



КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

УДК 616.127-005.8

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4- 519-527

ВЛИЯНИЕ МЕТОДОВ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ РЕПЕРФУЗИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ФОРМИРОВАНИЯ ХСН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

INFLUENCE OF METHODS OF PHARMACOTHERAPY IN MYOCARDIAL REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AFTER REPERFUSION IN THE PREVENTION OF THE FORMATION OF CHF

**Л.В. Шеховцова, О.А. Осипова, А.И. Головин,
К.Г. Плаксина, А.А. Должиков
L.V. Shekhovtsova, O.A. Osipova, A.I. Golovin,
K.G. Plaksina, A.A. Dolzhikov**

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

Belgorod National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: osipova_75@inbox.ru

Аннотация

В данной статье рассмотрены вопросы влияния формирования ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) сердца на фоне перенесенного острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) на прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН). Миокардиальное ремоделирование с организацией фиброза – это процесс, объединяющий патологические изменения, происходящие на уровне интерстициального пространства миокарда и макроморфологических структур в целом. Фиброз миокарда является одним из ведущих маркеров развития систоло-диастолической дисфункции ЛЖ у больных ОИМпST даже после благополучно перенесенной реперфузии миокарда. В статье проведен анализ данных новых клинических исследований, подтверждающих роль влияния антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) – блокаторов альдостерона – после перенесенного ОИМпST на уменьшение синтеза маркеров, участвующих в формировании фиброза в жизнеспособном миокарде. В данном исследовании описаны новые механизмы влияния на систоло-диастолическую дисфункцию ЛЖ, методы фармакотерапии, участвующие в профилактике формирования ХСН у больных ОИМпST после перенесенной реперфузии.

Abstract

In this literature review, we studied the influence of left ventricular (LV) myocardial remodeling on the progression of chronic heart failure (CHF) against the background of acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI). Myocardial remodeling with the organization of fibrosis is a process that combines pathological changes occurring at the level of the interstitial space of the myocardium and macromorphological structures as a whole. Myocardial fibrosis is one of the leading markers of LV systolic-



diastolic dysfunction in patients with STEMI, even after myocardial reperfusion. The article analyzes the literature of new clinical studies confirming the role of the mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) is a blocker of aldosterone after suffering STEMI, a decrease in the synthesis of markers involved in the formation of fibrosis in viable myocardium. Describes new mechanisms of influence on systolo-diastolic dysfunction of the LV, methods of pharmacotherapy involved in the prevention of the formation of CHF in patients with STEMI after myocardial reperfusion.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, ремоделирование миокарда левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Keywords: acute coronary syndrome, remodeling of myocardium of the left ventricle, chronic heart failure, postinfarction cardiosclerosis, mineralocorticoid receptor antagonist.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной преждевременной смерти и инвалидизации, главным образом, в развитых странах и все более распространенной проблемой в развивающихся странах [Cierniak-Piotrowska et al., 2015], при этом в России показатели ССЗ и смертности – одни из самых высоких в Европе [Агеева и др., 2017]. На сегодняшний день установлено, что в Российской Федерации одним из основных заболеваний в структуре ССЗ является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая может быть следствием артериальной гипертензии (АГ) в 95.5 % случаев, ишемической болезни сердца (ИБС) – 69.7 % [Фомин, 2016], острого инфаркта миокарда (ОИМ) в анамнезе (постинфарктный кардиосклероз (ПИКС)) или острого коронарного синдрома (ОКС) – 15.3 % [Беленков и др., 2006]. Несмотря на повышение качества неотложной помощи больным с ОИМ, тенденцию к своевременному восстановлению реперфузии миокарда, изменения структурно-функциональных свойств кардиомиоцитов (КМЦ) и межклеточного матрикса длительно сохраняются. Данные зоны повреждения, гибернации и апоптоза содержат проблему формирования и прогрессирования ХСН у вышеупомянутой категории больных на высоком уровне актуальности в кардиологии. Ремоделирование миокарда является одним из фундаментальных механизмов, составляющих основу для развития ХСН у пациентов, перенесших ОИМ, определяющих в дальнейшем течение и исходы заболевания [Осипова и др., 2007].

