

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2019140114>

Механизмы компенсации функции сердца при остром и хроническом развитии кардиомиопатии

В.И. КАПЕЛЬКО

Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Механизм развития кардиомиопатии и используемые организмом факторы компенсации остаются еще во многом не ясными. Цель обзора — сравнить динамику развития и компенсаторные факторы при быстром и медленном развитии кардиомиопатии, возникающей вследствие повреждения метаболизма кардиомиоцитов. В обзоре кратко рассмотрены механизмы компенсации при естественных нагрузках на сердце, а затем изложены результаты работ лаборатории с привлечением данных других авторов. Моделью быстрого развития кардиомиопатии служило повреждение кардиомиоцитов изопроterenолом, вызывающим множественные микронекрозы миокарда, а моделью медленного развития — длительное введение эффективного антиопухолевого антибиотика доксорубина. Несмотря на различный характер повреждения, сократительная функция сердца при обеих моделях имела сходные черты: 1) диастолическая дисфункция возникла при меньших дозах препаратов, а при их увеличении развивалась систолическая дисфункция; 2) происходило снижение периферического сопротивления, что облегчало выброс; 3) повышалась упругость миокарда, облегчающая развитие давления; 4) замедлялось расслабление миокарда, удлиняющее активное состояние миофибрилл. Таким образом, в миокарде мобилизуются факторы, облегчающие развитие давления, а в системе кровообращения — снижение сопротивления выбросу. При систолической дисфункции мобилизация этих факторов выражена в большей степени, раньше наступает декомпенсация в виде дилатации левого желудочка. Остановка прогрессирования кардиомиопатии на стадии диастолической дисфункции представляет актуальную задачу современной кардиологии.

Ключевые слова: изопроterenол, доксорубин, сократимость, расслабимость миокарда, диастолическая дисфункция, систолическая дисфункция.

Compensatory mechanisms of cardiac function at acute and chronic development of the cardiomyopathy

V.I. KAPELKO

Institute of Experimental Cardiology of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

The mechanism of cardiomyopathy development and the factors of compensation used by the organism are still largely unclear. The purpose of the review is to compare compensatory factors in acute and chronic development of cardiomyopathy due to impaired metabolism of cardiomyocytes. Compensatory mechanisms in natural cardiac loads and the results of laboratory's work with the involvement of other authors are reviewed in the article. Acute cardiomyopathy model was presented as cardiomyocytes damage by isoproterenol followed by multiple myocardial necrosis while the model of slow development — by prolonged administration of doxorubicin. Myocardial contractility had similar features in both models despite different injury: 1) diastolic dysfunction occurred at lower doses of the drugs, higher doses were followed by systolic dysfunction; 2) peripheral resistance decreased that facilitated cardiac output; 3) myocardial elasticity increased that facilitates development of pressure; 4) myocardial relaxation retardation prolonging the active state of myofibrils. Thus, factors facilitating the development of pressure are mobilized in the myocardium on the background of reduced peripheral resistance. These factors are more pronounced in systolic dysfunction and decompensation with left ventricular dilatation occurs earlier. Prevention of further development of cardiomyopathy at the stage of diastolic dysfunction is an actual objective of modern cardiology.

Keywords: isoproterenol, doxorubicin, contractility, myocardial relaxation, diastolic dysfunction, systolic dysfunction.

Сведения об авторе:

Капелько Валерий Игнатьевич — проф., главный научный сотрудник Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: valk69@yandex.ru; тел.: +7(915)185-6032; <https://orcid.org/0000-0003-3096-7434>

Насосная функция сердца в организме приспособлена для удовлетворения потребности органов и тканей в питательных веществах и кислороде. При этом функция кардиомиоцитов определяется главным образом величиной нагрузки, зависящей от артериального сопротивле-

ния. Эту нагрузку часто называют «постнагрузкой» (термин заимствован из англоязычной литературы — afterload). При изменении нагрузки, чаще всего связанной с физической работой, минутный объем крови и, соответственно, деятельность сердца приспособляются к изменяемому запросу мышц и органов на кислород и суб-

© В.И. Капелько, 2019

страты окисления. Это происходит благодаря эволюционно отобраным механизмам компенсации: феномену Анрепа, механизму Старлинга и, при необходимости, симпатической стимуляции бета-адренорецепторов миокарда. Внезапное и эпизодическое повышение нагрузки, например при гипертоническом кризе, преодолевается сердцем с сохранением прежнего минутного объема (феномен Анрепа). В механизме адаптации участвуют как чисто гемодинамические факторы, автоматически меняющие нагрузку на сердце, так и тканевые факторы, которые во многом определяют, каков будет исход компенсации. Тканевые факторы фактически идентичны тем, которые отвечают за адаптацию клеток, тканей, органов к изменившимся условиям деятельности.

Адаптация при длительном повышении функциональной нагрузки

Начало исследования адаптации сердца к изменившейся нагрузке было положено трудами Ф.З. Меерсона (1958—1970 гг.) на модели гиперфункции сердца, вызванной внезапным сужением аорты, у кроликов. Вкратце они основаны на постулате, согласно которому всякое длительное увеличение нагрузки должно сопровождаться соответствующей активацией генетического аппарата клеток [1]. Именно синтез новых структурных компонентов кардиомиоцитов — миофибрилл, саркоплазматического ретикулума, митохондрий — способен устойчиво повысить уровень сократительной функции каждого кардиомиоцита. Ф.З. Меерсон выделил стадии приспособительной реакции, которая характерна не только для сердца, но и для любого органа в условиях повышенной нагрузки [2, 3].

В первой стадии, которую он назвал аварийной, происходит максимальная мобилизация функционального резерва клеток. Текущее энергообеспечение миокарда является недостаточным для столь интенсивной функции, снижается уровень макроэргических фосфатов, фосфокреатина и АТФ, поэтому максимальный уровень функции длительное время поддерживаться не может. Уже на этой стадии начинается активация генетического аппарата клеток, которая наблюдается и на изолированном сердце, а следовательно, не требует участия нервной системы. Вторая, переходная, стадия занимает несколько суток и характеризуется возрастанием синтеза всех клеточных структур, в том числе митохондрий. Масса сердца за 5 сут может вырасти на 80%, а систолическое давление — до 240 мм рт.ст. В результате выросшая нагрузка распределяется среди увеличенного числа исполнительных структур (миофибрилл); одновременно возрастает скорость окислительного фосфорилирования. Таким образом, уровень нагрузки на единицу массы миокарда приближается к нормальному. Третья, устойчивая, стадия характеризуется нормализацией функции органа и его энергообеспечения. При этом активность генетического аппарата остается повышенной, поскольку необходимо обеспечивать обновление возросшего количества внутриклеточных структур, и это находит свое выражение в полиплоидизации ядер кардиомиоцитов. Число хромосомных наборов в ядрах, составляющее в кардиомиоцитах здорового человека в среднем 2—4, увеличивается соответственно степени гипертрофии и может достигать 8 [3]. Компенсаторное значение полиплоидизации обусловлено тем, что она обеспечивает увеличение количества структурных генов, с которых транскрибируются информационные РНК, являющиеся матрицей для синтеза мембранных, митохондриальных и сократительных белков.

