

Лискова Ю. В.¹, Стадников А. А.¹, Саликова С. П.²

¹ – ФГБОУ ВО «ОрГМУ» МЗ РФ, 460000, Оренбург, ул. Советская, д. 6,

² – ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

РОЛЬ ТЕЛОЦИТОВ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА И РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Ключевые слова: телоциты, ремоделирование миокарда, сердечная недостаточность, коронарное шунтирование, осложнения

Ссылка для цитирования: Лискова Ю. В., Стадников А. А., Саликова С. П. Роль телоцитов в ремоделировании миокарда и развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после коронарного шунтирования. *Кардиология*. 2018;58(8):29–37

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение роли сердечных телоцитов (Тц) в ремоделировании миокарда и влияния изменений их морфологии на клинический исход коронарного шунтирования (КШ) у пациентов с ХСН. **Материалы и методы.** Проанализировано течение периоперационного периода у 83 пациентов (43 мужчин и 40 женщин) с ХСН I, IIa и IIb стадий, I–III ФК по NYHA, подвергшихся операции КШ. Биоптаты миокарда ушка правого предсердия (УПП), полученные в процессе КШ, были изучены с использованием общегистологических, иммуногистохимических (экспрессия белков CD-34/vimentin, MMP-2, TIMP-1, caspase-3, bcl-2) и морфометрических методов. **Результаты.** При анализе миокарда УПП группы пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) после КШ выявлено достоверное снижение диаметра кардиомиоцитов (КМЦ) их ядер, объемной плотности (ОП) КМЦ, значимое уменьшение ОП Тц, трофического индекса; увеличение КМЦ с признаками апоптоза, ОП стромы, нарушение соотношения MMP-2/TIMP-1. **Выводы.** Межклеточная сеть Тц с секретируемыми регуляторными факторами и микровезикулами является важным структурно-функциональным звеном миокарда. Уменьшение ОП Тц оказывает существенное влияние на ремоделирование и регенераторный потенциал миокарда, приводя к развитию ССО у пациентов с ХСН.

Liskova Y. V.¹, Stadnikov A. A.¹, Salikova S. P.²

¹ – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, “Orenburg State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Sovetskaya 6, Orenburg 460000,

² – S. M. Kirov Military Medical Academy, Akademika Lebedeva 6, St.-Petersburg 194044, Russia

THE ROLE OF TELOCYTES IN MYOCARDIAL REMODELING AND THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

KEYWORDS: TELOCYTES, MYOCARDIAL REMODELING, HEART FAILURE, CORONARY BYPASS SURGERY, COMPLICATIONS

For citation: Liskova Y. V., Stadnikov A. A., Salikova S. P. The role of telocytes in myocardial remodeling and the development of cardiovascular complications in patients with chronic heart failure after coronary artery bypass grafting. *Kardiologiia*. 2018;58(8):29–37

SUMMARY

Aim of the study. A study of the role of cardiac telocytes (Tc) in myocardial remodeling and the effect of changes in their morphology on the clinical outcome of coronary bypass (CABG) in patients with chronic heart failure (CHF). **Materials and methods.** The perioperative period was analyzed in 83 patients (43 men and 40 women) with CHF I, IIa and IIb, NYHA functional class I–III undergoing CABG. Myocardial biopsy of the right atrial appendage (RAA), obtained during the CABG, was studied using histological, immunohistochemical (expression of CD-34/vimentin, MMP-2, TIMP-1, caspase-3, bcl-2) and morphometric methods. **Results.** In the analysis of the myocardium of RAA of a group of patients with cardiovascular complications (CVC) after CABG, a significant decrease in the diameter of cardiomyocytes (CMCs) of their nuclei, bulk density (BD) of CMC, a significant decrease in BD Tc, trophic index; an increase in CMC with signs of apoptosis, BD of stroma, a violation of the ratio of MMP-2/TIMP-1. **Conclusions.** The intercellular network Tc with secreted regulatory factors and microvesicles is an important structural and functional link of the myocardium. The decrease in BD Tc has a significant effect on the remodeling and regenerative potential of the myocardium, leading to the development of CVC in patients with CHF.

Современная концепция сердечно-сосудистого континуума представляет собой последовательный каскад взаимосвязанных этиопатофизиологических событий под влиянием многочисленных ФР до возникновения ССЗ, приводя-

щих к развитию ХСН вплоть до ее терминальной стадии [1]. Среди механизмов прогрессирования ХСН в настоящее время важное значение придается сердечной дисфункции, ремоделированию миокарда и сосудистой системы.

Ремоделирование ЛЖ представляет собой комплекс молекулярных, клеточных и интерстициальных нарушений, обуславливающих изменение размера, формы и функции сердца в результате патологических воздействий, в качестве которых могут выступать ишемия, воспаление, гемодинамическая перегрузка и нейрогормональная активация [2]. Показано, что в основе ремоделирования миокарда лежат базовые биологические механизмы, определяющие клеточный гомеостаз: гипертрофия, некроз, апоптоз мышечных и немышечных клеток сердца, пролиферация фибробластов, увеличение фибриллярного коллагена и фиброз [3].

Реорганизация внеклеточного матрикса (ВМ) миокарда является важным компонентом миокардиального ремоделирования и включает изменение количества стромальных клеток, дисбаланс между матриксными металлопротеиназами (ММП) и их тканевыми ингибиторами (ТИМП), а также нарушения в метаболизме коллагена I и III типов [4]. Длительное время ведущее место в реорганизации ВМ миокарда при ХСН отводилось сердечным фибробластам. Однако на сегодняшний день в ряде исследований продемонстрировано участие в развитии ремоделирования миокарда нового типа интерстициальных клеток – телоцитов (Тц), имеющих особенную морфологию: небольшое тело с чрезвычайно длинными и тонкими отростками – телоподиями (Тп) [5]. Несмотря на то, что Тц составляют всего 1–1,5% клеток миокарда, они формируют сложную трехмерную сеть и участвуют в межклеточной сигнализации, располагаясь на очень близком расстоянии от кардиомиоцитов (КМЦ) и стромальных клеток [6]. Недавно получены данные о паракринных механизмах взаимодействия сердечных Тц с окружением посредством контакт-зависимой секреции малых сигнальных молекул и выделения микровезикул, содержащих белки, РНК и микроРНК [7]. Кроме того, благодаря тесному взаимодействию со стволовыми клетками и/или клетками-предшественниками Тц, вероятно, могут участвовать в процессах тканевой репарации/регенерации миокарда, а также выступать в качестве потенциальных стимуляторов ангиогенеза [8]. И хотя роль сердечных Тц остается пока предметом многочисленных дискуссий, появляется все больше доказательств их значения в сохранении тканевого гомеостаза миокарда.

