

КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.133.45>

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ В РЕАКЦИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НА ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ

Обзор

Третьяков С.В.^{1,*}, Шилов С.Н.², Попова А.А.³¹ORCID : 0000-0002-9783-3206;^{1, 2, 3}Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (ser53953824[at]yandex.ru)

Аннотация

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о важной роли нарушений универсальных гомеостатических механизмов в патогенезе различных форм профессиональной патологии. Длительное воздействие физических и химических факторов включает ряд патогенетических звеньев, способных потенцировать и ускорять развитие ИБС и АГ, быть причиной взаимоусугубляющего влияния профессиональных и сердечно-сосудистых заболеваний при их сочетании.

Известно, что система кровообращения органически включается в конструкцию адаптационных механизмов целостного организма. Признание в ряде случаев производственного воздействия (физических и химических факторов) экстремальным, приводящим к развитию стресс-реакции, сопровождающейся многообразными изменениями структурно-функциональной организации биосистемы, заставляет рассматривать производственно-вредные факторы в аспекте триггерных влияний на процессы формирования патологии сердца и сосудов и выдвигает в число важнейших задач изучение роли профессиональных факторов в развитии наиболее распространенных форм патологии, прежде всего артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца как основных причин заболеваемости, инвалидности и смертности трудоспособного населения.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, профессионально-вредные факторы.

GENERAL PATTERNS IN THE RESPONSE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM TO OCCUPATIONAL FACTORS

Review article

Tretyakov S.V.^{1,*}, Shilov S.N.², Popova A.A.³¹ORCID : 0000-0002-9783-3206;^{1, 2, 3}Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

* Corresponding author (ser53953824[at]yandex.ru)

Abstract

The results of the conducted studies indicate an important role of violations of universal homeostatic mechanisms in the pathogenesis of various forms of occupational pathology. Prolonged exposure to physical and chemical factors includes a number of pathogenetic links that can potentiate and accelerate the development of CHD and AH and be the cause of the mutually aggravating effect of occupational and cardiovascular diseases in their combination.

It is known that the circulatory system is organically included in the construction of adaptive mechanisms of the whole organism. The recognition in a number of cases of occupational exposure (physical and chemical factors) as extreme, leading to the development of stress response, accompanied by diverse changes in the structural and functional organization of the biosystem, makes it necessary to consider occupational hazards in the aspect of trigger effects on the formation of heart and vascular pathology and raises the study of the role of occupational factors in the development of the most common forms of pathology, primarily hypertension and coronary artery disease, among the major tasks.

Keywords: cardiovascular system, occupational hazards.

Введение

При воздействии на организм неблагоприятных факторов производственной среды возникают многообразные нарушения в сердечно-сосудистой системе. Однако они не бывают изолированными, а возникают на фоне различных проявлений действия профессиональных факторов на весь организм. Роль изменений сердечно-сосудистой системы при различных профессиональных заболеваниях неоднозначна. Чаще влияние профессиональных вредностей на сердечно-сосудистую систему осуществляется опосредованно – через изменения нервно-эндокринной системы, системы крови, респираторного аппарата. В отношении большинства профессиональных факторов речь идет не об их избирательном действии на систему кровообращения и ее регуляцию, а о тропизме к другим органам и системам с вторичным или одновременным вовлечением в процесс и сердечно-сосудистой системы [26].

Основная часть

На производственно-вредные факторы в первую очередь реагирует вегетативная нервная система, обеспечивающая адаптацию организма к различным внешнесредовым воздействиям [6]. Влияние факторов внешней среды на организм всегда следует понимать как взаимодействие, по ходу которого организм приспосабливается. Для этого приспособления используются различные адаптационные механизмы [1]. Приспособительные реакции

организма подразделяются на два связанных между собой класса: реакции срочного приспособления, для осуществления которых имеются готовые, вполне сформировавшиеся механизмы, и на постепенно формирующиеся реакции долговременного приспособления, для осуществления которых нет сформировавшихся механизмов.

Понятие о приспособительных реакциях шире понятия о компенсаторных реакциях. Под первыми принято понимать любое проявление адаптации организма к среде, тогда как под вторыми – только те из них, которые обуславливают восстановление гомеостаза после гибели части того или иного органа [33].

Компенсаторные механизмы включаются на различных уровнях регулирования: саморегуляция в масштабах функционального элемента и составляющих его компонентов (клеточный, субклеточный, молекулярный уровни), местная органная регуляция, общесистемная регуляция в пределах анатомо-физиологической специализированной системы, регуляция обобщенная между системами в масштабах организма [32].

Под системой принято понимать совокупность относительно автономных элементов, объединенных в качественно единое целое для достижения определенной цели [32]. Полезный приспособительный для системы и всего организма результат служит системообразующим фактором любой функциональной системы. При этом объединение различных органов в функциональные системы с полезным для организма результатом всегда происходит по типу саморегуляции [1]. Процесс саморегуляции является циклическим и осуществляется на основе «золотого правила» П.К. Анохина: всякое отклонение от жизненно важного уровня какого-либо фактора служит толчком к немедленной мобилизации многочисленных аппаратов соответствующей функциональной системы, вновь восстанавливающих этот приспособительный результат [1]. По уровню и степени мобилизации приспособительных механизмов в ответ на действие возмущающего фактора, а также по скорости восстановления физиологических функций можно судить о состоянии соответствующей системы [12].

Комбинации компенсаторно-приспособительных реакций, которые использует организм для поддержания гомеостаза, исключительно разнообразны. Однако принципы их действия однотипны и немногочисленны [33]. Один из них заключается в непрерывном изменении физиологических функций организма, соответствующем колебаниям силы и частоты действия факторов окружающей среды. Общая черта компенсаторно-приспособительных реакций организма состоит в том, что все они представляют собой ту или иную комбинацию его физиологических функций и развертываются на принципиально единой, стереотипной материальной основе и, как правило, с большей, чем обычно, интенсивностью [33]. Несмотря на указанную общность, на практике принято выделять адаптационные реакции, основанные на внутренних процессах в системе, обеспечивающих сохранение ее внешних функций, и реакции компенсаторные, направленные на сохранение функции системы даже в случае нарушения деятельности функционального элемента [6]. Правильное понимание проблемы взаимоотношений структуры и функции – необходимая предпосылка к решению принципиальных теоретических и практических вопросов здоровья, заболевания, выздоровления, профилактики [33], в том числе и в медицине труда. Только при превышении определенного уровня воздействия наступает нарушение единства количества (раздражитель) и качества (реакция организма) [31]. При изучении влияния профессиональных вредностей на здоровье человека во внимание принимается не любое отклонение показателя от физиологической нормы, а только то, которое связано с неблагоприятными реакциями организма, вызывающими нарушение гомеостаза [31]. Общеизвестно, что приспособление человека к постоянно меняющимся условиям внешней и внутренней среды во многом определяется способностью сердечно-сосудистой системы адекватно обеспечивать колеблющиеся потребности организма [21]. Адаптация сердца к меняющимся условиям функционирования обеспечивается как особым свойством этого органа к саморегуляции, так и тонкими механизмами экстракардиальной регуляции [8]. Основными компонентами сложного механизма компенсации считают кардиальный фактор (компенсаторная гиперфункция и гипертрофия), экстракардиальный фактор (изменение сосудистого тонуса, наполнение депо крови, внешнее и тканевое дыхание) и регуляторные механизмы, обеспечивающие мобилизацию этих двух факторов и их координацию в целомом организме.

