–VII, в отличие от A II, ограничивает пролиферацию гладкомышечных клеток и гипертрофию КМЦ, секрецию альдостерона, оказывает антикоагулянтное и натрийуретическое действие, стимулирует воспроизводство NO [43].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что перестройка миокарда происходит с обязательным участием его нервной системы. Нервные окончания более чувствительны к колебаниям тканевого уровня O_2 , чем КМЦ. Повреждения симпатических нейронов сердца отмечают уже при умеренной ишемизации миокарда, не оказывающей подобного воздействия на вентрикулярные КМЦ [45]. В связи с этим микрорегиональные нарушения нутритивного кровотока, вызывающие обратимые изменения КМЦ, могут быть критическими для нервных терминалей.

Морфофункциональная реакция элементов симпатической нервной системы на ишемию опережает изменения КМЦ, а ее гомеостатическая и адаптационно-трофическая функция, ориентированная на поддержание постоянства внутритканевой среды и регуляцию интенсивности обменных процессов, в условиях хронической гиперфункции КМЦ подвергается мозаичным изменениям.

В кажущихся интактными или относительно мало измененными варикозных расширениях симпатических нейрональных окончаний отмечают полиморфизм везикулярных включений, существенно отличающихся не только своими размерами, но и электроннооптической плотностью содержимого. Помимо того, в миокарде часто встречаются в той или иной степени поврежденные нервные элементы, перегружен-

ные большими и малыми везикулами, содержащими синтезируемые катехоламины, либо почти свободные от везикулярных включений.

Дистрофические и деструктивные изменения обуславливают локальные колебания концентрации норадреналина в интерстиции ишемизированного миокарда в широких пределах, иногда многократно превышающих норму [7, 23]. Помимо того, качественные изменения внутритканевой среды разобщают нервные терминали, КМЦ и микрососуды, нарушают пути миграции и «нейтрализуют» катехоламины как в случае деструкции элементов нервной системы, так и при их изоляции вследствие прогрессирующего кардиосклероза, обуславливая стойкую «десимпатизацию» соответствующих участков миокарда.

В зависимости от тяжести и длительности патологического процесса повреждения интрамиокардиальной нервной системы могут быть преходящими или органическими, всегда при этом сохраняя мозаичный характер. Наряду с сиюминутными цитотоксическими воздействиями, в частности, резким подъемом функциональной активности и, соответственно, потребности КМЦ в кислороде, Ca^{2+} -зависимыми повреждениями митохондрий и контрактильного аппарата, провоцированием оксидантного стресса, хроническая дисфункция симпатoadrenalовой системы (САС) стимулирует явления кардиосклероза, гипертрофию КМЦ, а также может быть триггером апоптоза КМЦ [16, 17].

Следует также отметить тесную функциональную взаимосвязь между САС и РААС в активации макрофагов, мастоцитов, а также их комплексное воздействие на гуморальную и барьерно-транспортную функции эндотелиального монослоя. Вследствие такого взаимодействия в интерстиции повышаются уровни провоспалительных цитокинов, по принципу обратной связи стимулирующих активность нейроэндокринных механизмов [9, 31].

Свойства воспалительных цитокинов, экспрессируемых в миокарде при ИБС-индуцируемой СН, также функционально неоднозначны. Сегодня достоверно верифицирован их вклад в ремоделирование сердца с необратимой дилатацией его полостей, доказана способность стимулировать гипертрофию КМЦ, гладкомышечных клеток и оказывать отрицательный инотропный эффект, а также дискоординировать эндотелийзависимые вазомоции резистив-

ных сосудов и запускать процессы программированной клеточной смерти. Повышение уровня ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β стимулирует металлопротеиназы и ухудшает экспрессию их ингибиторов, что, однако, не предотвращает интерстициальный фиброз [5, 50].

Присутствие нехарактерных для нормально-го миокарда склеропротеидов, ассоциирующихся с полипептидными продуктами альтеративных изменений миокарда и белками плазмы, создает предпосылки для аутоиммунных реакций. Воздействие общих и местных гуморальных факторов не только стимулирует явления кардиосклероза, но и сообщает ему аутокаталитический характер. Прогрессирующее течение этого патологического процесса изменяет общую архитектуру и вязко-эластические свойства коллагенового каркаса миокарда, повышая энергозатратность сократительного цикла, что также способствует развитию СН [8].