Компенсация может быть достаточно устойчивой, если клетки не подвергаются дополнительным воздействиям или не повреждаются как-либо иначе. При этом требуемое новое повышение активности генетического аппарата может превысить его возможности, и тогда возросший уровень функции миокарда не получит должного энергообеспечения. В результате начинается стадия изнашивания, из-за нарушенного обновления происходит гибель клеточных органелл и самих клеток, которые замещаются соединительной тканью, развивается кардиосклероз. В этой стадии адаптационная реакция превращается в патологическую, возникает болезнь [3].

Если же уровень нагрузки в целом колеблется незначительно и дополнительные повреждающие факторы отсутствуют, стадия устойчивой компенсации может быть длительной. При этом функция клеток приобретает новые характеристики. Установлено, что сердца животных, адаптированных к физическим нагрузкам или высотной гипоксии, потребляют на треть меньше кислорода в расчете на единицу работы [3]. Это характеризует экономичность их деятельности. Напротив, при выраженной компенсаторной гипертрофии сердца эффективность преобразования энергии снижена. Важное различие между этими адаптационными процессами состоит в интенсивности их воздействия. При внезапно возникающей компенсаторной гиперфункции сердца генетическому аппарату необходимо срочно обеспечить высокий уровень функционирования клетки. Физические же нагрузки или высотная гипоксия характеризуются периодичностью: периоды умеренно повышенной нагрузки чередуются с периодами относительного физиологического покоя, во время которых процессы регуляторного синтеза могут быть хорошо сбалансированы. В результате деятельность митохондрий оптимизируется, и эффективность использования кислорода повышается. В условиях постепенно развивающегося клапанного порока, например при стенозе митрального отверстия, нагрузка на правый желудочек возрастает постепенно, что позволяет генетическому аппарату клеток постепенно увеличить количество необходимых клеточных структур и тем самым обеспечить соответствующую адаптацию. При такой форме компенсации правый желудочек за счет необходимого прироста массы может развивать давление выше 100 мм рт.ст. и поддерживать нужный уровень кровотока через легкие без явлений декомпенсации.

Адаптация сердца к повышенной нагрузке при физической работе протекает менее остро, но механизмы компенсации остаются прежними. Если повышение артериального давления (АД) является временным, что бывает при периодических умеренных нагрузках, масса сердца может оставаться неизменной. В такой адаптации основные изменения происходят в системе транспорта и утилизации кислорода — возрастает дыхательная емкость легких, повышается содержание гемоглобина, увеличивается плотность капиллярной сети и масса митохондрий в сердечной и скелетных мышцах, возрастает активность ферментов цикла Кребса. У бегунов-стайеров и марафонцев эти изменения сочетаются с уменьшением массы тела, что позволяет еще больше увеличить приток кислорода именно к работающим мышцам. В видах спорта, сочетающихся со значительным подъемом тяжестей, например у штангистов и борцов, повышенное АД является фактором, стимулирующим рост массы сердца, возникает гипертрофия. Более детально механизмы компенсации при физических нагрузках изложены в обзоре [4].

Адаптация к высотной гипоксии имеет много общего с адаптацией к физическим нагрузкам. В условиях гипоксии возрастает легочная вентиляция, повышается содержание гемоглобина, увеличивается плотность капиллярной сети и масса митохондрий в сердечной и скелетных мышцах, возрастает активность ферментов цикла Кребса. Такие изменения, повышающие минутный объем сердца, обеспечивают организму устойчивую работу в условиях среднегорья или при периодическом кратковременном действии более глубокой гипоксии. На основе этих данных Минздравом СССР в 1973 г. было принято решение рекомендовать гипоксические тренировки в барокамере для людей. Эта рекомендация была реализована в Оренбурге. Впоследствии был разработан менее затратный способ — периодическое вдыхание газовой смеси с пониженным содержанием кислорода. При постоянном пребывании в условиях высокогорья мобилизуются более затратные механизмы компенсации: повышается давление в малом круге, развивается гипертрофия правого желудочка, также уменьшается масса тела. Все это ограничивает максимальную физическую работоспособность. Более детально механизмы компенсации при адаптации к высотной гипоксии изложены в обзоре [5].

Компенсация при повреждении метаболизма кардиомиоцитов

Однако совершенно иная ситуация возникает при повреждении метаболизма кардиомиоцитов при неизменном уровне нагрузки. В этом случае включается аварийная защита клетки. Она запрограммирована на выживание, а оно возможно при сохранении некоего запаса энергии в виде адениннуклеотидов, фосфокреатина и гликогена. Поэтому, как только расход энергии становится больше, чем ее синтез, немедленно включается защитный механизм в виде ослабления или прекращения сокращений — основного энергозатратного процесса кардиомиоцитов. При этом возбудимость миокарда сохраняется еще в течение длительного времени, так как этот процесс требует очень небольших затрат энергии для поддержания работы мембранных ионных насосов.

Ослабление сократительной способности миокарда в таких случаях получило название «кардиомиопатия». Поскольку в большинстве случаев причина ее оставалась неясной — отсутствовали клапанные пороки и хроническая ишемия миокарда, кардиомиопатией стали называть патологию миокарда неизвестной этиологии. Этот термин, возникший на рубеже 70—80-х гг. прошлого столетия, укоренился в кардиологии. Но в дальнейшем, когда стала выясняться этиология заболеваний, например вследствие воздействия мощного антиопухолевого антибиотика ДОКа, избыточного количества алкоголя или пестицидов, обнаружения генетически обусловленной кардиомиопатии у людей, а также генетической кардиомиопатии у золотистых хомячков, таурин-дефицитной кардиомиопатии у кошек или кардиомиопатии у собак, вызванной высокой частотой в течение 3 нед, термин «кардиомиопатия» стал конкретизироваться [6].

В последние годы наша лаборатория сосредоточилась на изучении двух видов кардиомиопатии, возникающей при воздействии изопротеренола (ИЗО) или доксорубина (ДОК). Различие между ними состоит в скорости и характере повреждения кардиомиоцитов. ИЗО, синтетический катехоламин, быстро вызывает микронекрозы миокарда с последующим замещением этих участков коллагеном [7, 8], а ДОК связывается с кардиолипином митохондрий и нарушает их функцию, а также функцию многих мембранных ферментов [9]. Данный обзор посвящен сопоставлению изменений структуры и сократительной функции миокарда при этих двух формах кардиомиопатии. Все манипуляции с лабораторными животными производились в соответствии с требованиями этического комитета ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ и принципами национального стандарта ГОСТП 53434—2009.