Ремоделирование в настоящее время рассматривается как процесс, объединяющий патологические изменения, происходящие на уровне интерстициального пространства и макроморфологических структур миокарда в целом. Каждый из этих компонентов способствует нарушению основных функций миокарда, таких как прогрессирование сердечной недостаточности (СН) и появление аритмий. Сам термин ремоделирование означает изменения, которые заканчиваются перестройкой уже существующих структур. Следует отметить, что с биологической точки зрения ремоделирование сердца определяется как общий процесс адаптации, который позволяет КМЦ и коллагеновой сети приспособливаться к новым рабочим условиям. При этом происходит увеличение фиброза желудочков, то есть повышение синтеза и концентрации коллагена [Осипова и др., 2015], преобладающее над распадом. Патолофизиологической основой данного процесса является активация нейро-гуморальных и генетических механизмов.

Фиброз сам по себе является фактором, который, в свою очередь, взаимосвязан с некрозом и апоптозом. Это явление находит подтверждение с патоморфологической, а также с клинической точки зрения: именно фиброз – главный маркер СН и решающий показатель миокардиальной гетерогенности, увеличивающей диастолическую жесткость и склонность к аритмиям. При этом снижение инотропной функции (систолической дисфункции) способствует замедлению процесса перехода кальция и полной регуляции адренергической системы. Изменения интрацеллюлярного движения кальция – главные детерминанты триггерной активности и автоматизма, которые приводят к аритмиям и/или нарушениям процессов расслабления миокарда, то есть диастолической дисфункции [Камышникова, Ефремова, 2009; Monasky et al., 2017].

В настоящее время миокардиальное ремоделирование является обратимым процессом, который уменьшается или подавляется, что было доказано недавними исследованиями. Это подтверждает перспективность изучения этого процесса в клинической фармакологии [Камышникова, Ефремова, 2012; Осипова и др., 2015].

Сердечное ремоделирование, в первую очередь, вызывается механическим растяжением, однако существуют различные факторы, которые способны дополнительно воздействовать и самостоятельно инициировать ремоделирование. Так, наиболее типичная клиническая ситуация развивается при ИБС, где сердечное ремоделирование сопровождается увеличением массы и объема левого желудочка (ЛЖ) с изменением его формы. Если ремоделирование вызвано ОИМ, то оно асимметрично с точки зрения патоморфологического субстрата и связано с распространением зоны инфаркта [Осипова и др., 2016].

В литературе описаны механизмы ремоделирования левого желудочка после перенесенного ОИМ без восстановления реперфузии. Ремоделирование можно разделить по срокам формирования на очень раннее – первые 24 часа, раннее – 2–14 день, позднее – 3–6 неделя и очень позднее – через 1.5–12 месяцев [Усков, 2004]. При этом установлено, что ремоделирование происходит и у больных ОИМ, несмотря на восстановленную реперфузию миокарда. В силу изначальной потери большой зоны КМЦ и, как следствие, снижения сократительной функции этапы ремоделирования сохраняются. Раннее возобновление реперфузии подвергнувшегося острой ишемии участка миокарда препятствует дальнейшему увеличению зоны гибели КМЦ, снижая тем самым вероятность летального исхода [Ревитшвили и др., 2017]. Однако пораженная ткань сердца у больных ОИМ, перенесших реперфузию, включает дополнительные механизмы процессов адаптации. Так, в частности, начинается организация фиброза, вызванная вазоактивными пептидами и ишемией, которая является критическим фактором в данном процессе. В последующем происходит присоединение СН вследствие потери мышечной ткани под влиянием зон некроза или апоптоза КМЦ, что усугубляет течение восстановительных механизмов после реперфузии. Следует отметить, что эти механизмы тесно связаны между собой. Через несколько месяцев после ОИМ с установленной сниженной фракцией выброса ЛЖ сохраняются зоны гибернации и апоптоза комбинацией фиброза, потерей вещества миокарда и частичной неспособностью к процессам адаптации, регенерации, восстановления функции для компенсации гемодинамики.