Прогрессирующая структурно-метаболическая перестройка миокарда, обуславливающая ИКМП, представляет собой комплекс сложно интегрированных адаптационных и патологических изменений, обуславливающих прогрессирующее модифицирование всех его клеточных и неклеточных элементов, ведущих к недостаточности контрактильной функции вплоть до декомпенсации сердца. Присутствие гуморально зависимой составляющей в патогенезе этого процесса подтверждается дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и кардиопротекторной эффективностью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и альдостерона, препаратов, снижающих и нейтрализующих экспрессию ФНО- α и ИЛ-6 [4, 5].

Начальной фазе ИКМП соответствует адаптационная гипертрофия КМЦ с дессиминированными микрофокальными ишемическими повреждениями миокарда, мозаичными явлениями периваскулярного и диффузного кардиосклероза на фоне неравномерно выраженного интерстициального отека. Последующая дисрегуляторная перестройка КМЦ ведет к возрастающей морфофункциональной гетерогенности миокарда на фоне дисфункции его системы микроциркуляции и регенераторной недостаточности, обуславливающих необратимую альтерацию все большего числа КМЦ с возрастающей гиперфункцией сохранившихся клеток при отчетливо выраженных явлениях диффузного кардиосклероза. В совокупности это соответ-

ствует субкомпенсированному периоду развития ИКМП, более или менее продолжительно протекающему без манифестированных свидетельств СН, лишь при некотором снижении толерантности больных к физической нагрузке.

И только терминальную фазу данного растянутого во времени, далеко зашедшего процесса, по существу завершающего медленно прогрессирующую патологическую модификацию всех структурно-функциональных компонентов миокарда, которая клинически характеризуется СН и ремоделированием полости левого желудочка при выраженном ангио- и кардиосклерозе, сегодня диагностируют как ИКМП – клинко-морфологический вариант хронической ИБС с соответствующей кодировкой в МКБ-10.

Однако предпосылки инициации иммуновоспалительного процесса в патогенезе ИКМП появляются значительно раньше, на этапе становления хронической ИБС при диссеминированных повреждениях миокарда вследствие рецидивирующих эпизодов коронарной недостаточности. Этому способствует высокая чувствительность к ишемии симпатической иннервации миокарда.

При деструкции фосфолипидные компоненты цитомембран КМЦ становятся лигандами для Toll-подобных рецепторов макрофагов и эндотелиоцитов, которые стимулируют их цитокин-синтетическую активность, а при посредстве этих клеток – и других клеточных элементов тканевого микрорайона. В последующем к фосфолипидным биостимуляторам провоспалительной функции макрофагов присоединяются эндогенные лиганды-аллармины TLR, такие как производимая фибробластами гиалуроновая кислота или шопероны, освобождающиеся клетками при деструктивных изменениях [6, 11].

По мере развития патологического процесса колебания сердечного выброса и артериального давления регистрируются артериальными рецепторами высокого давления и кардиопульмональными низкого, передаются в центральную нервную систему с последующей активацией САС и системы вазопрессина и как следствие – увеличением частоты сокращений сердца, констрикцией резистивных сосудов и вен и реализацией механизма Франка – Старлинга [13]. В результате локальные нейрогуморальные сдвиги осложняются гиперактивацией наиболее важных звеньев гумо-

ральной регуляции сердечной деятельности: симпатoadренальной системы, РААС и натрийуретического фермента, тесно взаимодействующих друг с другом.

Долговременное активирование САС сочетается с изменением соотношения на сарколемме КМЦ плотности β_1 - и β_2 -рецепторов в пользу первых, что способствует перегрузке клеток Ca^{2+} , стимулируемых катехоламинами. На микрорегиональном уровне это усугубляется освобождением норадреналина поврежденными элементами интрамуральной нервной системы. Вследствие хронотропного действия нейромедиаторов, повышения давления наполнения и гипертрофии КМЦ возрастающая независимо от состояния венечного русла потребность миокарда в кислороде провоцирует ишемию пораженного сердца, дисфункцию митохондрия и контрактильного аппарата его рабочих клеток, оксидантный стресс, а в итоге – их онкоз или апоптоз.