В связи с вышесказанным целью настоящей работы стало определение роли сердечных Тц (коэкспрессия белков CD-34/vimentin) в ремоделировании миокарда и прогнозировании клинических исходов коронарного шунтирования (КШ) у пациентов с ХСН.

Материалы и методы

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Оренбургского государственного медицинского университета. Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Всеми

участниками подписано добровольное информированное согласие. Проанализировано течение периоперационного периода у 83 пациентов (43 мужчины и 40 женщин) с ХСН I, IIА и IIБ стадиями, I–III ФК по NYHA, подвергшихся операции КШ в ГБУЗ «ООКБ» г. Оренбурга в период с сентября 2013 г. по октябрь 2014 г. Всем пациентам перед выполнением КШ проводились физикальный осмотр, определение клинико-функционального состояния (тест 6-мин ходьбы – ТШХ, Миннесотский опросник качества жизни, шкала оценки клинического состояния по В.Ю. Марееву), ЭхоКГ исследование в одномерном, двухмерном и доплеровском режиме на аппарате «Acuson 128X10» (Япония), стандартное лабораторно-инструментальное обследование. Биоптаты миокарда ушка правого предсердия (УПП), полученные в процессе КШ, были изучены общегистологическими, иммуногистохимическими (ИГХ) методами (оценка коэкспрессии белков CD-34/vimentin, маркеров идентификации сердечных Тц, экспрессии белков внеклеточного матрикса ММП-2, ТИМП-1, апоптотических белков caspase-3, bcl-2 с использованием набора реактивов «Spring Bioscience», USA). Морфологический анализ проводился на микровизоре проходящего света «mViso – 101» («ЛОМО», Россия) с применением программы «ImageJ 1,48v» (USA). Морфометрия объектов осуществлялась в соответствии со сложившимися принципами системного количественного анализа [9]. Экспрессию caspase-3, bcl-2 определяли как число окрашенных КМЦ, деленное на 1000 клеток в 20 случайно выбранных полях зрения. Оценку локализации и интенсивности иммунной реакции ММП-2, ТИМП-1 проводили полуколичественным методом +/+++ в 20 полях зрения (100%). Для изучения объемной плотности структур миокарда и клеток CD-34/vimentin (+) применялось наложение квадратной сетки (Pt=225) на микрофотографии гистологических срезов миокарда при стандартном увеличении (x400). Снятие морфометрических параметров осуществляли путем подсчета точек пересечения вертикальных и горизонтальных линий сетки. Измерение линейных параметров проводилось путем калибровки электронной линейки с известной величиной деления, равной 50 мкм. Объем выборки при морфометрии параметров составлял не менее 20 полей зрения для каждого наблюдения. В качестве контроля использовались биоптаты УПП, полученные в отделе судебно-медицинской экспертизы трупов ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы» г. Оренбурга от пациентов обоего пола (7 женщин и 7 мужчин), не имеющих патологии сердечно-сосудистой системы и значимой патологии со стороны других органов и систем.

Диагностика и лечение ХСН всем пациентам проводились согласно Национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН 2013 г. [10]. Операция КШ выполнялась в плановом порядке. На 10–14-е сутки после операции оценивались послеопера-

ционная летальность и развитие сердечно-сосудистых (ССО) осложнений: ИМ, тромбоэмболия легочной артерии, нарушение ритма и проводимости, острое нарушение мозгового кровообращения. Смерть или хотя бы одно из осложнений относили к проявлению неблагоприятного госпитального исхода. В исследование не включались пациенты с сопутствующими острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, иммунокомплексными заболеваниями и хронической патологией в стадии обострения.

При статистической обработке полученных результатов проверка нормальности распределения данных проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых $n > 50$) или критерия Шапиро-Уилка (при $n < 50$). Количественные признаки представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). Для оценки достоверности различий между опытными и контрольными группами в случае нормального распределения количественных данных использовали t -критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей, в других случаях непараметрический U -критерий Манна-Уитни. В случае альтернативных признаков определяли долю объектов в выборке, обладающих этим признаком. Доли различных выборок сравнивали друг с другом посредством критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йейтса. Исследование взаимосвязи между признаками осуществляли при помощи парного коэффициента линейной корреляции Спирмена (r). Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты

В таблице 1 представлена клинико-анамнестическая характеристика пациентов. Средний возраст обследуемых составил у мужчин $57,4 \pm 7,27$ лет, у женщин $61,4 \pm 7,93$ лет. Женщины были старше мужчин ($p=0,002$), имели достоверно более тяжелое течение ХСН (по данным ШОКС, $p=0,014$), более высокую коморбидную нагрузку ($p=0,035$) и более низкое качество жизни (по Миннесотскому опроснику, $p=0,043$) (табл. 1).

Таблица 2. Сравнительная характеристика летальности и сердечно-сосудистых осложнений на 10–14-е сутки в группах наблюдения после КШ

Показатели	Значения абс. (%)		
	Женщины ($n=40$)	Мужчины ($n=43$)	Общее число ($n=83$)
Летальность	0	1 (2,3%)	1 (1,2%)
ИМ	1 (2,5%)	0	1 (1,2%)
Пароксизм ФП + переход в постоянную форму	9 (22,5%)	6 (14%)	15 (18,1%)
Пароксизм ФЖ	1 (2,5%)	0	1 (1,2%)
Тампонада сердца	1 (2,5%)	1 (2,3%)	2 (2,4%)
Полная АВ блокада с постановкой ЭКС	1 (2,5%)	1 (2,3%)	2 (2,4%)
ОНМК	2 (5%)	1 (2,3%)	3 (3,6%)
Острая энцефалопатия, ретроградная амнезия	0	1 (2,3%)	1 (1,2%)
Всего	15 (37,5%)	11 (25,6%)	26 (31,3%)

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, подвергшихся операции коронарного шунтирования