Изопротереноловая кардиомиопатия

Работы G. Rona и M. Veznak в 1959—1962 гг. показали, что двукратная инъекция ИЗО крысам с разрывом в сутки вызывает множественные микронекрозы миокарда и нарушение сократительной функции сердца [7]. Эти изменения были дозозависимы [10] — в диапазоне 85—340 мг/кг нарастало конечное диастолическое давление и объем левого желудочка (ЛЖ). Дальнейшие работы по ИЗО можно разделить на три периода — ранний (2 ч — 3 сут), средний (7—14 дней) и поздний (3—4 нед).

Действие ИЗО развивалось немедленно — после инъекции 100 мг/кг через 10 мин из-за очень высокой частоты сокращений систолическое давление в ЛЖ падало почти вдвое, но постепенно восстанавливалось в пределах 2 ч [11]. В наших опытах через 2 ч после введения ИЗО в дозе 50 мг/кг мы наблюдали гибель части кардиомиоцитов, контрактуру миофибрилл, отек межклеточного пространства, происходило достоверное снижение содержания белков цитоскелета — винкулина, тубулина и фибронектина — на 27—29% [8]. Также в наших опытах через 3 дня после применения ИЗО в дозе 85 мг/кг дважды при эхокардиографическом исследовании было отмечено лишь снижение частоты сокращений с 449 ± 17 до 363 ± 14 уд/мин ($p < 0,02$), в то время как фракция выброса оставалась нормальной [12]. Однако при катетеризации ЛЖ также через 3 дня при повышенной частоте сокращений было отмечено уменьшение объема ЛЖ, но наступающая брадикардия позволила нормализовать его через 7 дней [13]. Разница, вероятно, могла быть обусловлена тем, что авторы вводили ИЗО постепенно — в дозировке 1,2 мг/кг в день, и при этом еще не наступила десенситизация адренорецепторов. Но уже в этот период отмечено замедление расслабления, и это сопровождалось сниженной экспрессией Ca^{2+} АТФазы саркоплазматического ретикула и фосфоламбана.

Через 7—10 дней наблюдали гипертрофию сердца [11, 13], сочетавшуюся с фиброзом, и снижение растяжимости миокарда [11] при неизменном развитии давления. Хроническое введение ИЗО мышам посредством осмотического микронососа (0,3 мг/кг в день) в течение 13 дней не вызывало фиброза, но в 3 раза повышало содержание субэндокардиальной соединительной ткани [14]. Реакция на введение ИЗО была снижена по сравнению с введением до применения ИЗО, т.е. десенситизация адренорецепторов была устойчивой, и это сочеталось с устойчивой брадикардией [15]. Десенситизация бета-адренорецепторов была обусловлена уменьшением плотности бета-адренорецепторов и снижением активности аденилатциклазы примерно вдвое. В работе на мышях с оверэкспрессией субъединицы Gs белка (Gs alpha), участвующего в проведении симпатического сигнала, сочеталась с уменьшением фракции выброса с 70 до 50%, увеличением частоты сокращений с 656 до 722 уд/мин и частым развитием аритмий, т.е. признаками, характерными для дилатационной кардиомиопатии [16].

Таким образом, в раннем и среднем периоде действия ИЗО (до 2 нед) можно отметить последовательное включение нескольких компенсаторных механизмов: 1) десенситизация адренорецепторов, неизменно наступающая при чрезмерной их активации; 2) брадикардия, позволяющая удлинить диастолическую паузу и нормализовать наполнение ЛЖ; 3) гипертрофия, позволяющая заместить поврежденные микронекрозами участки миокарда; 4) фиброз, скрепляющий между собой интактные участки для облегчения развития давления. Вместе с тем в миокарде развиваются контрактура миофибрилл, повреждение белков цитоскелета и белков кальциевого транспорта, повышение диастолической упругости миокарда и замедление расслабления. Возникает сложная мозаика повреждающих и компенсаторных факторов.

В позднем периоде, через 3—4 нед, стабилизируются изменения, возникшие в ранних периодах — отмечают устойчивую гипертрофию миокарда, смертность растет с увеличением срока и является дозозависимой. Изменения кардиомиоцитов также прогрессируют — сниженный уровень белков цитоскелета сохранялся через 3 нед и сочетался с измененной структурой миокарда [8]. В кардиомиоцитах наблюдали резкое уменьшение содержания гликогена, наличие гигантских митохондрий, контактировавших между собой с помощью специализированных межмитохондриальных контактов, очаги лизиса миофибрилл, особенно выраженные в области I-дисков, стреловидные включения в митохондриях, характерные для кальциевой перегрузки; сарколемма кардиомиоцитов отличалась увеличенным мукополисахаридным слоем, в межклеточном пространстве наблюдали участки скопления незрелых эластических волокон, очаги кардиосклероза с повышенным содержанием коллагенов I и III типов, а также фибронектина в расширенных межклеточных пространствах. Аналогичные изменения наблюдали под влиянием добавления ИЗО к культуре кардиомиоцитов.

Результаты свидетельствуют, что даже однократное воздействие ИЗО создает в сердечной мышце длительный «структурный след» (Ф.З. Меерсон), выражающийся в повреждении белков цитоскелета и увеличенной экспрессии белков внеклеточного матрикса, а также саркоплазматических белков, вовлеченных, по-видимому, в гипертрофический ответ кардиомиоцитов. Эти изменения сказываются в развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Сейчас различают форму с сохраненной фракцией выброса, основу которой составляет диастолическая дисфункция, и формы со сниженной фракцией выброса различной степени, основу которых составляет систолическая дисфункция. Мы выполнили систематическое исследование ИЗО кардиомиопатии с целью выяснения закономерностей формирования ХСН [12].

Опыты выполняли на наркотизированных кетаминем (100 мг/кг) самцах крыс Вистар массой 400—450 г. Всего было выполнено 4 серии экспериментов, в которых доза ИЗО варьировала от 85 до 180 мг/кг, которые вводили дважды с суточным интервалом. Смертность в этих сериях колебалась от 15 до 40%. Выжившие животные и контрольные к ним были исследованы с применением различных неинвазивных и инвазивных методов, причем некоторые группы были исследованы всеми методами. Кумулятивная доза ИЗО 170 мг/кг не вызвала серьезных изменений эхокардиографических показателей ни через 3 дня, ни через 3 мес, но более высокие дозы, действие которых было исследовано через 2—3 нед, продемонстрировали отчетливые изменения.