Таким образом, патогенез хронической ИБС определяется как прогрессирующим атеросклеротическим стенозированием магистральных артерий сердца, так и адаптационными и патологическими изменениями всех других компонентов системы транспортно-трофического обеспечения и нейрогуморальной регуляции функции сократительного миокарда, с дисрегенераторной перестройкой КМЦ. Вовлекаемые в патологический процесс САС и РААС тесно взаимодействуют, оказывая стимулирующие эффекты друг на друга, а РААС – и на все клеточные элементы миокарда, которые в числе многочисленных биологически активных факторов секретируют цитокины, простагландины и другие медиаторы воспаления. При этом один из главных источников провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, -3, -6, ФНО- α и др.) – активированные макрофаги, «кооперирующиеся» с тучными клетками, эндотелиоцитами, элементами фибробластического ряда, активирующие форменные элементы крови [10, 27].

Белково-пептидные медиаторы воспаления повышают чувствительность клеток-мишеней к нейрогормонам, усиливая их действие. В свою очередь, воспалительные клетки оказывают модулирующее воздействие на РААС: тучные клетки являются основным источником химаз, трансформирующих А I в А II, макрофаги – ФНО- α и ИЛ-1, которые увеличивают плотность рецепторов к А II на фибробластах и других клет-

ках-мишенях, способствуя фибротизации миокарда [9, 21, 22].

Избыточная активация нейрогуморальных механизмов в совокупности с альтеративными изменениями КМЦ обуславливает формирование воспалительного компонента перестройки миокарда при хронической ИБС. Среди эффекторов нейрогуморальных систем ведущая роль в стимулировании клеток моноцитарно-макрофагального ряда, прежде всего ответственных за инициацию воспалительных реакций и продукцию основных провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантов, принадлежит А II и альдостерону [9, 40].

Активация системы провоспалительных цитокинов и, прежде всего, ФНО- α , определяет развитие вялотекущего воспалительного синдрома, который при ИКМП протекает с подключением iNOS и с прямым токсическим воздействием NO на миокард. Наряду с негативным воздействием на морфофункциональное состояние КМЦ это провоцирует наращивание массы интерстиция, подвергающегося фибротизации [12, 14].

Картина ИКМП, формирующаяся по мере развития патологического процесса, подвергается существенным изменениям при прогрессировании заболевания. Даже в тех случаях, когда течение ИБС не осложнено какими-либо факторами, предполагающими дополнительную функциональную нагрузку на миокард, например, артериальной гипертензией, закономерно наблюдают прирост массы сердца на 10–20 % и более [1].

При хронической коронарной недостаточности патологическая модификация вентрикулярных КМЦ, качественные и количественные изменения и нерациональное наращивание массы стромальных структур являются многокомпонентным процессом, включающим во многом взаимодействием адаптированные адаптационные и патологические сдвиги. Гуморально-зависимая гипертрофия и перестройка всех тканевых компонентов миокарда в условиях циркуляторной гипоксии и компенсаторной гиперфункции, облигатно сопряженная с подключением иммунвоспалительного компонента патогенеза, становятся ключевым звеном изменений, приобретают относительную автономность. Эти процессы нарушают естественные для сердечной мышцы «стромально-паренхиматозные» соотношения, все более ограничивая контрактильную функцию миокарда и обуславливая прогрессирующую СН.