Показатели	Значения	
	Женщины ($n=40$), абс. (%)	Мужчины ($n=43$), абс. (%)
ИБС, стенокардия: I ФК	5 (12,5%)	1 (2,3%)
II ФК	8 (20%)	12 (28%)
III ФК	26 (65%)	29 (67,4%)
IV ФК	1 (2,5%)	1 (2,3%)
ИМ в анамнезе	17 (42,5%)	25 (58,1%)
ФП постоянная форма	5 (12,5%)	2 (4,65%)
ФП пароксизм форма	15 (37,5%)	10 (23,3%)
АГ: I степени	0 (0%)	8 (18,6%)
2 степени	10 (25%)	3 (6,9%)
3 степени	30 (75%)	32 (74,4%)
ХСН: I стадия	5 (12,5%)	12 (27,9%)
IIA стадия	32 (80%)	29 (67,4%)
IIIB стадия	3 (7,5%)	2 (4,65%)
ХСН ФК по NYHA: I	2 (5%)	5 (11,6%)
ФК II	13 (32,5%)	29 (67,5%)
ФК III	25 (62,5%)	9 (20,9%)
Тест 6-мин ходьбы, м	$315 \pm 92,02$	$343,9 \pm 83,18$
ШОКС, баллы	$5,8 \pm 2,2$	$4,9 \pm 1,9^*$
Миннесотский опросник, баллы	$41,83 \pm 15,04$	$36,67 \pm 14,69^*$
Коморбидная нагрузка	$3,86 \pm 1,69$	$2,88 \pm 1,42^*$

* – $p < 0,05$ при сравнении групп мужчин и женщин.

При анализе послеоперационного периода в 1,2% случаев наблюдался летальный исход в группе пациентов-мужчин в связи с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности. Частота ССО в группах на 10–14-е сутки после КШ представлена в таблице 2.

При оценке данных дооперационного обследования больных в зависимости от стадии ХСН и пола отмечались достоверные отличия в группах по ряду показателей ЭхоКГ, представленных в таблице 3. Обращает на себя внимание то, что у женщин регистрировались меньшие линейные

Таблица 3. Сравнительная характеристика достоверных различий данных ЭхоКГ у пациентов в зависимости от пола и стадии ХСН до коронарного шунтирования

Показатели ЭхоКГ	Значения (M±m)					
	Женщины (n=40)			Мужчины (n=43)		
	I	II A	II B	I	II A	II B
КДР, мм	50,50±5,17 ^{^^}	53,47±7,02	61,01±15,55 [^]	56,34±3,35*	61,57±7,1**	62,3±4,02
КСР, мм	33,77±5,16 ^{^^}	34,88±5,91*	45,50±13,43 [^]	37,13±2,59*	42,7±8,79**	54,2±5,25 [§]
КДО, мл	139,8±47,4 ^{^^}	157,70±45,61*	223,84±61,38 [^]	166,33±24,30*	211,6±48,8**	158,5±49,3 [§]
КСО, мл	54,0±22,68	59,16±24,43*	94,26±45,13 [^]	60,40±11,63*	96,20±34,87**	129,7±71,8
ФВ, %	61,16±6,83	61,86±7,63*	52,25±7,07 [^]	61,91±4,71*	54,86±9,96**	40,9±7,6 [§]
ΔS	32,94±5,12	33,43±5,93	25,50±3,53	33,05±3,43*	28,18±5,04**	25,00±4,86
ЛП, мм	37,1±4,67* ^{^^}	43,57±14,33	45,52±4,27	42,71±11,18	45,39±10,68	48,8±6,63
ПП, мм	39,06±5,04	39,96±7,22	46,58±12,72	39,55±3,42*	42,94±5,40**	45,9±6,1
Рла, мм рт. ст.	23,8±5,27* ^{^^}	32,31±10,19	36,54±9,86 [§]	30,01±6,14	34,02±10,54	59,4±15,57 [§]
Е/А	0,85±0,35	0,90±0,23	0,96±0,37	1,08±0,17*	0,78±0,18	0,84±0,31

* – p<0,05 при сравнении внутри групп женщин и мужчин с ХСН I и II A стадий. ^ – p<0,05 при сравнении внутри групп женщин и мужчин с ХСН I и II B стадий. * – p<0,05 при сравнении внутри групп женщин и мужчин с ХСН II A и II B стадий. ^^ – p<0,05 при сравнении групп женщин и мужчин с ХСН I стадий. ** – p<0,05 при сравнении групп женщин и мужчин с ХСН II A стадий. § – p<0,05 при сравнении внутри групп женщин и мужчин с ХСН II B стадий.

ΔS – степень систолического укорочения переднезаднего размера ЛЖ, ЛП – вертикальный размер левого предсердия,

ПП – правое предсердие, Рла – давление в легочной артерии, Е/А – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения.

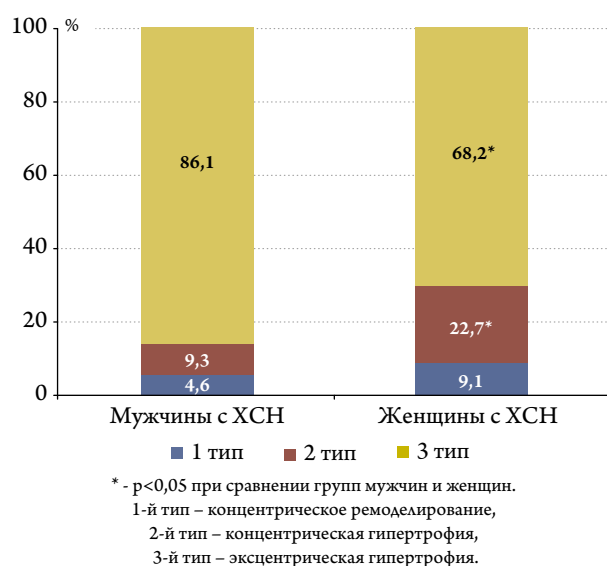


Рисунок 1. Сравнительная характеристика типов ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с ХСН до КШ

и объемные размеры полости ЛЖ, нормальная ФВ при всех стадиях ХСН. У мужчин ФВ ЛЖ достоверно снижалась по мере нарастания тяжести ХСН. При сравнении ЭхоКГ параметров в группах мужчин и женщин с благоприятным и неблагоприятным исходом КШ достоверных различий выявлено не было.