Не вызывает сомнения, что только методы системного анализа физиологических функций, имеющих большое число переменных, которые вначале могут быть изменены незначительно или даже оставаться неидентифицированными [11], являются единственно пригодными для изучения патофизиологических закономерностей при сердечно-сосудистых заболеваниях [12].

В медицине труда выделяют два основных класса действующих на сердечно-сосудистую систему факторов – первичные (физические факторы) и вторичные. Вторичные факторы, не имея избирательной тропности к сердечно-сосудистой системе, приводят к вторичным изменениям вследствие уже имеющейся патологии, а следовательно, и более чувствительны к воздействию профессиональных факторов [26]. Но так или иначе действие патогенных факторов на сердце и его повреждение сопровождаются активацией реакций, направленных на устранение или уменьшение степени альтерации миокарда и его последствий. Совокупность этих реакций обеспечивает более или менее длительное приспособление поврежденного сердца к меняющимся условиям его функционирования [17].

Общим звеном различных долговременных адаптационных реакций организма является существующая в клетках всех органов и систем связь между функцией и генетическим аппаратом. Через эту связь функциональная нагрузка, вызванная действием факторов среды, влечет за собой увеличение скорости синтеза нуклеиновых кислот и белков и формирование «структурного следа» в системе. Системный «структурный след» представляет собой комплекс изменений, обеспечивающих увеличение физиологической мощности систем и органов. Он составляет основу адаптации [22].

Приспособительные реакции организма в целом, и сердца в частности, подразделяются на два связанных между собой класса, а именно на реализующиеся «с места» реакции срочного приспособления и на постепенно формирующиеся реакции долговременного приспособления. Долговременная адаптация охватывает реакции, для осуществления которых в организме нет вполне готовых сформировавшихся механизмов, а имеются лишь генетически детерминированные предпосылки, обеспечивающие постепенное формирование таких механизмов при многократном

или достаточно длительном действии факторов внешней среды, т.е. при многократном или длительном использовании наличных механизмов срочной адаптации [22].

В целом цепь явлений, реализующихся в сердце при адаптации, состоит в том, что уровень функции через изменение содержания богатых энергией фосфорных соединений регулируется синтезом нуклеиновых кислот и белков, т.е. через активность генетического аппарата клетки. В результате возникшие изменения уровня функции получают своевременное структурное обеспечение [22].

При компенсаторной гиперфункции сердца наблюдается последовательная интенсификация процессов возбуждения, сопряжения и сокращения. Решающую роль в процессе сопряжения возбуждения с сокращением играет саркоплазматический ретикулум, который структурно связывает место первичного возникновения возбуждения – клеточную мембрану – и место осуществления сокращения – миофибриллы [23]. Интенсификация возбуждения при гиперфункции неминуемо приводит к интенсификации деятельности сократительного механизма. Это может проявляться в увеличении количества актомиозиновых связей, или тянущей силы, которую развивает каждая такая связь. При всех условиях интенсификация деятельности сократительного механизма приводит к увеличенному расходу АТФ миокардом и повышенному потреблению кислорода, необходимого для ресинтеза АТФ, посредством окислительного фосфорилирования [23], [24]. Напряжение миокарда является непосредственным результатом использования основной части образующейся в нем энергии и прямым критерием, характеризующим сократительную функцию миокарда. Напряжение представляет собой главный фактор, определяющий потребление кислорода сердечной мышцей [19]. Выявленная нами тенденция к повышению внутримышечного напряжения как в кольцевом, так и в меридиональном направлениях у исследованных групп больных свидетельствует о повышении потребления миокардом кислорода и интенсивности функционирования структур сердца. Наблюдаемое развитие непрерывной компенсаторной гиперфункции – по существу вариант долговременной адаптации сердца к повреждению, т.е. имеет под собой соответствующую структурную основу.

Из общих механизмов повреждения клеток миокарда расстройство процессов энергоснабжения кардиомиоцитов часто является инициальным и ведущим механизмом их альтерации. Повреждение клеток миокарда любого характера обуславливает нарушение основного окислительного пути ресинтеза АТФ в цикле трикарбоновых кислот митохондрий. В связи с этим возрастают доля и роль других механизмов ресинтеза АТФ. Однако образующегося в них количества АТФ недостаточно для обеспечения сократительной функции сердца [17]. Главные причины депрессии аэробного ресинтеза АТФ при действии патогенных факторов различного характера – снижение эффективности окислительных процессов в связи с дефицитом кислорода и/или субстратов метаболизма и повреждение структуры и ферментных систем митохондрий. Дефицит кислорода и субстратов метаболизма сам по себе, видимо, не вызывает необратимой альтерации клеток миокарда. Последнее может быть следствием каскада биохимических и физико-химических реакций, вызванных угнетением аэробного и интенсификацией анаэробного метаболизма. Наполнение восстановленных форм коферментов, ферментов и продуктов метаболизма определяет развитие внутриклеточного ацидоза. Кроме того, повреждаются ферментные механизмы транспорта энергии макроэргических фосфатов, главным образом АТФ-АДФ-трансферазы и креатинфосфокиназы, и происходит альтерация механизмов усвоения энергии АТФ [17].

Выделяют несколько взаимосвязанных механизмов физико-химической и структурной альтерации мембран клеток миокарда [17]:

- 1) чрезмерная интенсификация липопероксидного процесса;
- 2) значительная активация мембраносвязанных, солюбилизованных и лизосомальных протеаз, фосфолипаз;
- 3) внедрение продуктов указанных процессов (высшие жирные кислоты, гидроперекиси липидов, другие амфифильные соединения) в мембраны клеток;
- 4) торможение процессов ресинтеза поврежденных липидных и белковых компонентов мембран и синтеза их de novo;
- 5) нарушение конформации молекул белка и липопротеидов;
- 6) растяжение и микроразрывы мембран в результате набухания кардиоцитов и их органелл [17].

Повреждения мембранного аппарата и ферментных систем кардиомиоцитов представляют собой главные и нередко инициальные причины патогенеза при многих формах патологии сердца и сопровождаются, как правило, потерей ими ионов калия и магния, увеличением уровня внутриклеточного натрия и кальция, гипергидратацией кардиомиоцитов (за счет нарушения механизмов регуляции объема кардиомиоцитов) [17].

Действие патогенных факторов на сердце и повреждение его, как правило, сопровождаются активацией реакций, направленных на устранение или уменьшение степени альтерации миокарда и ее последствий. Совокупность этих реакций обеспечивает более или менее длительное приспособление поврежденного сердца к меняющимся условиям его функционирования [17].