Кумулятивная доза ИЗО 240 мг/кг вызвала изменения сократительной функции сердца, которые можно квалифицировать как диастолическую дисфункцию — фракция выброса составляла $78 \pm 3\%$ (в контроле $81 \pm 1\%$), конечно-диастолический объем не был изменен, толщина задней стенки ЛЖ в диастоле и систоле была нормальной, диастолическое давление было умеренно повышено. Максимальная скорость развития давления и индекс сократимости были в пределах нормы, но константы скорости изоволюмического и ауковолоумического расслабления были достоверно снижены вдвое. В отличие от этого кумулятивная доза ИЗО 300 мг/кг вызвала более глубокие изменения сократительной функции сердца. Фракция выброса снизилась до $72 \pm 3\%$ ($p < 0,01$), конечно-диастолический объем увеличился до $1,1 \pm 0,10$ мл (в контроле $0,84 \pm 0,05$ мл), толщина задней стенки ЛЖ в диастоле и систоле осталась неизменной, длительность изоволюмической фазы увеличена на 24%, а длительность фазы наполнения укорочена на 14% (при равной частоте сокращений). Снижены показатели сократимости и расслабимости миокарда.

Наиболее значительные изменения произошли под влиянием дозы ИЗО 360 мг/кг. Через 2 мес конечно-диастолический объем увеличился до $2,11 \pm 0,22$ мл, т.е. в 2,5 раза, фракция выброса снизилась до $57 \pm 4\%$. Толщина задней стенки в диастоле не изменилась, но в систоле уменьшилась на 23%, что соответствует уменьшению фракции выброса. Конечно-диастолическое давление возросло с 3 ± 1 до 9 ± 2 мм рт.ст. Индекс сократимости был снижен на 20%, а константы скорости изоволюмического и ауковолоумического расслабления — на 35 и 43% соответственно. При этой дозировке была снижена и частота сокращений на 10%. В общем с увеличением дозы пропорционально снижаются фракция выброса и выживаемость животных и неуклонно растут величины диастолического давления и объема.

Таким образом, эти данные показали следующее: 1) при использовании низких дозировок ИЗО возникает диастолическая дисфункция, проявляющаяся замедлением расслабления и повышением диастолического давления в ЛЖ; 2) при использовании высоких дозировок ИЗО возникает систолическая дисфункция, проявляющаяся в виде уменьшения фракции изгнания, повышения диастолического давления и дилатации полости ЛЖ; 3) во всех сериях независимо от дозировки ИЗО расслабимость миокарда страдает в большей степени, чем сократимость.

Замедление расслабления неуклонно прогрессировало по мере увеличения степени повреждения миокарда и опережало снижение сократимости. Повышенная реактивность процесса расслабления по сравнению с сокращением в норме основывается на том, что формирование фракции Ca^{2+} , активирующей процесс сокращения, происходит пропорционально содержанию Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме (в миокарде крыс в большей степени по сравнению с другими млекопитающими), а последнее определяется количеством Ca^{2+} , поглощенного в ретикулум через Ca^{2+} -АТФазу. Расслабление миокарда нарушается достаточно рано при введении даже небольших доз ИЗО крысам в течение 3—7 дней. Исследование функции изолированного сердца показало замедление расслабления при неизменном развиваемом давлении [13]. При этом авторы нашли значительное уменьшение экспрессии белков, участвующих в кальциевом транспорте — Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума, фосфоламбана, а также Na^+ - K^+ -АТФазы. Также и при другой экспе-

риментальной патологии сердца — перевязке коронарной артерии — изоволюмическое расслабление миокарда было замедлено во всех сердцах независимо от наличия или отсутствия ХСН [17], и это сочеталось со сниженной растяжимостью сердца [11].

В связи с этим данными Н. Ундровинас в лаборатории В.П. Ширинского выполнил измерения внутриклеточного свободного Ca^{2+} в изолированных кардиомиоцитах при помощи флюоресцентного Ca^{2+} индикатора Fluo-4 и установил типичные нарушения кальциевого транспорта. В опытах на кардиомиоцитах из сердец контрольных крыс каждому электрическому стимулу соответствовал один пик подъема концентрации Ca^{2+} [12]. Все пики имели одинаковую амплитуду и практически симметричную форму, а между стимулами клеток уровень Ca^{2+} в них опускался до базального. В кардиомиоцитах из сердец крыс с систолической дисфункцией наблюдали искажение нисходящего плеча Ca^{2+} -сигнала. Вместо него отмечали возникновение «купола» на половине высоты нисходящего плеча, отражающего замедление поглощения Ca^{2+} из саркоплазмы в саркоплазматический ретикулум, или даже появление дополнительного пика. При этом восходящее плечо (возрастание Ca^{2+} в саркоплазме, отражающее работу воротного белка саркоплазматического ретикулума — рианодиневого рецептора) изменялось меньше, но амплитуда пиков падала примерно в 1,4 раза. В некоторых кардиомиоцитах Ca^{2+} ответы теряли соответствие электрическим стимулам, в других ритм сохранялся неизменным, но диастолический уровень Ca^{2+} не достигал базального уровня, и величина последующих пиков неуклонно понижалась [12].

Таким образом, при функциональной нагрузке в кардиомиоцитах крыс с ИЗО-кардиомиопатией нарушается кальциевый транспорт, обеспечивающий сократительную активность. Судя по характеру кривых изменения концентрации Ca^{2+} , главным образом страдает процесс удаления Ca^{2+} из цитоплазмы, в то время как процесс его поступления в цитоплазму нарушен меньше.

При анализе кривой давления в ЛЖ наиболее раннее замедление расслабления наблюдается при анализе ауковольюмической фазы [12], представляющей заключительный этап снижения давления в ЛЖ, когда величина диастолического давления становится меньше давления в левом предсердии и наступает фаза быстрого наполнения. Именно в этом периоде Ca^{2+} удаляется из миоплазмы белками с высоким сродством к катиону, и только достаточно эффективное поглощение Ca^{2+} обеспечивает возможность падения диастолического давления в ЛЖ ниже нуля. Рано возникающее нарушение этого процесса при повреждении миокарда, проявляющееся на эхокардиограмме снижением пика быстрого наполнения, позволяет полагать, что нарушение этого процесса может быть одним из первых признаков развивающейся ХСН. При систолической дисфункции в результате неполного расслабления увеличивается объем камеры ЛЖ к началу его заполнения, что ограничивает его наполнение, а в результате сниженного изгнания увеличивается остаточный объем крови в ЛЖ.

Эти результаты позволяют заключить, что диастолическая дисфункция появляется при меньшей степени поражения миокарда, а систолическая — при более значительном повреждении и сочетается с нарушением транспорта Ca^{2+} в кардиомиоцитах. Прогрессирующая дилатация ЛЖ развивается постепенно, что обусловлено постепенным ослаблением сократимости миокарда и необходимостью синтеза матричных металлопротеиназ.