У всех пациентов наблюдались нарушения структурно-геометрической адаптации сердца (рис. 1). У мужчин достоверно чаще выявлялось эксцентрическое ремоделирование ЛЖ (масса миокарда ЛЖ – 331,96±93,69 г, индекс относительной толщины (ИОТ) стенки ЛЖ – 0,36±0,047), чем у женщин (масса миокарда ЛЖ – 285,17±85,79 г; ИОТ – 0,39±0,066). При оценке типов диастолический дисфунк-

ции (ДД) миокарда ЛЖ у мужчин и женщин установлено, что 1-й тип ДД встречался у 84,2/78,6% (мужчин/женщин), 2-й тип – у 10,5/17,9%, 3-й тип – у 5,3/3,6% соответственно. При сравнении частоты встречаемости типов ремоделирования миокарда ЛЖ в группах мужчин и женщин с благоприятным и неблагоприятным исходом КШ достоверных различий не обнаруживалось.

При анализе миокарда УПП у пациентов с ХСН регистрировались структурно-функциональные изменения, выраженность которых достоверно не зависела от стадии ХСН, но при этом достоверно отличалась в группах с благоприятным и неблагоприятным исходом КШ (табл. 4). У пациентов обоих полов с неблагоприятным исходом КШ в миокарде УПП наблюдалось достоверное уменьшение диаметра (d) КМЦ и их ядер, объемной плотности (ОП) КМЦ, трофического индекса, отражающего состояние трофики миокарда. При этом независимо от пола в группах с неблагоприятным течением послеоперационного периода отмечалось достоверное возрастание ОП стромы и индекса Керногана (показатель пропускной способности микроциркуляторного русла миокарда).

В миокарде УПП в группах с неблагоприятным исходом КШ независимо от пола обнаруживались достоверное снижение коэкспрессии белков CD-34/vimentin (рис. 2), характеризующих ОП сердечных Тц, и уменьшение экспрессии антиапоптотического белка bcl-2 и ТИМП-1. При этом наблюдалось достоверное увеличение индекса апоптоза (экспрессия caspase-3) и активности ММП-2. При анализе миокарда УПП, окрашенного на vimentin, кроме vimentin (+) интерстициальных клеток, встречались vimentin (+) КМЦ (рис. 3), чаще в группе женщин с благоприятным исходом

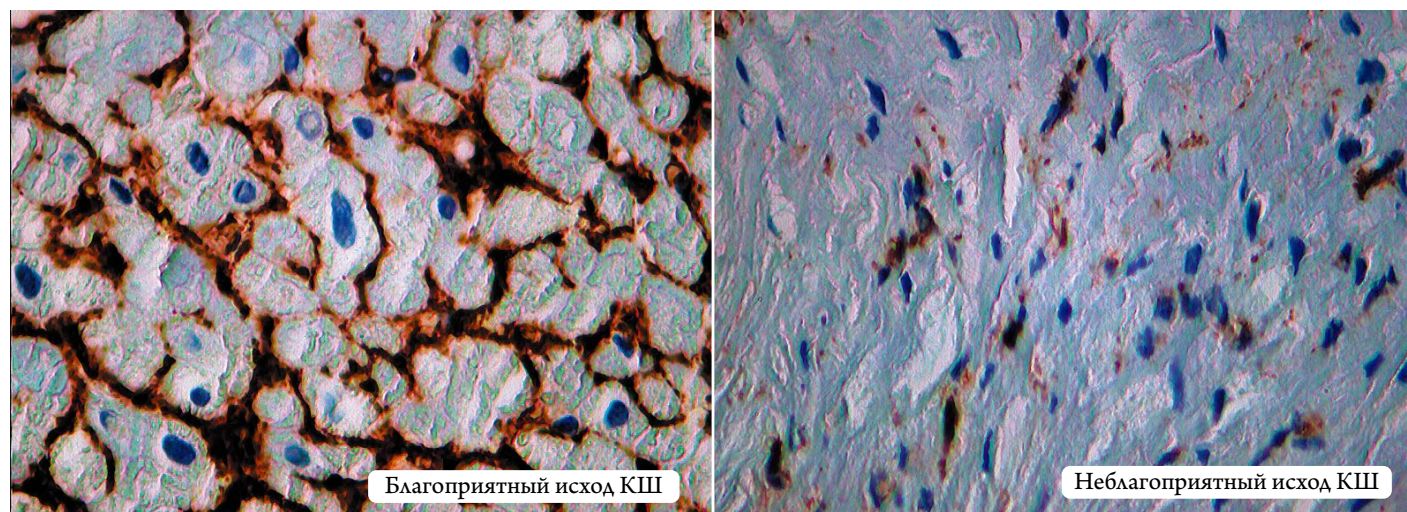


Рисунок 2. Фрагменты миокарда УПП пациентов с разным исходом КШ.
Окраска: иммуногистохимическая реакция для выявления CD-34. Ув. об. 40, ок. 10.

Таблица 4. Структурно-функциональные изменения миокарда УПП у пациентов в исследуемых группах

Показатели	Значения (M±m)					
	Женщины (n=7) контроль	Женщины (n=25) без ССО	Женщины (n=15) с ССО	Мужчины (n=7) контроль	Мужчины (n=32) без ССО	Мужчины (n=11) с ССО
Морфометрические показатели миокарда УПП в исследуемых группах						
d КМЦ, мкм	9,76±3,28	14,97±3,47	13,55±3,53*	12,14±3,52	15,08±3,88	13,27±2,46*
d ядра КМЦ, мкм	4,52±1,13	5,74±1,21	5,60±1,51	4,92±1,09	6,46±1,77^	5,03±1,15*
ОП КМЦ, об. %	78,37±6,07	71,37±5,49	52,48±9,10*	79,08±7,36	70,08±8,21	56,93±10,78*
ОП стромы, об. %	17,84±4,86	28,56±5,44	47,52±9,10*	16,96±5,38	29,31±8,06	43,06±10,78*
ПСО	4,05±0,46	2,62±0,69	1,19±0,51*	3,96±0,98	2,69±1,08	1,48±0,60*^
ОП капил- ляров, об. %	21,79±3,64	16,15±3,83	12,76±3,63	19,15±3,47	16,49±4,69	11,00±3,72
Трофический индекс	0,27±0,05	0,22±0,07	0,17±0,05*	0,25±0,08	0,21±0,08	0,16±0,09*
Индекс Керногана	0,49±0,73	1,39±0,82	1,51±0,74	0,51±0,66	1,20±0,50	1,84±0,47*^
Иммуногистохимические показатели миокарда УПП в исследуемых группах						
CD-34/ vimentin, об. %	18,18±3,15	22,69±3,56	6,53±2,92*	16,76±3,23	20,94±3,12	6,46±3,58*^
Caspase-3, %	0,01±0,002	0,58±0,26	4,63±0,44*	0,02±0,001	1,64±0,36^	4,95±0,48*
Bcl-2, %	0,05±0,001	1,26±0,29	0,71±0,25*	0,03±0,001	0,36±0,29^	0,23±0,15^
MMP-2	+ / ++ (42,5±6,8 / 53,9±7,2%)	+ / ++ (21,7±5,5 / 78,2±5,6%)	+ / +++* (83,5±5,9 / 6,4±5,3%)	+ / ++ (49,7±8,2 / 44,9±7,8%)	+ / +++^ (58,1±9,4 / 43,1±9,5%)	+ / +++*^ (58,9±6,9 / 40,5±6,7%)
TIMP-1	+ / ++ (56,92±5,7 / 41,3±5,9%)	++ / +++ (6,47±4,6 / 92,9±5,3%)	+ / +++ / +++* (9,5±6,8 / 24,6±8,1 / 66,9±8,9%)	+ / ++ (45,4±5,6 / 53,7±6,2%)	++ / +++ (5,9±4,7 / 93,2±5,8%)	+ / +++ / +++* (19,1±6,3 / 29,2±8,9 / 52,9±7,3%)