Показано, что морфофункциональные изменения в сердце при его патологии «ишемического» и «неишемического» происхождения в значительной мере детерминированы изменениями на уровне генетического аппарата и/или на уровне механизмов регуляции наследственной информации [17]. Связь между функцией и генетическим аппаратом клетки составляет ключевое звено долговременных адаптационных реакций организма [22]. Значение увеличения синтеза как необходимого звена адаптации определяется тем, что адаптация приводит к структурным изменениям в системах транспорта кислорода и его утилизации, которые повышают возможность этих систем транспортировать и утилизировать кислород и субстраты окисления. Функция активирует генетический аппарат клеток миокарда [22]. Активирует синтез белка тот же фактор, который определяет трату АТФ, соответственно возникновение относительного дефицита богатых энергией фосфорных соединений при гиперфункции сердца и систолическое напряжение сердечной мышцы. Активация синтеза РНК составляет начальное звено в реакции генетического аппарата на возросшую функцию. Но реакция генетического аппарата на стационарное увеличение

функции сердца представляет собой стадийный процесс. Вслед за выраженной активацией синтеза нуклеиновых кислот и белков в аварийной стадии и нормализацией синтеза в стадии устойчивой адаптации может развиваться третья стадия, характеризующаяся снижением синтеза и распадом РНК и белка и нарушением обновления клеточных структур.

Активация генетического аппарата, возникшая в ответ на увеличение физиологической функции сердца, обеспечивает рост массы сердца. Возникающее в ответ на увеличение физиологической функции усиление активности генетического аппарата осуществляется таким образом, что основные белки мышечной клетки накапливаются не одновременно, а гетерохронно, т.е. одни структурные белки синтезируются и накапливаются быстрее других [22].

Гипертрофия – один из наиболее универсальных и гибких механизмов приспособления миокарда к относительно длительным изменениям гемодинамических условий работы сердца. Морфологически наблюдаются изменение геометрии клеток, гиперплазия внутриклеточных элементов (миофибрилл, митохондрий, Т-тубул). Простым механическим следствием гипертрофии миокарда является нормализация нагрузки на единицу его поперечного сечения [18]. Главный фактор структурного изменения кардиомиоцитов – собственно механическая нагрузка на кардиомиоциты, в то время как нейрогуморальные воздействия следует рассматривать лишь как ко-факторы, способные модулировать эти изменения [20], в частности факторы роста [7]. Отмечается [51], что рост клеток определяется факторами роста, рецепторами факторов роста, внутриклеточными переносчиками и белками, регулирующими трансдукцию генов. Гипертрофия кардиомиоцитов меняется качественно и количественно путем изменчивой экспрессии изоформ белков при различных типах гипертрофии, т.е. существуют множественные механизмы развития гипертрофии [7]. Вместе с тем установлено, что патологическое увеличение массы левого желудочка зависит не столько от гипертрофии кардиомиоцитов, сколько от пролиферации фибробластов, эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток стенок сосудов и обогащения матрикса [52]. Это приводит к уплотнению миокарда, нарушению диастолической функции желудочков, аритмиям и повышению опасности внезапной смерти. Содержание коллагена во внеклеточном матриксе находится под контролем ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [13]. Молекулы ангиотензина II связываются с рецепторами AT_1 на мембране фибробластов, что сопровождается повышением уровня цитоплазматического кальция и тканевого фактора роста TGF-бета. Последнему фактору приписывают ключевую роль в экспрессии генов белков внеклеточного матрикса, реализующуюся посредством его связывания со своими рецепторами на мембране фибробластов. В регуляции структуры внеклеточного матрикса участвует не только внешний ангиотензин II, но и тот, который образуется в миокарде, особенно в эндокарде, проводящей системе и правом предсердии благодаря наличию ангиотензинпревращающего фермента в фибробластоподобных клетках миокарда. В то же время развитие гипертрофии и фиброза может протекать без повышения активности АПФ в миокарде за счет активации химазы [13].

Гипертрофия миокарда – универсальный механизм поддержания насосной функции сердца при хронически действующих на сердце повреждающих факторах. Как уже указывалось, основное условие возникновения гипертрофии – возрастание относительной нагрузки на миоциты, что функционально выражается в увеличении напряжения на единицу поперечного сечения миокарда. Возрастание напряжения, однако, приводит к росту поперечного сечения мышцы, и этим достигается снижение напряжения до нормальных величин [18]. Увеличенная толщина стенки компенсирует повышение внутрижелудочкового давления. Поскольку напряжение стенки – главный детерминант поглощения кислорода, базовое (в покое) поглощение желудочком кислорода на единицу его массы остается нормальным.

Таким образом, суммарное поглощение кислорода желудочком возрастает пропорционально его массе, так как кровоток в миокарде регулируется главным образом поглощением кислорода, при стабильной гипертрофии базовый кровоток, приходящийся на единицу массы миокарда желудочка, остается нормальным. Вместе с тем найдено, что при гипертрофии отношение числа капилляров к числу мышечных волокон, так же как и в нормальном сердце, близко к единице, хотя вследствие увеличения размеров мышечных клеток расстояние между капиллярами возрастает. Неизменность отношения числа мышечных клеток к числу капилляров, с одной стороны, и увеличение базового кровотока при гипертрофии – с другой показывают, что с ростом массы желудочка капилляры дилатируются. Таким образом, если учесть, что коронарный резерв определяется как отношение максимального кровотока к базовому [45], то становится ясно, что при гипертрофии миокарда из-за базовой дилатации капилляров он оказывается сниженным [18].

В последние годы появились публикации, где показана тесная корреляция максимального потребления кислорода в покое и при нагрузке и диастолических свойств сердца [2]. Результаты исследований подтверждают, что именно диастолические свойства детерминируют функциональный резерв сердца и толерантность к нагрузкам [2], [37].

В то же время изменение диастолической функции – один из наиболее ранних признаков ухудшения функции сердца [1]. Основу одновременного снижения скорости расслабления и растяжимости миокарда может составлять их общая зависимость от процессов, которые происходят в миофибриллах. Скорость снижения давления в левом желудочке или константа времени расслабления должны быть пропорциональны скорости удаления кальция при условии достаточного количества АТФ в миофибриллах. В диастолической паузе наличие увеличенного числа неразомкнутых актомиозиновых связей способствует снижению растяжимости миофибрилл, что выражается в повышении диастолической упругости левого желудочка [10]. Однако главными детерминантами расслабления в сердечной мышце являются механические условия его протекания (конечная систолическая длина мышечных волокон, конечный систолический груз, гетерогенность удлинения саркомеров, последовательность нагружения миокарда) [10]. Выделяют еще несколько основных характеристик, модулирующих процесс диастолы. Это, например, атриовентрикулярный градиент давления в течение диастолы, зависящий от комплекса причин (сократимости левого предсердия, релаксации и жесткости камер сердца) и изменяющий скоростные и объемные параметры наполнения левого желудочка [2], метаболические, нейрогуморальные влияния [38].