Синтез альдостерона в сердце [Silvestre et al., 1999; Y. Mizuno et al., 2001], а также уровень альдостерона в плазме [Swedberg et al., 1990; Rouleau et al., 1994; Rouleau, 1994] увеличивается у больных после ОИМ, а при ХСН положительно коррелирует с тяжестью заболевания. Более того, несмотря на полное ингибирование ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) сосудов, уровень альдостерона в плазме повышается у пациентов с ХСН, что свидетельствует о развитии альдостерина-II без альдостерона [Jorde et al., 2002]. Увеличенные показатели содержания альдостерона способствуют прогрессированию ремоделирования желудочков сердца, удерживают выделение натрия и воды, синергируют симпатoadренигическую активацию, эндотелиальную дисфункцию, что приводит к фиброзу сосудов и миокарда [Weber et al., 2001; Francis et al., 2001].

В ряде исследований показано, что блокада рецепторов альдостерона в ранние сроки – в течение семи дней после ОИМ [Silvestre et al., 1999] или четырех недель, [Delyani et al., 2001] – уменьшала фиброз в жизнеспособном миокарде. Более того, долгосрочная монотерапия эплереноном, новым антагонистом минералокортикоидных рецепторов (АМКР), препятствовала прогрессирующей дисфункции ЛЖ и ремоделированию миокарда у больных с умеренной СН [Suzuki et al., 2002]. Рандомизированное исследование оценки альдактона (РИОА) показало, что АМКР спиринолактон, добавленный к ингибитору АПФ, снижает заболеваемость и смертность среди пациентов с тяжелой СН [Pitt et al., 1999; Камышникова, Ефремова, 2012]. Крупные исследования, такие как РИОА, и последующие более мелкие исследования у пациентов с ПИКС отмечали снижение маркеров синтеза сердечного коллагена и уменьшение дилатации ЛЖ [Zannad et al., 2000; Tsutamoto et al., 2001; Cicoira et al., 2002]. Следовательно, благотворное влияние АМКР эплеренона на изолотметрическую релаксацию ЛЖ может быть частично связано с предотвращением и блокировкой накопления



ткани коллагена в миокарде ЛЖ. Ограничение чрезмерного синтеза коллагена, связанного с альдостероном, может быть одним из различных экстраренальных механизмов, способствующих клинической пользе спиронолактона.

Таким образом, реактивный фиброз и постинфарктное ремоделирование ЛЖ – два одновременно протекающих процесса, отражающих синтез и деградацию молекул биополимеров внеклеточного матрикса в первом случае и структурно-функциональное изменение сердца – во втором [Путятин и др., 2016]. Особенности реактивного фиброза могут повлиять на характер и выраженность ремоделирования ЛЖ, которое зависит от активности воспалительного процесса (нейтрофилов и макрофагов), гемодинамической нагрузки, нейрогормональной активации, активности цитокинов, реактивности внеклеточного матрикса (фиброза и активации внеклеточных протеаз, включая матриксные металлопротеиназы (ММП) и сериновые протеазы) [Jugdutt et al., 2005].

Установлено, что повышение сывороточных маркеров синтеза сердечного коллагена было связано с плохим исходом у пациентов с ХСН, а их уменьшение отмечалось на фоне терапии спиронолактоном. Более того, снижение ММП-13 способствует уменьшению ремоделирования ЛЖ. Действительно, активация ММП приводит к увеличению осаждения плохо структурированной фиброзной ткани в миокарде и способствует развитию прогрессирующей дилатации и деградации ткани желудочков [Spinale, 2002]. Местно продуцируемый или циркулирующий альдостерон стимулирует сердечный фиброз либо непосредственно через минералокортикоидные рецепторы, либо косвенно, путем вмешательства в рецепторы ангиотензина (АТ I) [Robert et al., 1999]. Кроме того, участие других активных факторов связано с индуцируемым альдостероном фиброзом миокарда, таким как эндотелин [Ammarguella et al., 2001], брадикинин [Sun et al., 1995] и кальций [Ramires et al., 1998]. Уменьшение экспрессии рецептора АТ I ЛЖ эплереноном может способствовать уменьшению сердечного фиброза.