Доксорубициновая кардиомиопатия

Токсическое действие эффективного антиопухолевого антибиотика ДОК на сердечную мышцу отчетливо проявляется при введении его в перфузат изолированного сердца — уже в концентрации 1 мкМ он вызывал умеренное, а в концентрации 3 мкМ — значительное снижение развиваемого давления [18]. Известно, что при длительном применении ДОК вызывает отчетливые изменения структуры и функции миокарда, причем некоторые из них могут быть компенсаторными. Поэтому для понимания последовательности возникающих изменений и выявления наиболее чувствительных к действию ДОК структур мы предприняли исследования первоначального действия ДОК на сердце крыс в дозе, близкой к терапевтической (2,2 мг/кг). Уже через 2 ч примерно в половине кардиомиоцитов ДОК вызывал расширение канальцев саркоплазматического ретикулума и Т-системы, набухание митохондрий, что указывает на повреждение мембран [18]. При помощи количественного иммуноблоттинга было установлено умеренное снижение содержания тубулина, белка KRP, киназы легких цепей миозина и фибронектина [19]. Сократительная функция изоволюмического сердца оставалась неизменной, но перфузионное давление было повышенным на 26% при одинаковой скорости перфузии, что указывает на повышенный тонус коронарных сосудов. Антиоксидантная активность сердца была снижена, о чем свидетельствовало более глубокое снижение функции сердец получивших ДОК крыс при введении H_2O_2 в перфузат [20].

Через 2—3 нед после трехкратного введения дозы 2,5 мг/кг изменения митохондрий и саркоплазматического ретикулума наблюдали в 4%, а мембран ядер — в 9% кардиомиоцитов. В отдельных клетках наблюдали редкий феномен — проникновение митохондрий в ядро [21]. Поглощение кислорода в скинированных волокнах из миокарда крыс, получивших ранее ДОК, было обычным, но показатель дыхательного контроля был снижен на 30%, а кажущаяся константа для АДФ — на 35%, что указывает на повышение проницаемости митохондриальных мембран [21, 22]. Повышенная плотность фибронектина, а также коллагенов I и III типов свидетельствовала о формировании фиброза [19]. Сократительная функция изолированного сердца сохранялась на прежнем уровне, а ее резистентность к действию H_2O_2 восстановилась, что, вероятно, было связано с поддержанием нормального уровня активности антиоксидантных ферментов. Повышенная проницаемость мембран, очевидно, создает предпосылки для развития нарушений синтеза белка и АТФ при последующих введениях ДОК.

Сохранение нормального уровня развития давления при наличии вышеуказанных нарушений метаболизма, по видимому, было компенсировано включением иных механизмов. Одним из них могло быть улучшение транспорта Ca^{2+} . В специальной серии опытов с введением в кардиомиоциты кальциевого индикатора экворина, выполненной через 2 нед после введения ДОК, было установлено, что уровень миоплазматического Ca^{2+} в систоле был повышен при любой концентрации Ca^{2+} в перфузате в диапазоне 1—5 мМ. Диастолический уровень Ca^{2+} не был изменен [23]. В результате сердце получивших ДОК крыс было способно совершать нормальную работу как в изоволюмическом, так и в обычном режиме. Однако реакция изолированных папиллярных мышц на увеличение частоты сокращений заметно снижалась. Эти изменения позволяют думать, что транспорт Ca^{2+} в кардиомиоцитах осуществляется эффективно только

при обычной частоте сокращений, но укорочение диастолической паузы выявляет его неустойчивость.

Компенсация нарушений транспорта Ca^{2+} отмечена и в совершенно иных условиях. Так, длительное (6—8 нед) введение крысам верапамила или пропранолола, ограничивающих поступление Ca^{2+} в кардиомиоциты, сопровождалось повышением максимальной насосной функции изолированного сердца. Такое явление, обнаруженное впервые и названное суперкомпенсацией [24], обусловлено увеличением активности Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы миофибрилла и чувствительности миофибрилла к Ca^{2+} . Поэтому, когда сердца с устойчиво сниженным содержанием Ca^{2+} в кардиомиоцитах были поставлены в условия нормального, но повышенного (для них) уровня внеклеточного Ca^{2+} , они реагировали на это более сильными сокращениями по сравнению с сердцами в контрольной группе. Суперкомпенсацию сократительной функции сердца наблюдали также после 8 нед потребления крысами кофеина [25], острое действие которого сочетается с развитием отрицательного инотропного эффекта вследствие снижения запасов Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме. Таким образом, сниженная кальциевая активация миофибрилла может быть с избытком компенсирована путем повышения чувствительности миофибрилла к Ca^{2+} .

Но в случае, если повреждение клеток продолжается, его исходом может быть либо апоптоз, при котором ее уничтожение не оказывает вредного влияния на соседние клетки, либо выживание клеток, когда они продолжают функционировать, но с меньшей интенсивностью. Такие клетки находятся в зоне риска, когда либо высокая нагрузка, либо ограничение кровоснабжения могут вызвать необратимые изменения. Часть нагрузки, которую несли погибшие клетки, перераспределяется на функционально полноценные клетки. Возросшая нагрузка на интактные клетки является пусковым механизмом компенсации. Чтобы справиться с повышенной нагрузкой, клетки гипертрофируются, их сокращения становятся сильнее, и общая функция сердца при этом может сохраняться на прежнем уровне — происходит полная компенсация. Если же число погибших или резко ослабленных клеток слишком велико, то компенсация может оказаться недостаточной, и тогда сократительная функция желудочка оказывается сниженной даже в условиях обычной нагрузки.

Длительное введение ДОК сверх критической дозы пациентам с опухолевидными заболеваниями вызывает систолическую дисфункцию ЛЖ и ХСН. Этот симптомокомплекс закономерно развивается и у животных, у которых гораздо легче проследить этапы его развития. В настоящее время подавляющее большинство работ направлено на изучение способов предупреждения или уменьшения токсичности антрациклинов, в то время как динамика формирования сердечной недостаточности служила предметом изучения в немногочисленных работах [26, 27]. Мы выполнили систематическое исследование [28] функционального состояния сердца крыс после 4, 8 и 10 нед с начала введения ДОК (2 мг/кг 1 раз в нед). Таким образом, увеличения срока означает и увеличение дозы ДОК.

Назначение ДОК сразу заметно замедляло естественный набор массы тела. Он медленно нарастал до 4-й недели, а потом стабилизировался и постепенно уменьшался. В контрольной группе через 8 нед масса тела возрастала на 30%, а в группе получавших ДОК она снизилась через 8 нед на 15% по сравнению с исходным уровнем.

При длительном введении ДОК смертность неуклонно возрастала с увеличением дозы. Так, 10-недельное введение ДОК привело к гибели 56% животных. Поэтому в дальнейших сериях мы ограничили число введений до 8, а животных исследовали через 9, 11 и 13 нед. Катетеризация ЛЖ показала, что с увеличением срока изменения неуклонно прогрессируют. Наиболее заметные изменения наблюдались со стороны индексов сократимости и расслабимости. Константа расслабления уменьшалась до 54% от контрольной величины через 9 нед и до 43% через 13 нед, индекс сократимости — до 63 и 53% соответственно, максимальная скорость развития давления — до 58 и 48% соответственно. В меньшей степени снижалось систолическое давление в ЛЖ — до 85 и 80% соответственно. Это близко соответствовало степени снижения АД до 87 и 85% от контрольного уровня. Снижение частоты сокращений на 8 и 15% сочеталось с повышением конечного диастолического давления в ЛЖ до $6,5 \pm 1,1$ и $9,5 \pm 2,8$ мм рт.ст. Следует отметить, что при любом сроке степень снижения константы скорости расслабления была больше, чем степень снижения индекса сократимости. В связи с этим их соотношение неуклонно снижалось с контрольного уровня $0,49 \pm 0,01$ до $0,42 \pm 0,03$ и $0,37 \pm 0,03$ ($p < 0,05$ и $< 0,01$ соответственно).