Допускается возможность прямой паракринной или опосредованной регуляции диастолической функции за счет высвобождения медиаторов (NO, эндотелина-1, предсердного натрийуретического фактора или других неизвестных агентов) из коронарного эндотелия. Процесс диастолы определяют также жесткость миокарда и общая жесткость камер (левого предсердия и левого желудочка), которые зависят от массы миокарда, наличия в нем склеротических изменений, зон гипертрофии и дезорганизации клеток, геометрии камер, отношения давление/объем, коронарного тургора, состояния соседних камер, перикардального и внутривентрикулярного давления [2]. Все перечисленные детерминанты взаимозависимы, их относительное значение изменяется как во время каждого сердечного цикла, так и при различных патологических состояниях [38], [40]. Диастолическая дисфункция наряду с изменением геометрии и объемов левого желудочка, гипертрофией миокарда, изменением напряжения стенок и систолической дисфункцией составляет понятие «ремоделирование» левого желудочка [3]. Однако процесс ремоделирования охватывает не только левый желудочек, но и другие камеры сердца, т.е. происходит ремоделирование сердца в целом [35]. Процесс ремоделирования сердца чрезвычайно сложен, поскольку все определяющие его факторы взаимодействуют и конечный результат у разных индивидуумов значительно варьирует [27], он связан с прогрессирующей реструктуризацией цитоархитектоники и диспропорциональным накоплением внеклеточного матрикса как следствие острой и/или хронической альтерации клеток [4], [42]. К настоящему времени появилось большое количество работ, подтверждающих возможность структурно-функциональной перестройки миокарда и при иных, в том числе некоронарогенных, повреждениях сердца [42]. В качестве причин, приводящих к прогрессирующей альтерации цитоархитектоники миокарда и сосудов, избыточному накоплению внеклеточного матрикса, несбалансированной гипертрофии миокарда и сосудистой стенки, рассматриваются активизация «immediate early»-генов (c-myc, c-gun), неспецифических ростковых факторов (бета-трансформирующего и инсулинзависимого факторов роста, вазопрессина, ангиотензина II, эндотелина, альдостерона, катехоламинов, интерлейкинов и т.д.), нарушение продукции вазодепрессивных субстанций (простаглицлина, оксид азота, эндотелинзависимого релаксирующего фактора, кинина) [4], [47]. Значительную роль в этом играет предсердный натрийуретический пептид, продуцирующийся кардиомиоцитами предсердий и проявляющий антимитотическую, антипролиферативную активность, блокирующий высвобождение ренина, альдостерона, вазопрессина, снижающий канальцевую реабсорбцию натрия и модулирующий активность естественных депрессорных систем [50]. Отмечена прямая зависимость продолжительности систолы левого предсердия и индекса пассивного опорожнения от величины КДД в левом желудочке. Известно, что состояние левого предсердия во многом зависит от функциональной способности миокарда левого желудочка. В нашем исследовании выявлена не только левожелудочковая дисфункция, но и левопредсердная, связанная, на наш взгляд, с тем, что процесс ремоделирования охватывает все камеры сердца. Об этом свидетельствуют выявленная диастолическая дисфункция правого желудочка у обследованных групп больных и признаки легочной гипертензии.

Именно правый желудочек подвергается первоочередной гемодинамической мобилизации в начальном этапе различных приспособительных реакций организма. Компенсаторная мобилизация правого желудочка обеспечивается большим содержанием в нем энергетических веществ, увеличенным количеством окисленных ферментов, большим представительством симпатического отдела нервной системы [30]. Физиологическая роль правого желудочка прежде всего состоит в обеспечении кровотока через легкие. Опорожнение правого желудочка позволяет также поддерживать нормальное давление в системе магистральных вен, что препятствует их переполнению кровью, перерастяжению и предупреждает возникновение застоя в большом круге кровообращения [39]. У больных с дисфункцией левого желудочка повышение давления в левом предсердии ведет к повышению давления на путях притока крови к нему – в легочных венах и капиллярах. Условиями поддержания нормального градиента давления между левым предсердием и легочной артерией (20 мм рт. ст.), необходимого для обеспечения тока крови через легкие, является увеличение преднагрузки посредством повышения тонуса вен, возврата крови к сердцу и формирование венозной легочной гипертензии. Это – основа для диастолической дисфункции правого желудочка, но ее развитие может быть обусловлено и взаимодействием желудочков. Дисфункция правого желудочка может играть самостоятельную существенную роль в прогрессировании нарушений гемодинамики у больных с поражением левого желудочка и левожелудочковой недостаточностью [9].

Анатомически объединенные системой кровоснабжения, фиброзно-мышечным аппаратом, общей перегородкой и внутригрудным давлением желудочки сердца имеют тесное механическое и функциональное взаимодействие [9], [30], что позволяет рассматривать сердце как механическое единое целое или синцитиум [46]. Межжелудочковое взаимодействие выражается во взаимном влиянии сократимости, пост- и преднагрузки обоих желудочков, их взаимозависимости в фазы систолы и диастолы как в норме, так и при поражениях миокарда [30]. Дисфункция правого желудочка играет существенную роль в механизмах прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Ее формирование необходимо рассматривать через призму оценки взаимозависимости и взаимодействия левого и правого желудочков сердца. Основным фактором, через который опосредуется взаимодействие желудочков, является межжелудочковая перегородка. Один из возможных путей реализации межжелудочкового взаимодействия – деформация желудочков, зависящая от соотношения сил в области межжелудочковой перегородки, эластических структурных изменений, в частности гипертрофии и дилатации [9].

В настоящее время предлагается концепция, основанная на роли ремоделирования сердца в патогенезе сердечной недостаточности, которая рассматривает снижение фракции выброса как следствие увеличения объема камеры. Возможно, что ремоделирование желудочка, а не его сократительная дисфункция является ключом к характеристике выраженности снижения фракции выброса [35]. Исследования [43], [44], [48], [49] указывают на то, что ремоделирование сердца представляет собой прогрессирующий процесс, не обязательно связанный с инфарктами, инфекциями или интоксикациями, ведущий к появлению и развитию хронической сердечной недостаточности. Утрата нормальной эллипсоидной формы желудочка – ранний признак повреждения сердца, который предшествует и может стать пусковым моментом к развитию хронической сердечной недостаточности, а в последующем ремоделирование

сердца сопровождает ее и может самостоятельно усугубить дисфункцию желудочков [35]. В развитии сердечной недостаточности неразрывно связаны адаптационные и патологические процессы. С этой точки зрения сердечная недостаточность предстает как адаптивно-патологический процесс. В ходе развития сердечной недостаточности происходит закономерная реорганизация внутриклеточных процессов, препятствующих падению энергетического потенциала. При этом основными механизмами являются уменьшение утилизации энергии в кардиомиоцитах и сужение их функционального диапазона. Так, временная реорганизация клеточных процессов при недостаточности снижает утилизацию энергии и увеличивает устойчивость миоцитов по отношению к внешним возмущениям [18]. Каждый раз в ответ на возмущающие воздействия в миоцитах возникают процессы, направленные на элиминирование результатов возмущения. Если возмущения кратковременные и недостаточно сильные, элиминирование оказывается полным, а изменения, связанные с возмущающими воздействиями, обратимы. При достаточно сильных или длительных воздействиях, миоциты претерпевают глубокую пространственно-временную реорганизацию, переходя на новый, хотя и менее устойчивый, уровень. При нарушении систолической функции снижаются скорость нарастания внутрижелудочкового давления и достигаемый максимум давления в период напряжения миокарда левого желудочка, удлиняется период напряжения и укорачивается период изгнания [16]. Перегрузка клеток миокарда Ca^{2+} потенцирует их повреждение, активируя Ca^{2+} -зависимые гидролазы (включая фосфолипазы, фосфатазы, АТФазы), разобщая процесс окислительного фосфорилирования в митохондриях, ускоряя липопероксидные реакции, ингибируя функционирование Na^+ , K^+ -насоса, активируя актомиозиновое взаимодействие и механическое разрушение сарколеммы и вставочных дисков, электрофизиологические изменения. Последние выражаются в снижении амплитуды потенциала покоя и действия, уменьшении скорости фазы 0 потенциала действия, изменении скорости спонтанной диастолической деполяризации (фазы 4 потенциала действия) [17].