Благотворное влияние долгосрочного лечения эплереноном на ремоделирование ЛЖ, вероятно, также связано с предупреждением патологической гипертрофии, о чем свидетельствует сокращение генов, таких как главный комплекс гистосовместимости (ГКГС) и антинуклеарный фактор (АНФ). Недавно было доказано, что целенаправленная сверхэкспрессия рецептора минералокортикоидов человека приводит к дилатационной кардиомиопатии и выраженной сердечной экспрессии АНФ [Menuet et al., 2001].

Аддитивные эффекты комбинированной терапии ингибитора АПФ с эплереноном были установлены в нескольких исследованиях. Так, монотерапия ингибиторами АПФ после ОИМ облегчает течение перегрузки ЛЖ, замедляет ремоделирование и нейрогормональную активацию [Khalil et al., 2001]. Однако ингибирование АПФ в сочетании с антагонизмом альдостерона оказывает положительное влияние на гемодинамику и ремоделирование ЛЖ, что связано с появлением дополнительных эффектов влияния на фиброз ЛЖ и гипертрофию соответствующих монотерапий. Доказано, что эплеренон превосходит ингибирование АПФ в степени формирования фиброза ЛЖ.

Все вышесказанное свидетельствует о том, что комбинированная терапия улучшает сократительную функцию ЛЖ и как зависимые от нагрузки, так и независимые от нагрузки показатели релаксации ЛЖ [Starling et al., 1987; Varma et al., 1989]. Поскольку подавление в сакро/эндоплазматическом ретикулуме Ca^{2+} (СЭРСa2) аденозинтрифосфатазы (АТФазы) в гипертрофированном и/или поврежденном миокарде связано с систолической и диастолической дисфункцией [Hasenfuss, 1998], улучшение сократительной функции и замедление ремоделирования при комбинированной терапии может быть частично вызвано предотвращением подавления СЭРСa2 АТФазы. Нарушенная функция АТФазы СЭРСa2 представляет собой ключевой механизм, связывающий отрицательные эффекты активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы после ОИМ с сократительной дисфункцией, гипертрофией и СН. Более того, благоприятные функциональные эффекты бета-адреноблокаторов у пациентов с ХСН также связаны с повышением активности СЭРСa2 АТФазы.

Комбинированная терапия увеличивает уровни белка фосфорилированного миокарда эндотелиальной синтазы оксида азота (ЭСНО). Фосфорилирование ЭСНО активирует



фермент, приводящий к образованию оксида азота [Dimmeler et al., 1999]. Ведущая роль ЭСНО в ремоделировании ЛЖ после ОИМ выявлена на модели животных с дисфункцией ЛЖ, гипертрофией и дилатацией [Scherrer-Crosbie et al., 2001]. Определен положительный эффект ингибитора АПФ и терапии антагониста АТ II на ремоделирование ЛЖ [Liu et al., 2002], что способствует кардиопротекторному эффекту. При этом добавление к терапии ингибитором АПФ спиронолактона у крыс с СН после ОИМ значительно увеличивало биодоступность оксида азота, синтезируемого эндотелием [Bauersachs et al., 2002]. Влияние окислительного стресса на ремоделирование ЛЖ после ОИМ было выявлено в недавних исследованиях [Sia et al., 2002]. Дополнительно определено, что, поскольку эплеренон уменьшает образование супероксида [Rajagopalan et al., 2002], положительный сдвиг в балансе оксида азота и супероксида может иметь улучшенные показатели и влиять на ремоделирование сердца.

Снижение уровня норадреналина в плазме в большей степени снижается от комбинированной терапии, положительно влияя на неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты чрезмерной симпатической стимуляции. В связи с тем, что после ОИМ система АНФ [Drexler et al., 1989] активируется на фоне увеличенного внутрисердечного давления, улучшение гемодинамики и снижение тяжести ХСН связано с уменьшением предсердного натрийуретического пептида. Результаты нейрогормональной части исследования RALES [Rousseau et al., 2002] и работы Tsutamoto [Tsutamoto et al., 2001] также показали снижение уровня циркулирующих уровней натрийуретических пептидов у пациентов с тяжелой ХСН после лечения спиронолактоном.