В следующей серии опытов была поставлена задача проследить, как изменяется состояние сердца после прекращения введения ДОК [29]. Крысы были разделены на две группы по 15 голов. Первая группа была исследована после 4-недельного введения ДОК, вторая — через 7—8 нед, когда введение ДОК уже было прекращено. При эхокардиографическом исследовании 15 животных, получивших 4 инъекции ДОК, у большинства животных (73%) фракция выброса была нормальна, а у 27% достоверно снижена на 29%. Через 7—8 нед число крыс со сниженной фракцией выброса возросло до 57%.

У этих же крыс была выполнена катетеризация ЛЖ. Выяснилось, что у крыс с нормальной фракцией выброса было повышено диастолическое давление в ЛЖ (с $2,4 \pm 1,3$ мм рт.ст. в контроле до $6,6 \pm 1,0$ мм рт.ст., $p < 0,05$) и снижена константа скорости расслабления (с 97 ± 3 с⁻¹ в контроле до 83 ± 5 с⁻¹, $p < 0,05$), что характерно для диастолической дисфункции. У крыс со сниженной фракцией выброса проявились признаки систолической дисфункции — фракция выброса уменьшилась на 26%, снизилось максимальное давление в ЛЖ на 18%, еще больше — на 42% — снизилась максимальная скорость развития давления в ЛЖ, и на 30% снизился индекс сократимости. Почти вдвое была увеличена тау-константа времени расслабления. Однако насосная функция сердца в целом мало изменилась — и минутный объем, и максимальная скорость выброса из ЛЖ были в пределах нормы. Это было достигнуто за счет сниженной артериальной эластичности на 29% и сниженного АД. Кроме того, уменьшалась и частота сокращений на 25%, что удлиняло диастолическую паузу, способствуя большему наполнению, а давление в конце диастолы возрастало до $9,0 \pm 0,6$ мм рт.ст. (в контроле $3,0 \pm 0,7$ мм рт.ст., $p < 0,001$).

Эти данные свидетельствуют, во-первых, что, несмотря на прекращение введения ДОК, вызванные им повреждения кардиомиоцитов продолжают прогрессировать и сократительная функция миокарда значительно снижается, и, во-вторых, что число животных с диастолической дисфункцией неуклонно уменьшается, а с систолической дисфункцией, напротив, возрастает. В этих условиях включаются механизмы компенсации, позволяющие удерживать насосную функцию сердца на приемлемом

уровне. Сниженный показатель артериальной эластичности у крыс, получавших ДОК, означает, что ЛЖ может изгонять нормальный ударный объем при меньшем развиваемом давлении за счет снижения артериального сопротивления. Данный фактор, а также снижение частоты сокращений и удлинение диастолы представляют звенья компенсаторной реакции системы кровообращения, позволяющей поддерживать близкий к норме минутный объем и АД при сниженной работе сердца. Таким образом, система кровообращения подстраивается под сниженные сократительные возможности ЛЖ.

Сократительная функция сердца крыс, получавших ДОК в течение 4 нед, была также исследована при перфузии изолированного сердца [30]. При этом оказалось, что максимальное давление, развиваемое изолированным сердцем в изоволюмическом режиме, было снижено у крыс с сохраненной *in vivo* фракцией выброса на 13%, а у крыс со сниженной фракцией выброса — на 34%. Этот результат подчеркивает значение повреждения разной степени. В обеих группах индекс расслабления был снижен на 22—24%. Обе группы характеризовались снижением способности повышать развиваемое давление при увеличении перфузионного коронарного давления (феномен Грегга), а также утратой способности коронарных сосудов поддерживать стабильную скорость потока при повышении перфузионного давления. Как известно, эта способность реализуется главным образом благодаря активации эндотелиальной NO-синтазы, а ее функция подавляется ДОК [15, 31]. Таким образом, повреждение касалось не только кардиомиоцитов, но и коронарных сосудов. Вместе с тем данные изменения также способствуют развитию давления ослабленным миокардом, так как известно, что феномен Грегга реализуется посредством открытия дополнительного количества кальциевых каналов в растягиваемой саркомерме кардиомиоцитов.

Таким образом, результаты этих серий продемонстрировали те же закономерности, которые были отмечены при более ранних сроках исследования, а именно — что снижение сократимости миокарда сочетается со снижением артериального сопротивления и удлинением диастолической паузы. Эти изменения облегчают выброс ударного объема.

Еще одна группа крыс, которые выжили после 8 инъекций ДОК, была исследована через 20 нед с начала введения [28]. При эхокардиографическом исследовании выяснилось, что, несмотря на снижение фракции выброса на 40%, минутный объем в расчете на единицу массы тела сохранялся на близком к контролю уровне. В этой группе наблюдали увеличение конечно-диастолического объема более чем в 1,5 раза при сохраненной толщине задней стенки ЛЖ в диастоле. Следовательно, выживание крыс в поздней стадии ХСН обеспечивается главным образом значительной дилатацией ЛЖ.

Заключение

Работа на двух моделях кардиомиопатии с острым (ИЗО) или постепенным (ДОК) развитием повреждения миокарда позволила установить общие закономерности.

1. Начальный этап развития кардиомиопатии — это диастолическая дисфункция. Она возникает при действии невысоких доз обоих повреждающих веществ. Поддержание нормальной фракции выброса при диастолической дисфункции обеспечивается: а) снижением перифериче-

ского сопротивления, что облегчает выброс; б) замедлением фазы расслабления миокарда, т.е. удлинением активного состояния миофибрилл; в) удлинением диастолической паузы при сниженной частоте сокращений, что обеспечивает лучшее наполнение ЛЖ; г) состоянием повышенной упругости миокарда, облегчающей развитие давления и д) повышенным тонусом коронарных сосудов, также способствующим развитию давления. Таким образом, в миокарде мобилизуются факторы, облегчающие развитие давления, а в системе кровообращения — снижение сопротивления выбросу.

2. Систолическая дисфункция возникает при увеличении дозы повреждающих агентов. Для нее характерны те же механизмы компенсации, но их мобилизация уже оказывается недостаточной для сохранения фракции выброса. При постепенном развитии процесса частота систолической дисфункции в группе неуклонно нарастает, а степень снижения фракции выброса хорошо коррелирует с уменьшением выживаемости животных. При этом для поддержания минутного объема на приемлемом уровне мобилизуется последний механизм компенсации — дилатация сердца.