Литература

1. Вихерт А.М., Жданов В.С., Соломова Р.И. Гипертрофия миокарда, артериальная гипертрофия и внезапная сердечная смерть // Бюл. Всесоюз. кардиол. Центра АМН СССР.– 1988.– № 11.– С. 12–19.
2. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность.– К.: Морион, 2002.– 136 с.
3. Гавриш А.С. Синдром недостаточности системы микроциркуляции миокарда при хронической ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. журн.– 2001.– № 2.– С. 116–121.
4. Зыков К.А., Татенкулова С.Н., Масенко В.П. и др. Выявление особенностей рецепторов врожденного иммунитета в острый период после инфаркта миокарда // Вестн. Рос. государств. мед. университета.– 2010.– № 1.– С. 19–24.
7. Козловская И.Ю., Шитов В.Н., Самойленко Л.Е. и др. Нарушения симпатической иннервации сердца у больных острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией // Кардиология.– 2004.– № 7.– С. 46–52.
8. Колосов Е.В. Роль интерстициального фиброза в ремоделировании левого желудочка при гипертонической болезни // Кровообіг та гемостаз.– 2005.– № 2.– С. 52–56.
9. Красносельский М.Я., Воробьев П.А., Цурко В.В. Взаимодействие нейрогуморальных и иммунных механизмов прогрессирования поражения миокарда // Тер. архив.– 2010.– Т. 82, № 9.– С. 77–80.
10. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Молекулярные механизмы действия гормонов. I. Рецепторы. Нейромедиаторы. Системы со вторыми посредниками // Биохимия.– 2005.– Т. 7, вып. 1.– С. 33–50.
11. Малайцев В.В., Богданова И.М., Макарова О.В. Белки теплового шока и их роль в развитии патологических процессов // Арх. пат.– 2008.– № 6.– С. 31–38.
12. Марков Х.М. Оксид азота и ишемическая болезнь сердца // Вестник Российской АМН.– 2009.– № 2.– С. 40–46.
13. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Патогенез и современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность.– 2002.– № 2.– С. 87–91.
14. Ольбинская Л.К., Сизова Ж.М. Хроническая сердечная недостаточность.– М.: Реафарм, 2002.– 344 с.
15. Осовская Н.Ю. Ишемическая кардиомиопатия: терминология, эпидемиология, патофизиология, диагностика, подходы к лечению // Новости медицины и фармации. Кардиология.– 2011.– С. 359.
16. Сергиенко В.Б., Самойленко Л.Е. Радионуклидная оценка состояния симпатической иннервации миокарда // Кардиол. вестник.– 2006.– Т. 1, № 2.– С. 43–51.
17. Скворцов А.А., Пожарская Н.И. Роль нейрогормональных систем в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Рус. мед. журн.– 1997.– Т. 7, Вып. 2.– С. 56–61.
18. Фролькис Р.А., Циомик В.А., Мхитарян Л.С., Лихтенштейн И.С. Способ моделирования ишемической болезни сердца // Открытия. Изобретения.– 1985.– № 30.
19. Черный В.И. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики // Внутренняя медицина.– 2007.– № 3.– С. 25–39.
20. Яблучанский Н.И. Современная терапия хронической сердечной недостаточности: значение антагонистов альдостерина // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. Сер.: Медицина.– 2007.– № 774, вип. 14.– С. 139–143.
21. Akgul A. Can Cardiac fibrosis be prevented? Mast cell inhibition versus anti-chymase activity // Eur. J. Cardiothorac. Surg.– 2009.– Vol. 35 (3).– P. 553–554.
22. Bader M., Gaten D. Update on tissue renin-angiotensin systems // J. Mol. Med.– 2008.– Vol. 86 (6).– P. 615–621.
23. Buelov H.P., Stahl F., Lauer B. et al. Alterations of myocardial presynaptic sympathetic innervation in patients with multi-vessel coronary artery disease but without history of myocardial infarction // Nucl. Med. Commun.– 2003.– Vol. 24.– P. 233–239.
24. Chon J.N. Critical review of heart failure: the role of vehicular remodelling in the therapeutic response // Clin. Cardiol.– 1995.– Vol. 18 (Suppl. 4).– P. 4–12.
25. Coker M.L., Thomas Ch.V., Clair M.J. et al. Myocardial matrix metalloproteinase activity and abundance with congestive heart failure // Amer. J. Physiol.– 1998.– Vol. 5, Pt. 2.– P. 1516–1523.
26. Creemers E., Daemen M., Cleutjens J. Localization of matrix metalloproteinases in human infarcted myocardium: Abstr. 2nd Eur. Res. Conf. Blood Pressure and Cardiovasc. Disease // Hypertension.– 1997.– Vol. 4.– P. 999.
27. Dandona P., Dhindsa S., Ghanim H., Chaudhuri A. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade // J. Hum. Hypertens.– 2007.– Vol. 21 (1).– P. 20–27.
28. Drimal J., Mislovicova M., Ismail A., Moncek F. Detrimental subtype-specific endothelin-1 (ET-1) signaling in myocardial cells: The ETA mediated proliferation and ETB receptor down-regulation // Physiol. Res.– 1999.– Vol. 1.– P. 9–19.
29. Dzau V.J. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease. A unifying hypothesis // Hypertension.– 2001.– Vol. 4.– P. 1047–1052.
30. Figueroa X.F., Gonzalez D.R., Boric M.P. Nitric oxide production and subcellular translocation of eNOS induced by flow changes in intact rat resistance arteries: Abstr. Sci. Meet. Physiol. Soc., Birmingham, 20–22 Dec., 1999 // J. Physiol. Proc.– 2000.– Vol. 523.– P. 109–110.
31. Fu Y.C., Chi C.S., Yin S.C. et al. Norepinephrine induces apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes through a reactive oxygen species-TNF alpha-caspase signaling pathway // Cardiovasc. Res.– 2004.– N 62 (3).– P. 558–567.
32. Grohe C., Kahlert S., Löbber K. et al. Estrogensynthese in kardiomyozyten // Nieren- und Hochdruckkrankh.– 1996.– Vol. 5.– P. 231–232.
33. Ishibashi Y., Urabe Y., Tsutsui H. Negative inotropic effect of basic fibroblast growth factor on adult rat cardiac myocyte // Circulation.– 1997.– Vol. 8.– P. 3501–3504.
34. Iwai N., Inagami T., Ohmichi N. Renin is expressed in rat macrophage/monocyte cells // Hypertension.– 1996.– Vol. 3, Pt. 1.– P. 399–403.
35. Kim Sh., Ohta K., Hamaguchi A. Angiotensin II induces cardiac phenotypic modulation and remodeling in vivo in rats // Hypertension.– 1995.– Vol. 6.– P. 1252–1259.
36. Lang D., Shakesby A., Mosfar S., Lewis M. Angiotensin II exposure up-regulates NADH/NADPH oxidase-mediated superoxide anion production by guinea-pig coronary microvascular endothelial cells in culture: Pap. Physiol. Soc. Sci. Meet., Cambridge, 15–17 Dec., 1997 // J. Physiol. Proc.– 1998.– Vol. 506.– P. 18.
37. Loucks E., Godin D., Walley K., Oayumi K. The role of platelet activating factor in cardiac dysfunction and apoptosis during ischemia-reperfusion in the ex vivo rabbit heart: Pap. CSCI Reg. Meet. Young Invest. Forum, Vancouver, June 26, 1999. // Clin. Invest. Med.– 1999.– Vol. 5.– P. 226.
38. Massey K.D., Strieter R.M., Kunkel S.L. et al. Cardiac myocytes release leukocyte-stimulating factors // Amer. J. Physiol.– 1995.– Vol. 3, Pt. 2.– P. H980–H987.
39. Müller-Werdan U., Wedan K. Immune modulation by catecholamines – a potential mechanism of cytokine release in heart failure // Herz.– 2000.– Vol. 3.– P. 271–273.
40. Neves M.F., Amiri F., Viridis A. et al. Role of aldosterone in angiotensin II-induced cardiac and aortic inflammation, fibrosis, and hypertrophy // Can. J. Physiol. Pharmacol.– 2005.– Vol. 83 (11).– P. 999–1006.