Дополнительные данные у пациентов, перенесших реваскуляризацию, в исследовании RALES подтвердили уменьшение дилатации ЛЖ и снижение синтеза миокардиального коллагена после терапии спиронолактоном [Cicoira et al., 2002]. Следует отметить, что полученные результаты обнаруживают новые важные сведения о потенциальных механизмах, которые лежат в основе кардиопротекторных эффектов антагонизма альдостерона в сочетании с ингибированием АПФ [Fraccarollo et al., 2003].

В связи со всем вышесказанным можно заключить, что ремоделирование сердца нельзя рассматривать как общий стереотипный процесс. Ремоделирование сердца является довольно сложной и многогранной проблемой, включающей в себя одновременное сочетание нескольких механизмов, являющихся синергистами. Механические факторы, которые приводят к постепенной адаптационной модификации клеток кардиоцитов, одновременно являются пусковыми механизмами нейро-гуморальных систем прогрессирования ХСН.

Вышеозначенный процесс способствует изменению фенотипа КМЦ, что может приводить к гибели клетки, в последующем вызывая процесс фиброобразования. С патофизиологической точки зрения, модификации КМЦ, их гибель и фиброз прямо связаны с сердечной недостаточностью. Фиброз делает миокард более жестким механически и электрически гетерогенным, что играет главную роль в происхождении аритмии и ухудшении систолической и диастолической функции [Осипова и др., 2016]. В связи с этим на данный момент фиброз является одним из ведущих маркеров систоло-диастолической дисфункции миокарда ЛЖ у больных ОИМпСТ даже после благополучно перенесенной реперфузии миокарда. Поиск, направленный на возможности подавления маркеров фиброза, на сегодняшний день продолжается. Поэтому работы по изучению фармакологической дополнительной плеiotропной возможности коррекции увеличенного синтеза коллагена межклеточного матрикса и подавление маркеров фиброза являются актуальными, значимыми. Также эти исследования имеют перспективы в биофизике, патофизиологии, кардиологии и клинической фармакологии.

Список литературы

References

1. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., Кириллова Г.Н. 2017. Здравоохранение в России. Стат.сб. Росстат. М.: 170.



Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zajchenko N.M., Kirillova G.N. 2017. Zdravooхранenie v Rossii. [Healthcare in Russia]. Stat.sb. Rosstat. M.: 170. (in Russian)

2. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галявич А.С. 2006. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации данные ЭПОХА–ХСН (часть 2). Сердечная Недостаточность, 7 (3): 3–7.

Belenkov Ju.N., Fomin I.V., Mareev V.Ju., Ageev F.T., Badin Ju.V., Galjavich A.S. 2006. Rasprostranennost' hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti v Evropejskoj chasti Rossijskoj Federatsii dannye `ЕРОНА–НСН (chast' 2). [Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation]. Serdechnaja Nedostatochnost', 7 (3): 3–7. (in Russian)

3. Камышникова Л.А., Ефремова О.А. 2009. Диастолическая дисфункция при хронической сердечной недостаточности – основные диагностические параметры и критерии тяжести. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 4 (59): 9–13.

Kamyshnikova L.A., Efremova O.A. 2009. Diastolicheskaja disfunkcija pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti – osnovnye diagnosticheskie parametry i kriterii tjazhesti [Diastolic dysfunction at chronic heart failure – the key diagnostic parameters and criteria of weight]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija. 4 (59): 9–13. (in Russian)

4. Камышникова Л.А., Ефремова О.А. 2012. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью при лечении спиронолактоном. Клиническая медицина. 90 (5): 25.

Kamyshnikova L.A., Efremova O.A. 2012. Strukturno-funkcional'nye izmenenija miokarda u bol'nyh hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju pri lechenii spironolaktonom [Structurally functional changes of a myocardium at patients with chronic heart failure at treatment spironolaktomy]. Klinicheskaja medicina. 90 (5): 25. (in Russian)

5. Ревিশвили А.Ш., Голицын С.П., Егоров Д.Ф. 2017. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. Вестник аритмологии. 89: 2–104.