3. Начальные изменения сократительной функции миокарда при кардиомиопатии сопряжены с преимущественным замедлением расслабления. На любом этапе развития кардиомиопатии оно по степени превышает снижение сократимости, и величина отношения «константа скорости снижения давления/индекс сократимости» может служить диагностическим признаком степени ХСН. Физиологический смысл первоначального снижения расслабимости миокарда состоит в том, что замедление поглощения Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум увеличивает выведение Ca^{2+} из клеток через Na^+-Ca^{2+} -обменник и уменьшает фракцию Ca^{2+} , мобилизуемую при следующем возбуждении. Это соответствует основному закону уменьшения энергорасхода при недостаточном энергообразовании, неизбежно возникающем при повреждении окислительного метаболизма. Одновременное повышение кальциевой чувствительности миофибрилл позволяет развивать прежнее давление при меньшей концентрации Ca^{2+} в миоплазме.

4. В.В. Парин и Ф.З. Меерсон уже более полувека назад постулировали, что практически все компенсаторные реакции системы кровообращения реализуются на основе генетически заложенных адаптационных программ [32]. Не являются исключением и механизмы, компенсирующие снижение сократимости миокарда при кардиомиопатии. Так, снижение периферического сопротивления в большом круге сопровождается реципрокным повышением давления в малом круге («рефлекс Парина»), благодаря которому усиливается приток крови к ЛЖ. Снижение частоты сокращений, имеющее целью уменьшить энергорасход миокарда, закономерно наблюдается при переходе от интенсивной физической нагрузки к покою. Повышение тонуса коронарных сосудов, неизбежно возникающее при гипертензии, является одним из компонентов феномена Анрепа, благодаря которому облегчается развитие давления. Конечно, каждый из перечисленных факторов имеет ограниченный ресурс, используемый в частности вегетативной нервной системой. Степень ее мобилизации, а также общее состояние организма в значительной мере определяют развитие диастолической или систолической дисфункции при ХСН.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Меерсон Ф.З. *Взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом клетки*. М.: Медицина; 1963. [Meerson FZ. *Vzaimosvyaz mezhdru funktsiei i geneticheskim apparatom kletki*. M.: Meditsina; 1963. (In Russ.).]
2. Меерсон Ф.З. *Гиперфункция, гипертрофия, недостаточность сердца*. М.: Медицина; 1968. [Meerson FZ. *Giperfunktsia, gipertrophia, nedostatochnost serdtsa*. M.: Meditsina; 1968. (In Russ.).]
3. Меерсон Ф.З. Основные закономерности индивидуальной адаптации. В кн.: *Руководство по физиологии. Физиология адаптационных процессов*. М.: Наука; 1986. [Meerson FZ. *Osnovnye zakonomernosti individual'noi adaptatsii. Rukovodstvo po fiziologii. Fiziologiya adaptatsionnyh protsessov*. M.: Nauka; 1986. (In Russ.).]
4. Пшенникова М.Г. Адаптация к физическим нагрузкам. В кн.: *Руководство по физиологии. Физиология адаптационных процессов*. М.: Наука; 1986. [Pshennikova MG. *Adaptatsia k fizicheskim nagruzkam. Rukovodstvo po fiziologii. Fiziologiya adaptatsionnyh protsessov*. M.: Nauka; 1986. (In Russ.).]
5. Меерсон Ф.З. Адаптация к высотной гипоксии. В кн.: *Руководство по физиологии. Физиология адаптационных процессов*. М.: Наука; 1986. [Meerson FZ. *Adaptatsia k vysotnoi gipoksii. Rukovodstvo po fiziologii. Fiziologiya adaptatsionnyh protsessov*. M.: Nauka; 1986. (In Russ.).]
6. Капелько В.И., Попович М.И. *Метаболические и функциональные основы экспериментальных кардиомиопатий*. Кishinev: ШТИНЦА; 1990. [Kapelko VI, Popovich MI. *Metabolicheskie i funktsionalnye osnovy eksperimental'nykh kardiomiopatii*. Kishinev: Stiinza; 1990. (In Russ.).]
7. Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol*. 1985;17(4):291-306. [https://doi.org/10.1016/s0022-2828\(85\)80130-9](https://doi.org/10.1016/s0022-2828(85)80130-9)
8. Dudnakova TV, Lakomkin VL, Tsyplenkova VG, Shekhonin BV, Shirinsky VP, Kapelko VI. Alterations in myocardial ultrastructure and protein expression after a single injection of isoproterenol. *Molecular & Cellular Biochemistry*. 2003;252:173-181. <https://doi.org/10.1097/00005344-200305000-00017>
9. Goormaghtigh E, Ruysschaert JM. Anthracycline glycoside-membrane interactions. *Bioch Bioph Acta*. 1984;779:271-288. [https://doi.org/10.1016/0304-4157\(84\)90013-3](https://doi.org/10.1016/0304-4157(84)90013-3)
10. Teerlink JR, Pfeffer JM, Pfeffer MA. Progressive ventricular remodeling in response to diffuse isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats. *Circulation Research*. 1994;75:105-113. <https://doi.org/10.1161/01.res.75.1.105>
11. Bhimji S, Godin DV, McNeill JH. Isoproterenol-Induced Myocardial Ischemic Injury in the Rabbit: Functional and Ultrastructural Alterations. *Cells Tissues Organs*. 1986;127(3):205-211. <https://doi.org/10.1159/000146283>
12. Капелько В.И., Лакомкин В.Л., Лукошкова Е.В., Грамович В.В., Выборов О.Н., Абрамов А.А., Ундровинас Н.А., Ермишкин В.В., Лакомкин С.В., Веселова С.П., Жданов В.С., Ширинский В.П. Комплексное исследование сердца крысы при поражении изопроterenолом. *Кардиология*. 2014;54:3:46-56. [Kapelko VI, Lakomkin VL, Lukoshkova EV, Gramovich VV, Vyborov ON, Abramov AA, Undrovinas NA, Ermishkin VV, Lakomkin SV, Veselova SP, Zhdanov VS, Shirinskiy VP. *Kompleksnoe issledovanie serdtsa krysy pri porazhenii isoproterenolom. Kardiologiya*. 2014; 54:3:46-56. (In Russ.).]
13. Nakajima-Takenaka C, Zhang GX, Obata K, Tohne K, Matsuyoshi H, Nagai Y, Nishiyama A, Takaki M. Left ventricular function of isoproterenol-induced hypertrophied rat hearts perfused with blood: mechanical work and energetics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297:1736-1743. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00672.2009>
14. Kudej RK, Iwase M, Uechi M, Vatner DE, Oka N, Ishikawa Y, Shannon RP, Bishop SP, Vatner SF. Effects of chronic beta-adrenergic receptor stimulation in mice. *J Mol Cell Cardiol*. 1997;29(10):2735-2746. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1997.0508>