41. Pagano P.J., Chanock S.J., Siwik D.A. et al. Angiotensin II induces p67phox mRNA expression and NADPH oxidase superoxide generation in rabbit aortic adventitial fibroblasts // *Hypertension*.– 1998.– Vol. 2.– С. 331–337.
42. Pernow J., Wang Q.–D. Endothelin in myocardial ischaemia and reperfusion. // *Cardiov. Res.*– 1997.– № 3.– P. 518–526.
43. Santos R.A., Ferreira A.J. Angiotensin-(1-7) and rennin-angiotensin system // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*– 2007.– Vol. 16.– P. 122–128.
44. Schlaich M.P., Schobel H.P., Hilgers K. et al. Impact of aldosterone on left-ventricular structure and function in young normotensive and mildly hypertensive subjects // *Am. J. Cardiol.*– 2000.– Vol. 85.– P. 1199–1206.
45. Simula S., Vanninen E., Viitaten L. et al. Cardiac adrenergic innervation is affected in asymptomatic subjects with very early stage of coronary artery disease // *J. Nucl. Med.*– 2002.– Vol. 43.– P. 1–7.
46. Takizawa T., Gu M., Chobanian A. V., Brecher P. Effect of nitric oxide on DNA replication induced by angiotensin II in rat cardiac fibroblasts // *Hypertension*.– 1997.– Vol. 5.– P. 1035–1040.
47. Tipnis S., Hooper N., Hyde R. et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-intensitive carboxypeptidase // *J. Biol. Chem.*– 2000.– Vol. 275.– P. 3338–3343.
48. Watson S., Burnside T., Carver W. Angiotensin II-stimulated collagen gel contraction by heart fibroblasts: Role of the AT1 receptor and tyrosine kinase activity // *J. Cell. Physiol.*– 1998.– Vol. 2.– P. 224–231.
49. Wehrauch D., Tessmer J., Warltier D. C., Chilian W. M. Repetitive coronary artery occlusions induce release of growth factors into the myocardial interstitium // *Amer. J. Physiol.*– 1998.– Vol. 3, Pt. 2.– P. H969–H976.
50. Whelan R.S., Kalpinskiy V., Kitsis R. Cell death in pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance // *Ann. Rev. Physiol.*– 2010.– Vol. 72.– P. 19–44.
51. Winegrad S. Endothelial cell regulation of contractility of the heart // *Annu. Rev. Physiol.*– 1997.– Vol. 59.– P. 505–525.
52. Yamamoto K., Ikeda U., Okada K. Arginin vasopressin increases nitric oxide synthesis in cytokine-stimulated rat cardiac myocytes // *Hypertension*.– 1997.– Vol. 5.– P. 1112–1120.
53. Yue P., Massie B. M., Simpson P. C., Long C. S. Cytokine expression increases in nonmyocytes from rats with postinfarction heart failure // *Amer. J. Physiol.*– 1998.– Vol. 1, Pt. 2.– P. 250–258.