Revishvili A.Sh., Golitsyn S.P., Egorov D.F. 2017. Vserossijskie klinicheskie rekomendatsii po kontrolju nad riskom vnezapnoj ostanovki serdtsa i vnezapnoj serdechnoj smerti, profilaktike i okazaniju pervoj pomoschi. [All-Russian clinical recommendations for the control of the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, prevention and first aid]. Vestnik aritmologii. 89: 2–104. (in Russian)

6. Осипова О.А., Афанасьев Ю.И., Вахрамеева А.Ю. 2007. Концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью. Успехи современного естествознания. 2: 39–40.

Osipova O.A., Afanas'ev Ju.I., Vahrameeva A.Ju. 2007. Kontsentriceskaja gipertrofija miokarda levogo zheludochka u bol'nyh hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju. [Concentric hypertrophy of the myocardium of the left ventricle in patients with chronic heart failure]. Uspеhi sovremennogo estestvoznaniya. 2: 39–40. (in Russian)

7. Осипова О.А., Нагибина А.И., Комисов А.А., Петрова Г.Д., Шеховцова Л.В., Власенко М.А., Власенко О.А. 2016. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. Сердечная недостаточность. 17 (5): 357–364.

Osipova O.A., Nagibina A.I., Komisov A.A., Petrova G.D., Shehovtsova L.V., Vlasenko M.A., Vlasenko O.A. 2016. Patomorfologicheskie mehanizmy reguljatsii obrazovanija miokardial'nogo fibroza u bol'nyh hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju na fone ishemicheskoj bolezni serdtsa. [Pathomorphological mechanisms of the regulation of the formation of myocardial fibrosis in patients with chronic heart failure against ischemic heart disease]. Serdechnaja nedostatochnost'. 17 (5): 357–364. (in Russian)

8. Осипова О.А., Никитина В.В., Шеховцова Л.В., Нагибина А.И., Власенко М.А. 2015. Нейрогуморальные модуляторы в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. Фундаментальные исследования. 1–8: 1655–1658.

Osipova O.A., Nikitina V.V., Shehovtsova L.V., Nagibina A.I., Vlasenko M.A. 2015. Nejrogumoral'nye moduljatory v lechenii bol'nyh s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju. [Neurohumoral modulators in the treatment of patients with chronic heart failure]. Fundamental'nye issledovanija. 1–8: 1655–1658. (in Russian)

9. Осипова О.А., Петрова Г.Д., Шеховцова Л.В., Нагибина А.И., Белоусова О.Н. 2015. Основные патогенетические механизмы развития хронической сердечной недостаточности на фоне

ишемической болезни сердца. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. Т. 29. 4 (201): 11–15.

Osipova O.A., Petrova G.D., Shehovtsova L.V., Nagibina A.I., Belousova O.N. 2015. Osnovnye patogeneticheskie mehanizmy razvitiya hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti na fone ishemicheskoy bolezni serdtsa. [The main pathogenetic mechanisms of the development of chronic heart failure against ischemic heart disease]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Meditsina. Farmatsija. T. 29. 4 (201): 11–15. (in Russian)

10. Осипова О.А., Плаксина К.Г., Комисов А.А., Годлевская О.А. 2015. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. Т. 32. 22 (219): 18–25.

Osipova O.A., Plaksina K.G., Komisov A.A., Godlevskaja O.A. 2015. Patogeneticheskie mehanizmy uchastija mezhkлетochnogo matriksa miokarda v remodelirovanii serdtsa u bol'nyh hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'ju. [Pathogenetic mechanisms of participation of the intercellular matrix of the myocardium in cardiac remodeling in patients with chronic heart failure]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Meditsina. Farmatsija. T. 32. 22 (219): 18–25. (in Russian)

11. Осипова О.А., Шеховцова Л.В., Петрова Г.Д., Нагибина А.И., Аскари И.В., Паулаускас А.В., Белоусова О.Н., Власенко М.А. 2015. Механизмы формирования хронической сердечной недостаточности на раннем этапе ее развития у больных постинфарктным кардиосклерозом. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. Т. 29. 4 (201): 16–19.