Развитие структурных и функциональных нарушений при воздействии патогенных факторов на сердце во многом зависит от характера изменений в генетической программе клеток миокарда, а также в механизмах ее реализации. Указанные изменения вызваны мутациями, экспрессией ранее «молчавших» или подавлением активности функционирующих генов, внедрением в генный фрагмент чужеродной ДНК, нарушением процессов транскрипции и биосинтеза белка [17]. Кроме того, в последнее время получены данные, свидетельствующие об усилении апоптоза при сердечной недостаточности. Предполагается, что в его основе лежат нарушения микроокружения клеток [38].

Установлен факт патогенетической взаимосвязи сердечной недостаточности и повышенной экспрессии цитокинов. Существуют несколько взаимосвязанных компонентов иммунной системы, которые могут быть задействованы в патогенезе хронической сердечной недостаточности: эндотелин-1, оксид азота, аутоантитела, молекулы адгезии и провоспалительные цитокины [4]. Среди последних важное значение придается фактору некроза опухоли ФНО-альфа, интерлейкину 1 и интерлейкину 6.

На сегодняшний день очевидно, что влияние провоспалительных цитокинов складывается по крайней мере из четырех ключевых составляющих [28]:

- 1) отрицательного инотропного действия;
- 2) ремоделирования сердца;
- 3) нарушения эндотелийзависимой дилатации артериол;
- 4) усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры.

Утрата важного компенсаторного механизма, каким является эндотелий-зависимая релаксация артериол в периферической мускулатуре, может обуславливать появление таких клинических симптомов хронической сердечной недостаточности, как снижение толерантности к физическим нагрузкам и уменьшение силы и выносливости скелетной мускулатуры. Но для формирования синдрома хронической сердечной недостаточности наиболее важны «долговременные» эффекты провоспалительных цитокинов, проявляющиеся постепенным разрушением внеклеточного коллагенового матрикса миокарда. Существуют данные, свидетельствующие о том, что высокая концентрация растворимой формы рецептора ФНО-а – наиболее независимый предиктор неблагоприятного прогноза больных хронической сердечной недостаточностью [4]. Причем согласно гипотезе миокардиальной продукции цитокинов кардиомиоциты способны продуцировать ФНО-а, количество которого находится в прямой зависимости от степени напряжения стенки миокарда («диастолического стресса»), и тем больше, чем выше уровень КДД в левом желудочке. В то же время растущий стресс миокардиальной стенки и изменение биомеханики миокарда сами по себе являются потенцирующими факторами, способствующими изменению генной экспрессии, и могут также вести к апоптозу [36]. Кроме того, ФНО-а может ускорять апоптоз эндотелиальных клеток вследствие окислительного стресса, который вызывает эндотелиальную дисфункцию за счет нарушения продукции NO эндотелием.

Предполагается, что в основе развития эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью могут быть несколько механизмов:

- 1) снижение высвобождения NO в ответ на рецептор- или потокобусловленное воздействие;
- 2) дефицит исходного субстрата – L-аргинина;
- 3) увеличенная инактивация NO свободнорадикальными веществами;
- 4) повышенная активность ренин-ангиотензиновой системы и соответственно увеличенный распад брадикинина.

Нарушение или подавление NO- генерирующих путей могут вызвать развитие ишемии, активацию тромбоцитов, адгезию и инфильтрацию моноцитов, тем самым инициировать поражение сосудистой стенки, в том числе атеросклеротическое. Наряду с уменьшением синтеза NO, снижение напряжения сдвига на границе взаимодействия потока крови и эндотелия сосудов приводит к увеличению продукции эндотелина-1, который вызывает секрецию катехоламинов и усиливает действие других нейрогормонов (аргинина, вазопрессина, ангиотензина II, альдостерона), что может вызывать ремоделирование сердца, стимулировать гипертрофию левого желудочка и нарушать процессы образования коллагена в сердце. Освобождение эндотелина-1 можно ожидать в ответ на любое локальное изменение условий кровотока [15].

Вместе с тем известно, что цитокины индуцируют образование NO в миокарде. Цитокининдуцированная форма NO оказывает прямое токсическое действие на миокард, активирует процессы интерстициального роста и фиброза, что усиливает отрицательное инотропное действие NO на миокард и вызывает геометрическое ремоделирование сердца. Предполагается, что это – следствие активации растворимой гуанилатциклазы с последующей генерацией цГМФ, который подавляет сократимость миокарда путем снижения концентрации кальция в цитоплазме. Оксид азота, индуцированный цитокинами, также оказывает отрицательный хронотропный эффект. Адренергические агонисты (ангиотензин II и вазопрессин) повышают экспрессию в кардиомиоцитах индуцированной цитокинами синтазы оксида азота – i NOS [28].

При хронической сердечной недостаточности имеют место и изменения в экспрессии генов, отвечающих за так называемую модулирующую контрактильную функцию [36], определяющую способность миокарда изменять свою функцию под воздействием физиологических стимулов (нейромедиаторов, гормонов, цитокинов и т.д.). Специфические нарушения, являющиеся причиной расстройств модулирующей функции миокарда, в основном обусловлены патологией бета-адренергической системы, в частности истощением бета-адренергической стимуляции вследствие изменения количества рецепторов за счет их интернализации путем эндоцитоза в цитозольные везикулы, а также нарушения сопряжения рецепторов с аденилатциклазой. По мнению M.R. Bristow, важность бета-адренорецептор-аденилатциклазного комплекса при хронической сердечной недостаточности определяется не только его активным влиянием на процессы сокращения и расслабления миокарда, но и на прогрессирование заболевания, связанное с прямыми кардиотоксическими эффектами симпатико-адреналовой системы. Но при этом нарушен и ингибирующий компонент модулирующей функции по причине снижения парасимпатического влияния на миокард [34], [36]. Полученные данные свидетельствуют [34] о том, что даже в отсутствие адренергической стимуляции часть бета-адренергических рецепторов миокарда находится в активированном состоянии и таким образом поддерживается собственная внутренняя контрактильная функция миокарда. Важную роль в этой активации играет ренин-ангиотензиновая система [34]. Активация симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем и системы предсердного натрийуретического фактора сопровождается неблагоприятными биологическими эффектами, которые в свою очередь приводят к дисфункции и ремоделированию миокарда, а последние создают основу развития хронической сердечной недостаточности [34]. Между скелетной мускулатурой, сосудодвигательным и дыхательным центрами существуют нейрогенные связи, которые осуществляются при участии эргорецепторов, расположенных в скелетных мышцах. Это миелиновые и демиелинизированные афферентные нервные волокна, чувствительные ко всем метаболическим изменениям, связанные с работой скелетных мышц. Их стимуляция приводит к изменениям вентиляции в ответ на физическую нагрузку и определяет ряд циркуляторных изменений в результате повышения активности симпатико-адреналовой системы [28]. Повышенная активность нейрогуморальной системы стимулирует выработку цитокинов, обладающих провоспалительным действием, что определяет развитие патологических изменений в периферических тканях. В ответ на патологические изменения в скелетной мускулатуре нарушается функция эргорецепторов, что проявляется их сверхстимуляцией, что в свою очередь ведет к гиперактивации симпатико-адреналовой системы [28].