15. Krenek P, Kmeceva J, Kucerova D, Bajuszova Z, Musil P, Gazova A, Ochodnický P, Klimas J, Kyselovic J. Isoproterenol-induced heart failure in the rat is associated with nitric oxide-dependent functional alterations of cardiac function. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11:140-146. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfn026>
16. Iwase M, Uechi M, Vatner DE, Asai K, Shannon RP, Kudej RK, Wagner TE, Wight DC, Patrick TA, Ishikawa Y, Homey CJ, Vatner SF. Cardiomyopathy induced by cardiac Gs alpha overexpression. *Am J Physiol*. 1997;272(1 Pt 2):585-589. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.272.1.h585>
17. Prunier F, Gaertner R, Louedec L, Michel JB, Mercadier JJ, Escoubet B. Doppler echocardiographic estimation of left ventricular end-diastolic pressure after MI in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283:346-352. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01050.2001>
18. Капелько В.И., Лакомкин В.Л., Цыпленкова В.Г. Функциональные и структурные изменения миокарда в ранней стадии действия адриамицина. *Кардиологический вестник*. 2006;1(2):14-21. [Kapelko VI, Lakomkin VL, Tsyplenkova VG. *Funktsionalnye i strukturnye izmeneniya miokarda v rannei stadii deystviya adriamitsina. Kardiologicheskii vestnik*. 2006; 1(2):14-21. (In Russ.).]
19. Dudnakova TV, Lakomkin VL, Tsyplenkova VG, Shekhonin BV, Shirinsky VP, Kapelko VI. Alterations in myocardial cytoskeletal and regulatory protein expression following a single adriamycin injection. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;41(5):788-794. <https://doi.org/10.1097/00005344-200305000-00017>
20. Капелько В.И., Лакомкин В.Л., Коновалова Г.Г., Цыпленкова В.Г., Тихазе А.К., Ланкин В.З. Острое и пролонгированное действие адриамицина на сократительную функцию и антиоксидантный статус миокарда. *Кардиология*. 2010;50:12:53-61. [Kapelko VI, Lakomkin VL, Konovalova GG, Tsyplenkova VG, Tihaze AK, Lankin VZ. *Ostroie i prolongirovannoe deystvie adriamitsina na sokratitel'nuyu funktsiyu I antioksidantnyi status miokarda. Kardiologiya*. 2010;50:12:53-61. (In Russ.).]
21. Капелько В.И., Хаткевич А.Н., Бескровнова Н.Н., Цыпленкова В.Г. Насосная функция и ультраструктура сердца на ранней стадии адриамициновой кардиомиопатии. *Кардиология*. 1997;37(1):49-53. [Kapelko VI, Khatkevich AN, Beskrovnova NN, Tsyplenkova VG. *Kardiologiya*. 1997; 37(1): 49-53. (In Russ.).]
22. Kapelko V, Khatkevich A, Benevolensky D, Belikova Y. Cardiac pump function and mitochondrial respiration at early doxorubicin treatment and withdrawal. *Exp Clin Cardiol*. 1999;4(3):147-151.
23. Kapelko VI, Williams CP, Gutstein DE, Morgan JP. Abnormal myocardial calcium handling in the early stage of adriamycin cardiomyopathy. *Arch Physiol Bioch*. 1996;104(2):185-191. <https://doi.org/10.1076/apab.104.2.185.12881>
24. Veksler VI, Levitskaya EL, Khatkevich AN, Orekhova IV, Khuchua ZA, Kapelko VI. Myocardial adaptation to long-term action of substances associated with decreased intensity of cardiac function. *Bioch Med Metab Biol*. 1994;53:1:8-15. <https://doi.org/10.1006/bmmb.1994.1051>
25. Kapelko VI, Lakomkin VL, Studneva IM, Pisarenko OI. Effects of prolonged caffeine consumption on cardiac contractile function in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36(5):669-675. <https://doi.org/10.1097/00005344-200011000-00017>
26. Migrino RQ, Aggarwal D, Konorev E, Brahmabhatt T, Bright M, Kalyanaraman B. Early detection of doxorubicin cardiomyopathy using two-dimensional strain echocardiography. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34(2):208-214. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.07.018>
27. Chang SA, Lim BK, Lee YJ, Hong MK, Choi JO, Jeon ES. A Novel Angiotensin Type I Receptor Antagonist, Fimasartan, Prevents Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in Rats. *J Korean Med Sci*. 2015;30(5):559-568. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.5.559>
28. Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Грамович В.В., Выборов О.Н., Лукошкова Е.В., Ермишкин В.В., Капелько В.И. Динамика формирования систолической дисфункции сердца при доксорубициновой кардиомиопатии. *Кардиология*. 2017;57:1:59-64. [Lakomkin VL, Abramov AA, Gramovich VV, Vyborov ON, Lukoshkova EV, Ermishkin VV, Kapelko VI. *Dinamika formirovaniya sistolicheskoi disfunktsii serdtsa pri doxorubitsinovi kardiomiopatii. Kardiologiya*. 2017;57:1:59-64. (In Russ.).]
29. Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Грамович В.В., Выборов О.Н., Лукошкова Е.В., Ермишкин В.В., Капелько В.И. Соотношение диастолической и систолической дисфункции миокарда при доксорубициновой кардиомиопатии. *Кардиологический вестник*. 2018;2:49-54. [Lakomkin VL, Abramov AA, Gramovich VV, Vyborov ON, Lukoshkova EV, Ermishkin VV, Kapelko VI. *Sootnoshenie diastolicheskoi i sistolicheskoi disfunktsii miokarda pri doxorubitsinovi kardiomiopatii. Kardiologicheskii vestnik*. 2018;2:49-54. (In Russ.).]
30. Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Грамович В.В., Выборов О.Н., Студнева И.М., Писаренко О.И., Капелько В.И. Сократительная функция изолированных сердец с сохраненной и сниженной фракцией изгнания *in vivo*. *Кардиология*. 2018;4:33-41. [Lakomkin VL, Abramov AA, Gramovich VV, Vyborov ON, Studneva IM, Pisarenko OI, Kapelko VI. *Sokratitel'naya funktsiya izolirovannykh serdets s sohranennoi i snizhennoy fraktsiei izgnaniya in vivo. Kardiologiya*. 2018;4:33-41. (In Russ.).]
31. Vasquez-Vivar J, Martasek P, Hogg N, Masters BS, Pritchard KA Jr, Kalyanaraman B. Endothelial nitric oxide synthase-dependent superoxide generation from adriamycin. *Biochemistry*. 1997;36(38):11293-11297. <https://doi.org/10.1021/bi971475e>
32. Парин В.В., Меерсон Ф.З. *Очерки клинической физиологии кровообращения*. М.: Медгиз; 1960. [Parin VV, Meerson FZ. *Ocherki klinicheskoy fiziologii krovoobratsheniya*. M.: Medgiz; 1960. (In Russ.).]

Поступила 01.10.2018