* – p<0,05 при сравнении в группе женщин и в группе мужчин с разными исходами КШ;

^ – p<0,05 при сравнении между сопоставимыми группами женщин и мужчин с разными исходами КШ. d – диаметр.

ОП КМЦ – объемная плотность кардиомиоцитов. ОП стромы – объемная плотность сосудов и соединительной ткани.

ПСО-паренхиматозно-стромальное отношение. Трофический индекс – это отношение ОП капилляров к ОП КМЦ.

Индекс Керногана – отношение толщины средней оболочки сосудистой стенки к ширине просвета сосуда.

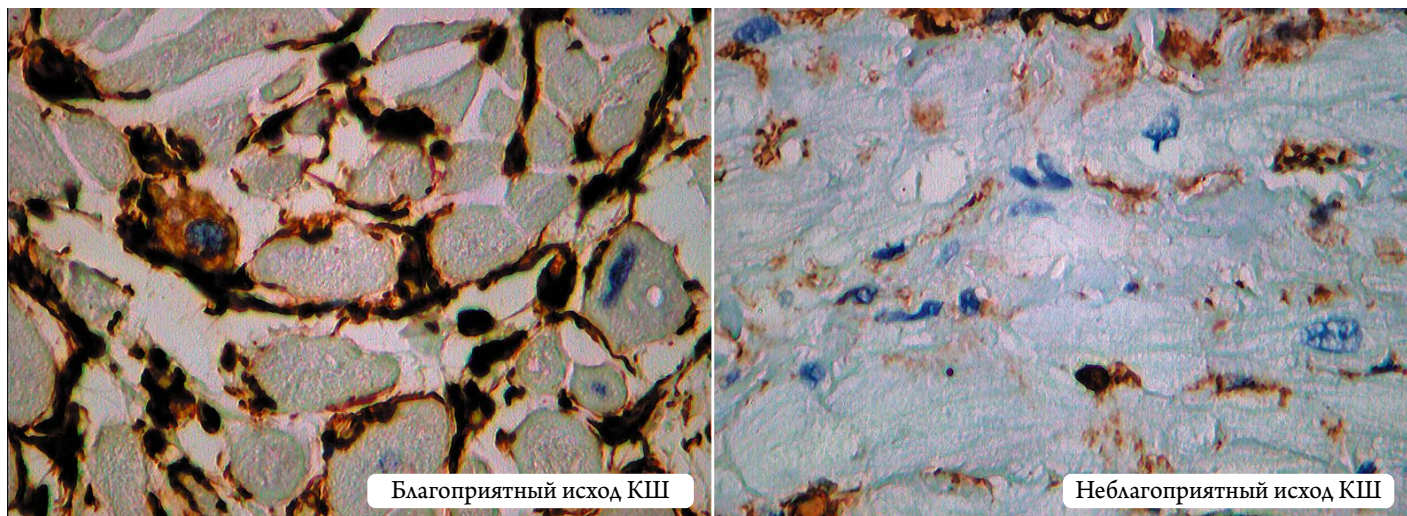


Рисунок 3. Фрагменты миокарда УПП пациентов с разным исходом КШ. Окраска: иммуногистохимическая реакция для выявления vimentin. Ув. об. 40, ок. 10.

КШ. При этом в миокарде УПП группы контроля и неблагоприятного исхода КШ vimentin (+) КМЦ не выявлялись.

При проведении корреляционного анализа между ОП сердечных Тц и показателями структурно-функционального состояния сердца, по данным ЭхоКГ, как у женщин, так и у мужчин с ХСН в группах с неблагоприятным исходом КШ была выявлена достоверная отрицательная связь с некоторыми линейными/объемными параметрами ЛЖ (табл. 5). Кроме того, определена достоверная связь между ОП сердечных Тц, индексом Керногана и ИГХ показателями миокарда (табл. 5).

Обсуждение

В настоящее время установлены многочисленные механизмы ремоделирования миокарда, но их роль в прогрессировании ХСН до конца не определена. КМЦ и интерстициальные клетки считаются основными участниками структурной перестройки миокарда при ХСН [3]. В нашем исследовании показано, что у пациентов с благоприятным исходом КШ отмечается достоверное увеличение d КМЦ и их ядер на фоне снижения ОП КМЦ и увеличения индекса апоптоза. Известно, что гипертрофия КМЦ – это компенсаторный ответ на их гибель и увеличивающийся миокардильный стресс, поддерживающий систолическую функцию сердца при ХСН [3]. Сердечная гипертрофия влечет за собой сложную структурную реорганизацию миокарда, включающую перегруппировку мышечных волокон, интерстициальный фиброз, накопление внеклеточного матрикса и ангиогенез [2]. При этом у пациентов с благоприятным исходом КШ в миокарде УПП наблюдалось увеличение ОП Тц (экспрессия CD-34/vimentin), которые чаще встречались в виде периваскулярно и интрамиокардиально расположенных скоплений. Увеличение плотности сердечных Тц продемонстрировано и другими исследователями при гипертрофии сердца [6], что, вероятно, связано с их компенсаторной гипертрофией и/или пролиферацией,