12. Osipova O.A., Shehovtsova L.V., Petrova G.D., Nagibina A.I., Askari I.V., Paulauskas A.V., Belousova O.N., Vlasenko M.A. 2015. Mehanizmy formirovanija hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti na rannem `etape ee razvitiya u bol'nyh postinfarktym kardiosklerozom. [Mechanisms of the formation of chronic heart failure at an early stage of its development in patients with postinfarction cardiosclerosis]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Meditsina. Farmatsija. T. 29. 4 (201): 16–19. (in Russian)

13. Путятина А.Н., Ким Л.Б. 2016. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 1). Вестник САФУ. Серия: Медико-биологические науки. 4: 54–66.

Putjatina A.N., Kim L.B. 2016. Vnekлетochnyj matriks serdca i postinfarktnyj reparativnyj fibroz (chast' 1). [Extracellular matrix hearts and postinfarction reparative fibrosis (part 1)]. Vestnik SAFU. Serija: Mediko-biologicheskie nauki. 4: 54–66.

14. Усков В.М. 2004. Моделирование, алгоритмизация и прогнозирование исходов трансмурального инфаркта миокарда при различных схемах медикаментозной терапии. Автореферат дис. доктора медицинских наук: 05.13.01. Воронеж. гос. техн. ун-т. – Воронеж: 32.

Uskov V.M. 2004. Modelirovanie, algoritmizatsija i prognozirovanie ishodov transmural'nogo infarkta miokarda pri razlichnyh shemah medikamentoznoj terapii. Avtoreferat dis. doktora meditsinskih nauk: 05.13.01. Voronezh. gos. tehn. un-t. – Voronezh: 32. (in Russian)

15. Фомин И.В. 2016. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. (8): 7–13.

Fomin I.V. 2016. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' v Rossijskoj Federatsii: chto segodnja my znaem i chto dolzhny delat'. [Chronic heart failure in the Russian Federation: what do we know today and what should we do]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. (8): 7–13. (in Russian)

16. Ammarguella F., Larouche I.I., Schiffrin E.L. 2001. Myocardial fibrosis in DOCA-salt hypertensive rats: effect of endothelin ET(A) receptor antagonism. Circulation. 103: 319–324.

17. Bauersachs J., Heck M., Fraccarollo D. 2002. Addition of spironolactone to angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure improves endothelial vasomotor dysfunction: role of vascular superoxide anion formation and endothelial nitric oxide synthase expression. J Am Coll Cardiol. 39: 35–358.

18. Ciccoira M., Zanolla L., Rossi A. 2002. Long-term, dose-dependent effects of spironolactone on left ventricular function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 40: 304–310.

19. Cierniak-Piotrowska M., Marciniak G., Stanczak J. 2015. Webpage on the Internet Zachorowalnosc i umieralnosc na choroby ukladu krazenia a sytuacja demograficzna Polski. Main Statistical Office. 28.