В процессе компенсации нарушенных функций при различных болезнях обстоятельства могут складываться таким образом, что уровень функциональной активности того или иного органа поддерживается на уровне, близком к нормальному, при наличии все усиливающихся морфологических изменений. Сохранение работоспособности органа в условиях все новых и новых всплесков деструктивных изменений обеспечивается соответствующими контрмерами в виде регенераторно-гиперпластических процессов, приводящих в конце концов к резкой структурной перестройке ткани. Организм «жертвует» своей структурой ради сохранения «функционального гомеостаза», т.е. нормального общего баланса функций и достаточно высокого уровня каждой из них. Отмечается волнообразность течения регенераторной реакции при длительном патогенном воздействии, которая обуславливается ритмичным характером биологических процессов, причем проявляется это двояко. С одной стороны, организм формирует биологический ритм, соответствующий частоте данного воздействия, с другой – он способен поддерживать этот приспособительный режим работы не непрерывно, а только временно, на протяжении отдельных периодов, сменяемых ослаблением биосинтетических процессов. Таким образом, допускается возможность углубления патогенного воздействия, но и в результате очередного «эндогенного» снижения напряженности репаративной регенерации при сохранении той же интенсивности отрицательных влияний окружающей среды [33].

Нарушение механизмов регуляции функции сердца развивается на одном или нескольких уровнях:

- 1) на уровне взаимодействия биологически активных веществ с рецепторами кардиомиоцитов;
- 2) на уровне клеточных, так называемых вторых посредников (мессенджеров) нервных влияний – циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ), образующихся в ответ на действие «первых посредников» – нейромедиаторов и гормонов;
- 3) на уровне метаболических клеточных реакций, регулируемых циклическими нуклеотидами и другими внутриклеточными «медиаторами».

Как правило, действие патогенных факторов на сердце сопровождается активацией реакций, направленных на устранение или уменьшение степени альтерации миокарда и ее последствий. Совокупность этих реакций обеспечивает более или менее длительное приспособление поврежденного сердца к меняющимся условиям его функционирования [17].

Заключение

Модифицирующее влияние производственных факторов на состояние сердечно-сосудистой системы отмечается и при сочетании профессиональной и сердечно-сосудистой патологии, в частности с артериальной гипертонией. Прежде всего это влияние заключается в индуцировании гиперфункции левого желудочка и формировании функциональной недостаточности сердца. Главной отличительной чертой, как и в случае изолированных форм профессиональной

патологии, является различным вариантом авторегуляции сердечной деятельности. При воздействии химического фактора происходит активация гомеометрического механизма.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем / П.К. Анохин. — М.: Медицина, 1975. — 445 с.
2. Барац С.С. Диастолическая дисфункция сердца по показателям трансмитрального кровотока и потока в печеночных венах: дискуссионные вопросы патогенеза, терминологии и классификации / С.С. Барац, А.Г. Закроева // Кардиология. — 1998. — № 5. — С. 69-75.
3. Беленков Ю.Н. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Я.А. Орлова и др. // Кардиология. — 1996. — № 4. — С. 15-22.
4. Березин А.Е. Предсердный натрийуретический пептид и ремоделирование миокарда у больных с сердечной недостаточностью, ассоциированной с ишемической болезнью сердца / А.Е. Березин, И.М. Фуштей // Кардиология. — 1999. — № 2. — С. 35-39.
5. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии / Р.М. Баевский. — М.: Медицина, 1984.
6. Воложин А.И. Адаптация и компенсация — универсальный биологический механизм приспособления / А.И. Воложин, Ю.К. Субботин. — М.: Медицина, 1987. — 176 с.
7. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь / Е.Е. Гогин. — М.: Медицина, 1997. — 400 с.
8. Дьяконова И.Н. Регуляция деятельности сердца, системного и коронарного кровообращения / И.Н. Дьяконова, Г.И. Косицкий, Т.Е. Кузнецова // Превентивная кардиология / Под ред. Г.И. Косицкого. — М.: Медицина. — 1997. — С. 85-135.
9. Жаринов О.И. Состояние правого желудочка и взаимодействие между желудочками у больных с хронической сердечной недостаточностью / О.И. Жаринов, С. Салам, Р.Р. Коморовский // Кардиология. — 2000. — № 11. — С. 45-49.
10. Изаков В.Я. Регуляция механической активности миокарда / В.Я. Изаков, В.С. Мархасин; под ред. Е.И. Чазова // Болезни сердца и сосудов. — М.: Медицина, 1992. — Т. 1. — С. 33-44.
11. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации / В.П. Казначеев. — Новосибирск: Наука, 1980. — 189 с.
12. Карпов Р.С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р.С. Карпов, В.А. Дудко. — Томск: STT, 1998. — 656 с.
13. Капелько В.И. Расслабимость и растяжимость сердца при энергодифиците / В.И. Капелько, Н.А. Новикова, В.А. Сакс и др. // Физиологический журнал СССР. — 1988. — № 2. — С. 202-208.
14. Капелько В.И. Значение оценки диастолы желудочков в диагностике заболеваний сердца / В.И. Капелько // Кардиология. — 1981. — № 5. — С. 103-106.
15. Карпов Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности / Ю.А. Карпов // Сердечная недостаточность. — 2002. — № 1. — С. 22-24.
16. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические миокардиопатии / М.С. Кушаковский. — СПб.: Фолиант, 1997. — 320 с.
17. Литвицкий П.Ф. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда / П.Ф. Литвицкий, В.А. Сандриков, Е.А. Демуров. — М.: Медицина, 1994. — 320 с.
18. Мархасин В.С. Физиологические основы нарушения сократительной функции миокарда / В.С. Мархасин, В.Я. Изаков, В.И. Шумаков. — СПб.: Наука, 1994. — 256 с.
19. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение токсической контрактуры сердца / Ф.З. Меерсон, Н.А. Абдикалиев // Кардиология. — 1981. — № 4. — С. 60-67.
20. Меерсон Ф.З. Молекулярные механизмы гипертрофии и изнашивания сердечной мышцы / Ф.З. Меерсон, М.П. Явич // Кардиология. — 1983. — № 8. — С. 5-9.
21. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.
22. Меерсон Ф.З. Адаптация, дезадаптация и недостаточность сердца / Ф.З. Меерсон. — М.: Медицина, 1978.
23. Меерсон Ф.З. Гиперфункция, гипертрофия, недостаточность сердца / Ф.З. Меерсон. — М.: Медицина; Берлин: Народ и здоровье, 1968. — 388 с.
24. Меерсон Ф.З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца / Ф.З. Меерсон, И.Ю. Мальшев. — М.: Наука, 1993. — 143 с.
25. Монаенкова А.М. Неблагоприятное влияние профессиональных факторов на сердечно-сосудистую систему / А.М. Монаенкова; под ред. Е.И. Чазова. — Т. 4. — М.: Медицина, 1993. — С. 250-269.