Таблица 5. Достоверная корреляционная взаимосвязь объемной плотности телецитов с показателями структурно-функционального состояния миокарда у пациентов (мужчин и женщин) с неблагоприятным исходом КШ

Показатели	Сердечные телециты (CD-34/vimentin)	
	Spearman R	p
КДР, мм	–0,263	0,026
КДО, мл	–0,257	0,029
КСО, мл	–0,253	0,032
Индекс Керногана	–0,241	0,008
ММП-2, умеренная экспрессия	0,224	0,010
ММП-2, выраженная экспрессия	–0,218	0,012
ТИМП-1, легкая экспрессия	–0,347	0,00005
ТИМП-1, выраженная экспрессия	0,424	0,00000001
Bcl-2	0,346	0,00005

необходимой для поддержания правильной работы трехмерной межклеточной коммуникативной системы миокарда. Тц с помощью длинных Тп тесно взаимодействуют с КМЦ и, возможно, представляют собой «функциональный блок», что подтверждается результатами нашего исследования, показавшими наличие достоверной отрицательной корреляционной связи между линейными/объемными параметрами ЛЖ и ОП Тц в миокарде пациентов с ХСН.

Интересным фактом является появление vimentin (+) КМЦ в миокарде УПП у пациентов в группах с благоприятным исходом КШ, отсутствующих в контрольной группе. Известно, что vimentin – белок промежуточных филаментов, присутствующий в КМЦ в эмбриогенезе и заменяющийся на белок десмин в постнатальном периоде [11]. Хроническая окклюзия коронарных артерий при ИБС способствует длительной гипоперфузии и гипоксии миокарда, что, вероятно, инициирует реэкспрессию фетальной

НАСТАЛО ВРЕМЯ ЮПЕРИО®



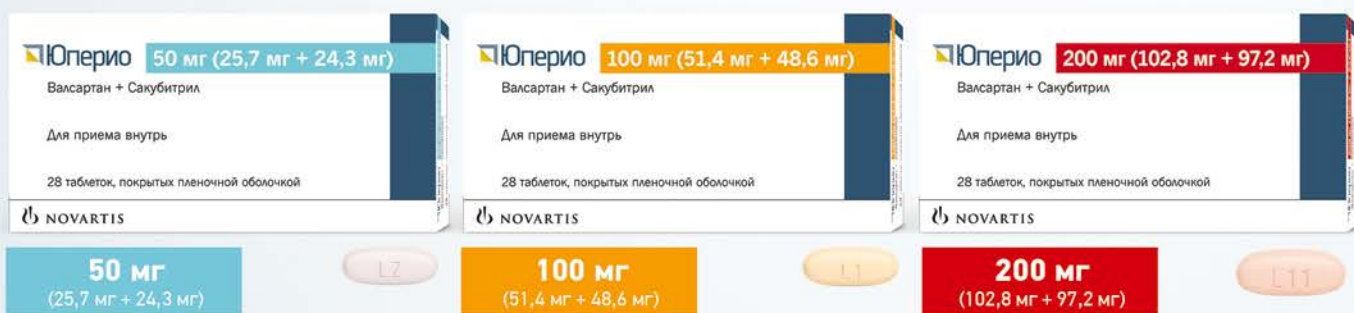
- **Доказанная положительная динамика качества жизни пациентов**^{*1,2}
- **20% снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации**^{§*1}
- **Представитель нового класса препаратов АРНИ**^{1,3}

Юпердио®

Надмолекулярный комплекс
Валсартан + Сакубитрил

Показания к применению

Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРДИО
Валсартан+сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг РУ № ЛПН-003532.

Перед началом применения ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.

Показания к применению: Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **Способ применения и дозы:** • Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юпердио составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. • Рекомендуемая начальная доза препарата Юпердио составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юпердио следует увеличивать в два раза каждые 2-4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. • Применение препарата Юпердио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. • У пациентов, не получавших ранее терапию ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юпердио следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3-4 недели). • Пациенты старше 65 лет коррекции режима дозирования не требуются. • Препарат Юпердио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Нарушение функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек легкой (СКФ 60-90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. • Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс A по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс B по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юпердио не рекомендован к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью). **Способ применения:** Внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания:** • Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. • Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также период 36 часов после отмены ингибиторов АПФ. • Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии ингибиторами АПФ или АРА II. • Одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м² площадью поверхности тела). • Нарушение функции печени тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью), билирубин >3 мг/дл и холестерин >10 мг/дл. • Препарат Юпердио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. • Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.е. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания:** • Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юпердио не следует применять одновременно с другими ингибиторами АПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. • При возникновении выраженного снижения АД следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении причин возникновения выраженного снижения АД (например, гиповолемия). Если, несмотря на эти меры, выраженное снижение АД сохраняется, дозу препарата Юпердио следует уменьшить или препарат следует временно отменить. Окончательная схема лечения должна быть назначена врачом. • Перед началом применения препарата Юпердио следует провести коррекцию содержания натрия в организме или восполнить ОЦК. • В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юпердио. При применении препарата Юпердио у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. • Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юпердио следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови. В особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипотальмодостатизм или диета с высоким содержанием калия. • Ангионевротический отек: при возникновении ангионевротического отека препарат Юпердио следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение за пациентом до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юпердио не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. • У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролировать функцию почек. **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. • Следует информировать пациентов о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие:** Очень часто (≥10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1-9%): кашель, головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипонатриемия, утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астения, ортостатическая гипотензия, головноекружение. Нечасто (0,1-1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. **Взаимодействие:** • Одновременное применение противопоказано: с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, применение с ингибиторами АПФ. Препарат Юпердио не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юпердио. • Одновременное применение не рекомендовано: АРА, одновременного применения препарата Юпердио с алискиреном следует избегать у пациентов с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). • Следует соблюдать осторожность при одновременном применении со статинами, сифенафилем, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, влоачи агонистами минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами ОАТР1В1, ОАТР1В3, ОАТ3 (например, рифампицин, циклоспорином) или МРР2 (например, ритонавиром).

За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юпердио, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг. ООО «НОВАРТИС ФАРМА»

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неперилизин ингибитор. NYHA - New York Heart Association (Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов). ХСН - хроническая сердечная недостаточность

* По сравнению с энalapрилом у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса. § Госпитализация в связи с ухудшением сердечной недостаточности

1. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004. 2. Lewis et al. Circulation 2015;132:A17912. 3. Лечение болезней сердца. В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, С.В. Моисеев. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. - 600 с.