Поступила 11.01.2013 г.

Ішемічна кардіоміопатія: нейрогуморальні та імунозапальні аспекти пато- і морфогенезу

В.М. Коваленко, О.С. Гавриш

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

Морфофункціональну перебудову міокарда при хронічній ішемічній хворобі серця вивчали на клінічному (патологоанатомічні розтини й інтраопераційні кардіобіоптати) та експериментальному (моделювання гострої та рецидивуючої коронарної недостатності за допомогою вазопресину) матеріалі. Використовували комплекс загальногістологічних, гістохімічних тестів, поляризаційну й електронну мікроскопію. Встановлено, що патологічний процес у міокарді, індукований і підтримуваний циркуляторною гіпоксією, здійснюється за активної участі інтрамуральної (симпатичної) іннервації з залученням усіх клітинних елементів тканинного мікрорайону, які продукують широкий спектр біологічно активних чинників нейрогуморального й імунозапального характеру, що надають взаємопотенційний вплив на клітини, які їх секретують. Інтегральний результат цих процесів – фібротизація інтерстицію міокарда і зниження його контрактильної функції, які й визначають морфологічну і клінічну картину ішемічної кардіоміопатії.

Ключові слова: морфогенез, ішемічна кардіоміопатія.

Ischemic cardiomyopathy: neurohumoral and immunological aspects of patho- and morphogenesis

V.N. Kovalenko, A.S. Gavrish

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Morphofunctional reorganization of myocardium in chronic ischemic heart disease were studied based on clinical (postmortem examination and intraoperative tissue samplings) and experimental data (modeling of acute and recurrent coronary insufficiency with vasopressin). General histological, histochemical tests, polarization and electron microscopy were used. It was determined that disease process in myocardium induced and maintained by circulatory hypoxia, implemented with active participation of intramural (sympathetic) innervation involving all cellular elements of fabric district producing wide range of biologically active neurohumoral and immunological factors. They provide interaction potentiating effect on cells secreting. Integral result of these processes was a progressive myocardium interstitial fibrotization and reducing its contractile function, which determine the morphological and clinical patterns of ischemic cardiomyopathy.

Key words: morphogenesis, ischemic cardiomyopathy.