26. Никитин Н.П. Особенности диастолической дисфункции в процессе ремоделирования левого желудочка сердца при хронической сердечной недостаточности / Н.П. Никитин, А.Л. Аляви // Кардиология. — 1998. — № 3. — С. 56-61.
27. Ольбинская Л.И. Патогенез и современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности / Л.И. Ольбинская // Сердечная недостаточность. — 2002. — № 2. — С. 87-91.
28. Ольбинская Л.И. Коронарная и миокардиальная недостаточность / Л.И. Ольбинская, П.Ф. Литвицкий. — М.: Медицина, 1986. — 272 с.
29. Остроумов Е.Н. Фракция выброса правого желудочка как показатель эффективности реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с застойной недостаточностью кровообращения / Е.Н. Остроумов, А.Е. Кормер, А.Е. Ермоленко и др. // Кардиология. — 1996. — № 4. — С. 57-61.
30. Руководство по профессиональным заболеваниям / Под ред. Н.Ф. Измерова. — М.: Медицина, 1983. — Т. 1. — С. 35.
31. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях / М.Б. Славин. — М.: Медицина, 1989. — 304 с.
32. Аруин Л.И. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство АМН СССР / Л.И. Аруин, А.Г. Бабаева, В.Б. Гельфанд и др.; под ред. Д.С. Саркисова. — М.: Медицина, 1987. — 448 с.
33. Терещенко С.Н. Генетические аспекты хронической сердечной недостаточности / С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани, В.С. Моисеев // Тер. архив. — 2000. — № 4. — С. 75-77.
34. Флоря В.Г. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с первичным поражением миокарда / В.Г. Флоря, В.Ю. Мареев, А.Н. Самко и др. // Кардиология. — 1997. — № 2. — С. 10-15.
35. Bristow M.R. Why Does the Myocardium Fail? Insights from Basic Science / M.R. Bristow // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 8-14.
36. Brutsaert D.L. Cardiac Muscle Mechanism in the Evaluation of Myocardial Contractility and Pump Function: Problems, Concepts and Directions / D.L. Brutsaert, E.H. Sonnenblick // Progr. Cardiovasc. Dis. — 1973. — Vol. 16. — P. 337-360.
37. Choong C.Y. Left Ventricle: Diastolic Function — its Principles and Evaluation / C.Y. Choong // Principles and Practice of Echocardiography; edited by A. Weiman — Philadelphia: Lea and Febiger, 1994. — P. 721-779.
38. Flores E.A. The Essential Function of the Right Ventricle / E.A. Flores, A. Harrison, M.N. Levy // Amer. Heart J. — 1984. — Vol. 107. — P. 404-410.
39. Gaasch W. Diastolic Dysfunction of the Left Ventricle: Importance to the Clinician / W. Gaasch // Advanc. Intern. Med. — 1990. — Vol. 35. — P. 311-340.
40. Gaudron P. Progressive Left Ventricular Dysfunction and Remodeling after Myocardial Infarction: Potential Mechanisms and Early Predictors / P. Gaudron, C. Eilles, I. Kugler et al. // Circulation. — 1993. — Vol. 87. — P. 755-763.
41. Gerdes A.M. Structural Remodeling of Cardiac Myocytes in Patients with Ischemic Cardiomyopathy / A.M. Gerdes, J.E. Kellerman, J.A. Moore et al. // Circulation. — 1992. — Vol. 86. — P. 426-430.
42. Greenberg B. For the SOLVD Investigators. Effects of Long-term Enalapril Therapy on Cardiac Structure and Function in Patients with Left Ventricular Dysfunction: Results for the SOLVD Echocardiography Substudy / B. Greenberg, M.A. Quinones, C. Koilpillai et al. // Circulation. — 1995. — Vol. 91. — P. 2573-2581.
43. Hayashida W. For the SOLVD Investigators. Regional Remodeling and Nonuniform Changes in Diastolic Function in Patients with Left Ventricular Dysfunction: Modification by Long-term Enalapril Treatment / W. Hayashida, C. van Eyll, M.F. Rousseau et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1993. — Vol. 22. — P. 1403-1410.
44. Hoffman J.I.E. Total and Transmural Perfusion on the Hypertrophied Heart / J.I.E. Hoffman, M.T. Gratton, F.L. Hanley et al. // Cardiac. Left Ventricular Hypertrophy / Ed. by H.E.D.J. Ter Keurs, J.J. Shypperheyn. — Keumer Acad Publ. Group, 1983. — P. 131-151.
45. Li K.S. Contribution of Each Wall to Biventricular Function / K.S. Li, W.P. Santamore // Progr. in Cardiovasc. Dis. — 1998. — Vol. 40. — P. 289-308.
46. Meggs L.G. Regulation of Angiotensin 2 Receptor on Ventricular Myocytes after Myocardial Infarction in Rats / L.G. Meggs, J. Coupet, H. Huang et al. // Circ. Res. — 1993. — Vol. 72. — P. 1149-1162.
47. Pfeffer M.A. Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction: Experimental Observations and Clinical Implications / M.A. Pfeffer, E. Braunwald // Circulation. — 1990. — Vol. 81. — P. 1161-1172.
48. Pouleur H. Effects of Longterm Enalapril Therapy on Left Ventricular Diastolic Properties in Patients with Depressed Ejection Fraction / H. Pouleur, M. Rousseau, C. van Eyll // Circulation. — 1993. — Vol. 88. — P. 481-491.
49. Rothe C.F. Reflex Control of Veins and Vascular Capacitance / C.F. Rothe // Physiol. Rev. — 1983. — Vol. 63. — № 4. — P. 1281-1342.
50. Simpson P.C. Adrenergic Hormones and Control of Cardiac Myocyte Growth / P.C. Simpson, K. Kariya, L.R. Karns et al. // Mol. Cell. Biochem. — 1991. — Vol. 104. — P. 35-43.
51. Warren S.E. Therapeutic Approaches Affecting Diastolic Ventricular Function / S.E. Warren, W. Grossman // Heiz. — 1991. — Vol. 16. — № 5. — P. 33-45.
52. Watanabe T. Estimation of Right Ventricular Volume with Two Dimensional Echocardiography / T. Watanabe, H. Katsuma, H. Matsucubo et al. // Amer. J. Cardiol. — 1982. — Vol. 49. — P. 1946-1953.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Anokhin P.K. Ocherki po fiziologii funkcional'nyh sistem [Essays on the Physiology of Functional Systems] / P.K. Anokhin. — М.: Medicina, 1975. — 445 p. [in Russian]