генной программы, приводящей к фенотипическим изменениям КМЦ. Существует предположение, что в условиях длительного воздействия патологических факторов и изменения давления в желудочках появление КМЦ с признаками дедифференцировки является обратимым адаптивным механизмом, позволяющим сохранять их жизнеспособность [12]. Примечательно, что дегенеративные изменения, такие как вакуолизация, набухание митохондрий, образование вторичных лизосом, капель липидов или миеллина, практически отсутствуют в таких миоцитах [13], что наблюдалось и в нашей работе. Дедифференцировка, видимо, обеспечивает КМЦ дополнительной пластичностью, что позволяет выжить в условиях гипоксии и повышает возможность к вступлению в клеточный цикл, способствуя восстановлению структуры миокарда при ХСН.

У пациентов с неблагоприятным исходом КШ независимо от пола, стадии ХСН и типа ремоделирования миокарда ЛЖ отмечалось уменьшение d КМЦ и их ядер, более выраженное снижение ОП КМЦ, что сопровождалось нарастанием апоптотической доминанты КМЦ, особенно значимо в группе мужчин. В ряде исследований продемонстрировано, что апоптоз, некроз и аутофагия одновременно наблюдаются в миокарде при ХСН, приводя к потере массы сократительных миоцитов [3]. Кроме того, следует отметить, что в группах с неблагоприятным исходом КШ наблюдалось уменьшение ОП Тц в 3–4 раза, ОП капилляров и увеличение ОП стромы миокарда. Данные изменения сопровождались дисбалансом между ММП-2 и ТИМП-1 в миокарде УПП. Известно, что Тц благодаря их чрезвычайно длинным Тп способны образовывать особые точечные соединения, связывающие их с ВМ миокарда, и тонко реагировать на любые количественные и качественные изменения его состава [14]. В нашей работе получена достоверная отрицательная корреляционная связь ОП Тц с выраженной экспрессией ММП-2 и легкой экспрессией ТИМП-1. Установлена также достоверная положительная взаимосвязь ОП Тц с легкой степенью экспрессии ММП-2 и выраженной ТИМП-1. Известно, что ММП не только могут разрушать компоненты ВМ, но также играют важную роль в регулировании сигнальных путей, влияющих на синтез цитокинов и экспрессию их рецепторов [4]. Изменение уровня ММП-2 и ТИМП-1 ряд авторов связывают с развитием гипертрофии миокарда ЛЖ и диастолической дисфункцией при ХСН [15]. Polyakova V. с соавт. продемонстрировали, что число Тц и их Тп положительно коррелирует с содержанием денатурированного коллагена и с выраженностью острого или хронического воспаления миокарда [16]. С другой стороны, выраженный интерстициальный фиброз и рост количества фибриллярного коллагена приводят к гибели Тц путем апоптоза, а также к уменьшению и сокращению Тп у оставшихся Тц [14, 17]. В ряде работ отмечено, что Тц практически отсутствуют в областях выраженного фиброза миокарда [16, 17], что согласуется с результатами нашего исследования.

Интересным наблюдением является и то, что у пациентов с неблагоприятным исходом КШ уменьшение ОП Тц в миокарде УПП сопровождалось исчезновением vimentin (+) КМЦ. По мнению некоторых исследовательских групп, дедифференцировка КМЦ считается механизмом «запрограммированной выживаемости клеток». В то же время существует гипотеза, что факт обнаружения в миокарде дедифференцированных КМЦ можно рассматривать в аспекте «запрограммированной клеточной смерти» [12, 13]. Возможно, что направление развития дедифференцированных КМЦ зависит от их микроокружения. Можно предположить, что значимое уменьшение числа Тц у пациентов с неблагоприятным исходом КШ приводит к формированию аномальной трехмерной пространственной организации и нарушению межклеточной сигнализации в миокарде, а также активации апоптоза в vimentin (+) КМЦ и их гибели.

Уменьшение ОП Тц в миокарде у пациентов с неблагоприятным исходом КШ сопровождалось достоверным уменьшением трофического индекса и увеличением индекса Керногана, что косвенно может свидетельствовать об участии Тц в ангиогенезе. Данное предположение делают и другие исследователи в своих работах [18]. Manole C. G. с соавт. показали участие Тц в неоангиогенезе после экспериментального ИМ [19]. Авторы наблюдали, что Тц устанавливали множественные прямые наноконтакты с эндотелиальными клетками, секретируя в большом количестве фактор роста эндотелия сосудов и NO-синтазу, а также ангиогенные микроРНК [19].

Существует гипотеза, что Тц могут влиять на скорость и ритмичность генерации импульса в миокарде. Было показано, что уменьшение их количества может приводить к развитию аритмий [18]. Другой особенностью сердечных Тц является их мультифенотипичность. Способность сердечных Тц экспрессировать CD-34, CD-117, vimentin, а также маркеры стволовых клеток Nanog и Sca-1 позволило ряду авторов выдвинуть суждение о наличии у них плюрипотентных свойств и активном участии Тц в регенерации/репарации миокарда [18]. Предположение о значимом влиянии сердечных Тц на регенераторный потенциал миокарда подтверждают ряд клинических и экспериментальных исследований [20]. В работе B. Zhao с соавт. приводятся доказательства того, что внутримиокардиальная трансплантация сердечных Тц в центральную и пограничную зоны ИМ уменьшала размер инфаркта и значимо улучшала функцию сердца крыс [21]. Несколько исследований продемонстрировали наличие Тц в субэпикардальных нишах миокарда взрослых грызунов и человека. По наблюдению авторов, Тц с помощью Тп находятся в тесном контакте с кардиомиобластами, вероятно, выполняя роль «трофоцитов» для кардиальных предшественников, и тем самым вносят значительный вклад в сердечное обновление и восстановление при патологии [8, 20, 22]. ТанDEM «Тц – стволовая клетка», по-видимому, на сегодняшний день бросает вызов устоявшейся догме о том, что сердеч-

ная регенерация/репарация при ИМ и ХСН возможны только при терапии стволовыми клетками.