20. Delyani J.A., Robinson E.L., Rudolph A.E. 2001. Effect of a selective aldosterone receptor antagonist in myocardial infarction. *Am J Physiol.* 281: 647–654.
21. Dimmeler S., Fleming I., Fisslthaler B., Hermann C., Busse R., Zeiher A.M. 1999. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature.* 399: 601–605.
22. Drexler H., Hanze J., Finckh M., Lu W., Just H., Lang R.E. 1989. Atrial natriuretic peptide in a rat model of cardiac failure: atrial and ventricular mRNA, atrial content, plasma levels, and effect of volume loading. *Circulation.* 79: 620–633.
23. Fraccarollo D., Galuppo P., Hildemann S., Christ M., Ertl G., Bauersachs J. 2003. Additive improvement of left ventricular remodeling and neurohormonal activation by aldosterone receptor blockade with eplerenone and ACE inhibition in rats with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 42 (9): 1666–73.
24. Francis J., Weiss R.M., Wei S.G. 2001. Central mineralocorticoid receptor blockade improves volume regulation and reduces sympathetic drive in heart failure. *Am J Physiol.* 281: 2241–2251.
25. Hasenfuss G. 1998. Alterations of calcium-regulatory proteins in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 37: 279–289.
26. Jorde U.P., Vittorio T., Katz S.D., Colombo P.C., Latif F., Le Jemtel T.H. 2002. Elevated plasma aldosterone levels despite complete inhibition of the vascular angiotensin-converting enzyme in chronic heart failure. *Circulation.* 106: 1055–1057.
27. Jugdutt B.I. 2005. Extracellular matrix and cardiac remodeling. Interstitial fibrosis in heart failure. 253: 23–55.
28. Khalil M.E., Basher A.W., Brown E.J., Alhaddad I.A. 2001. A remarkable medical story: benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol.* 37: 1757–1764.
29. Liu Y.H., Xu J., Yang X.P., Yang F., Shesely E., Carretero O.A. 2002. Effect of ACE inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists on endothelial NO synthase knockout mice with heart failure. *Hypertension.* 39: 375–381.
30. Menuet D., Isnard R., Bichara M. 2001. Alteration of cardiac and renal functions in transgenic mice overexpressing human mineralocorticoid receptor. *J Biol Chem.* 276: 38911–38920.
31. Mizuno Y., Yoshimura M., Yasue H. 2001. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation.* 103:72–77.
32. Monasky M.M., Torres C.A., Janssen P.M. 2017. Length-dependent prolongation of force relaxation is unaltered by delay of intracellular calcium decline in early-stage rabbit right ventricular hypertrophy. *Front Physiol.* 8: 945.
33. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. 1999. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 341: 709–717.
34. Rajagopalan S., Duquaine D., King S., Pitt B., Patel P. 2002. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis. *Circulation.* 105: 2212–2216.
35. Ramires F.J., Sun Y., Weber K.T. 1998. Myocardial fibrosis associated with aldosterone or angiotensin II administration: attenuation by calcium channel blockade. *J Mol Cell Cardiol.* 30: 475–483.
36. Robert V., Heymes C., Silvestre J.S., Sabri A., Swynghedauw B., Delcayre C. 1999. Angiotensin AT1 receptor subtype as a cardiac target of aldosterone: role in aldosterone-salt-induced fibrosis. *Hypertension.* 33: 981–986.
37. Rouleau J.L., Packer M., Moye L. 1994. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol.* 24: 583–591.
38. Rousseau M., Gurne O., Duprez D. 2002. Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure: results from the RALES neurohormonal substudy. *J Am Coll Cardiol.* 40: 1596–1601.
39. Scherrer-Crosbie M., Ullrich R., Bloch K.D. 2001. Endothelial nitric oxide synthase limits left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation.* 104: 1286–1291.
40. Sia Y.T., Lapointe N., Parker T.G. 2002. Beneficial effects of long-term use of the antioxidant probucol in heart failure in the rat. *Circulation.* 105: 2549–2555.
41. Silvestre J.S., Heymes C., Oubenaissa A. 1999. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation.* 99: 2694–2701.
42. Spinale F.G. 2002. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res.* 90: 520–530.



43. Starling M.R., Montgomery D.G., Mancini G.B., Walsh R.A. 1987. Load independence of the rate of isovolumic relaxation in man. *Circulation*, 76: 1274–1281
44. Sun Y., Ratajska A., Weber K.T. 1995. Bradykinin receptor and tissue ACE binding in myocardial fibrosis: response to chronic angiotensin II or aldosterone administration in rats. *J Mol Cell Cardiol.* 27. 813–822.
45. Suzuki G., Morita H., Mishima T. 2002. Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation.* 106: 2967–2972.
46. Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Wilhelmssen L. 1990. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation.* 82: 1730–1736.
47. Varma S.K., Owen R.M., Smucker, M.L., Feldman M.D. 1989. Is tau a preload-independent measure of isovolumetric relaxation. *Circulation.* 80: 1757–1765.
48. Weber K.T. 2001. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 345: 1689–1697.
49. Zannad F., Alla F., Dousset B., Perez A., Pitt B. 2000. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). RALES Investigators. *Circulation.* 102: 2700–2706.