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что межклеточная сеть Тц, с секретируемыми регуляторными факторами и микровезикулами является важным структурно-функциональным звеном миокарда. Значительное снижение плотности Тц в миокарде УПП у пациентов с неблагоприятным исходом КШ приводит к активации апоптоза КМЦ, пролиферации фибробластов/миофибробластов, способствуя активации фиброза миокарда, уменьшению его регенераторного потенциала,

ангиогенеза и развитию сердечно-сосудистых осложнений. Несмотря на то, что наши результаты продемонстрировали значимый вклад Тц в ремоделирование миокарда и развитие ССО при ХСН, не вызывает сомнений, что изучение сердечных Тц находится только в начале исследовательского пути. Будущее за разработкой терапевтических методов, направленных на увеличение количества сердечных Тц, что станет новой стратегией в лечении стремительно возрастающего числа пациентов с ХСН.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 11-04-97000 p_поволжье_a).

Конфликт интересов отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Mesquita ET, Demarchi AV, Bitencourt D dos S, Machado PE de A, Badran PM, Almeida RGP de et al. Cardiovascular continuum 25 years – the evolution of an etiopathophysiology model. *International Journal of Cardiovascular Sciences* [Интернет]. 2016 [цитируется по 13 февраль 2018 г.]; 29 (1). DOI:10.5935/2359-4802.20160002
- Kalyuzhin VV, Teplyakov AT, Solovtsov MA, Kalyuzhina EV, Beshpalova ID, Terentyeva NN. Remodeling of the left ventricle: one or several scenarios? *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016;15 (4):120–39. DOI:10.20538/1682-0363-2016-4-120-139
- Schirone L, Forte M, Palmerio S, Yee D, Nocella C, Angelini F et al. A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017:1–16. DOI:10.1155/2017/3920195
- Осипова О.А., Нагибина А.И., Комисов А.А., Петрова Г.Д., Шеховцова Л.В., Власенко М.А. и др. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных ХСН на фоне ИБС. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17 (5):357–64. [Osipova O.A., Nagibina A.I., Komisov A.A., Petrova G.D., Shekhovtsova L.V., Vlasenko M.A. et al. Pathomorphological mechanisms for regulation of myocardial fibrosis formation in patients with chronic heart failure with underlying ischemic heart disease. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17 (5):357–364] DOI:10.18087/rhfj.2016.5.2137
- Лискова Ю.В., Стадников А.А., Саликова С.П. Роль телецитов в сердце в норме и при патологии. *Архив патологии*. 2017;79 (2):58–63. [Liskova Yu.V., Stadnikov A.A., Salikova S.P. Role of telocytes in the heart in health and diseases. *Arkhiv patologii*. 2017;79 (2):58–63.] DOI:10.17116/patol201779258-63
- Zheng Y, Bai C, Wang X. Telocyte morphologies and potential roles in diseases. *Journal of Cellular Physiology*. 2012;227 (6):2311–7. DOI:10.1002/jcp.23022
- Fertig ET, Gherghiceanu M, Popescu LM. Extracellular vesicles release by cardiac telocytes: electron microscopy and electron tomography. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2014;18 (10):1938–43. DOI:10.1111/jcmm.12436
- Gherghiceanu M, Popescu LM. Cardiomyocyte precursors and telocytes in epicardial stem cell niche: electron microscope images. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14 (4):871–7. DOI:10.1111/j.1582-4934.2010.01060.x
- Avtandilov G. G. Meditsinskaya morfometriya: rukovodstvo. –Moskva: Meditsina; 1990. [Автадиллов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: «Медицина», 1990.-384с.] ISBN: 978-5-225-00753-9
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14 (7):379–472. [Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V.,
- Mareev Yu. V., Ovchinnikov A. G. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14 (7):379–472.] DOI:10.18087/rhfj.2013.7.1860
- Kim H-D. Expression of intermediate filament desmin and vimentin in the human fetal heart. *The Anatomical Record*. 1996;246 (2):271–8. DOI:10.1002/(SICI) 1097-0185 (199610) 246:2<271::AID-AR13>3.0.CO;2-L
- Borgers M. Hibernating myocardium: Programmed cell survival or programmed cell death? *Exp Clin Cardiol*. 2002;7 (2–3):69–72.
- Rajabi M, Kassiotis C, Razeghi P, Taegtmeyer H. Return to the fetal gene program protects the stressed heart: a strong hypothesis. *Heart Failure Reviews*. 2007;12 (3–4):331–43. DOI:10.1007/s10741-007-9034-1
- Polyakova V, Loeffler I, Hein S, Miyagawa S, Piotrowska I, Dammer S et al. Fibrosis in endstage human heart failure: Severe changes in collagen metabolism and MMP/TIMP profiles. *International Journal of Cardiology*. 2011;151 (1):18–33. DOI:10.1016/j.ijcard.2010.04.053
- Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res*. 2002;90 (5):S20–30.
- Polyakova V, Miyagawa S, Szalay Z, Risteli J, Kostin S. Atrial extracellular matrix remodelling in patients with atrial fibrillation. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2007;12 (1):189–208. DOI:10.1111/j.1582-4934.2008.00219.x
- Richter M, Kostin S. The failing human heart is characterized by decreased numbers of telocytes as result of apoptosis and altered extracellular matrix composition. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2015;19 (11):2597–606. DOI:10.1111/jcmm.12664
- Kucyba I, Janas P, Ciuk S, Cholopiak W, Klimek-Piotrowska W, Holda MK. A comprehensive guide to telocytes and their great potential in cardiovascular system. *Bratislava Medical Journal*. 2017;118 (05):302–9. DOI:10.4149/BLL_2017_059
- Manole CG, Cismaşiu V, Gherghiceanu M, Popescu LM. Experimental acute myocardial infarction: telocytes involvement in neo-angiogenesis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2011;15 (11):2284–96. DOI:10.1111/j.1582-4934.2011.01449.x
- Popescu LM, Gherghiceanu M, Manole CG, Fausone-Pellegrini MS. Cardiac renewing: interstitial Cajal-like cells nurse cardiomyocyte progenitors in epicardial stem cell niches. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009;13 (5):866–86. DOI:10.1111/j.1582-4934.2009.00758.x
- Zhao B, Chen S, Liu J, Yuan Z, Qi X, Qin J et al. Cardiac telocytes were decreased during myocardial infarction and their therapeutic effects for ischemic heart in rat. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2013;17 (1):123–33. DOI:10.1111/j.1582-4934.2012.01655.x
- Bei Y, Wang F, Yang C, Xiao J. Telocytes in regenerative medicine. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2015;19 (7):1441–54. DOI:10.1111/jcmm.12594

Материал поступил в редакцию 10/01/2018