2. Barac S.S. Diastolicheskaja disfunkcija serdca po pokazateljam transmitral'nogo krovotoka i potoka v pechenochnyh venah: diskussionnye voprosy patogeneza, terminologii i klassifikacii [Diastolic Dysfunction of the Heart in Terms of Transmittal Blood Flow and Flow in Hepatic Veins: Debatable Issues of Pathogenesis, Terminology and Classification] / S.S. Barac, A.G. Zakroeva // Kardiologija [Cardiology]. — 1998. — № 5. — P. 69-75. [in Russian]
3. Belenkov Ju.N. Magnitno-rezonansnaja tomografija v ocenke remodelirvanija levogo zheludochka u bol'nyh s serdechnoj nedostatochnost'ju [Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Left Ventricular Remodeling in Patients with Heart Failure] / Ju.N. Belenkov, V.Ju. Mareev, Ja.A. Orlova et al. // Kardiologija [Cardiology]. — 1996. — № 4. — P. 15-22. [in Russian]
4. Berezin A.E. Predserdnyj natrijureticheskiy peptid i remodelirovanie miokarda u bol'nyh s serdechnoj nedostatochnost'ju, associirovannoj s ishemijskoj bolezn'ju serdca [Atrial Natriuretic Peptide and Myocardial Remodeling in Patients with Heart Failure Associated with Coronary Heart Disease] / A.E. Berezin, I.M. Fushtej // Kardiologija [Cardiology]. — 1999. — № 2. — P. 35-39. [in Russian]
5. Bayevskij R.M. Prognozirovanie sostojanij na grani normy i patologii [Prediction of States on the Verge of Norm and Pathology] / R.M. Bayevskij. — M.: Medicina, 1984. [in Russian]
6. Volozhin A.I. Adaptacija i kompensacija — universal'nyj biologicheskij mehanizm prisposoblenija [Adaptation and Compensation — a Universal Biological Mechanism of Adaptation] / A.I. Volozhin, Ju.K. Subbotin. — M.: Medicina, 1987. — 176 p. [in Russian]
7. Gogin E.E. Gipertonicheskaja bolezn' [Hypertension] / E.E. Gogin. — M.: Medicina, 1997. — 400 p. [in Russian]
8. D'jakonova I.N. Reguljacija dejatel'nosti serdca, sistemnogo i koronarnogo krovoobrashhenija [Regulation of Heart Activity, Systemic and Coronary Circulation] / I.N. D'jakonova, G.I. Kosickij, T.E. Kuznecova // Preventivnaja kardiologija [Preventive cardiology] / Ed. by G.I. Kosickogo. — M.: Medicina. — 1997. — P. 85-135. [in Russian]
9. Zharinov O.I. Sostojanie pravogo zheludochka i vzaimodejstvie mezhdru zheludochkami u bol'nyh s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju [The State of the Right Ventricle and the Interaction between Ventricles in Patients with Chronic Heart Failure] / O.I. Zharinov, S. Salam, R.R. Komorovskij // Kardiologija [Cardiology]. — 2000. — № 11. — P. 45-49. [in Russian]
10. Izakov V.Ja. Reguljacija mehanicheskoj aktivnosti miokarda [Regulation of Mechanical Activity of the Myocardium] / V.Ja. Izakov, V.S. Marhasin; ed. by E.I. Chazova // Bolezni serdca i sudov [Diseases of the Heart and Blood Vessels]. — M.: Medicina, 1992. — Vol. 1. — P. 33-44. [in Russian]
11. Kaznacheev V.P. Sovremennye aspekty adaptacii [Modern Aspects of Adaptation] / V.P. Kaznacheev. — Novosibirsk: Nauka, 1980. — 189 p. [in Russian]
12. Karpov R.S. Ateroskleroz: patogeneza, klinika, funkcional'naja diagnostika, lechenie [Atherosclerosis: Pathogenesis, Clinic, Functional Diagnostics, Treatment] / R.S. Karpov, V.A. Dudko. — Tomsk: STT, 1998. — 656 p. [in Russian]
13. Kapel'ko V.I. Rasslabimost' i rastjazhimost' serdca pri jenergodeficite [Relaxation and Extensibility of the Heart with Energy Deficiency] / V.I. Kapel'ko, N.A. Novikova, V.A. Saks et al. // Fiziologicheskij zhurnal SSSR [Physiological Journal of the USSR]. — 1988. — № 2. — P. 202-208. [in Russian]
14. Kapel'ko V.I. Znachenie ocenki diastoly zheludochkov v diagnostike zabolevanij serdca [The Value of Evaluation of Ventricular Diastole in the Diagnosis of Heart Diseases] / V.I. Kapel'ko // Kardiologija [Cardiology]. — 1981. — № 5. — P. 103-106. [in Russian]
15. Karpov Ju.A. Rol' nejrogumoral'nyh sistem v razvitii i progressirovanii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti [The Role of Neurohumoral Systems in the Development and Progression of Chronic Heart Failure] / Ju.A. Karpov // Serdechnaja nedostatochnost' [Heart Failure]. — 2002. — № 1. — P. 22-24. [in Russian]
16. Kushakovskij M.S. Hronicheskaja zastojnaja serdechnaja nedostatochnost'. Idiopaticheskie miokardiopatii [Chronic Congestive Heart Failure. Idiopathic Myocardiopathy] / M.S. Kushakovskij. — SPb.: Foliant, 1997. — 320 p. [in Russian]
17. Litvickij P.F. Adaptivnye i patogennye jeffekty reperfuzii i reoksigenacii miokarda [Adaptive and Pathogenic Effects of Myocardial Reperfusion and Reoxygenation] / P.F. Litvickij, V.A. Sandrikov, E.A. Demurov. — M.: Medicina, 1994. — 320 p. [in Russian]
18. Marhasin V.S. Fiziologicheskie osnovy narushenija sokratitel'noj funkcii miokarda [Physiological Basis of Myocardial Contractile Function Disorders] / V.S. Marhasin, V.Ja. Izakov, V.I. Shumakov. — SPb.: Nauka, 1994. — 256 p. [in Russian]
19. Meerson F.Z. Patogeneza i preduprezhdenie toksicheskoj kontraktury serdca [Pathogenesis and Prevention of Toxic Contracture of the Heart] / F.Z. Meerson, N.A. Abdikaliev // Kardiologija [Cardiology]. — 1981. — № 4. — P. 60-67. [in Russian]
20. Meerson F.Z. Molekuljarnye mehanizmy gipertrofii i iznashivanija serdechnoj myshcy [Molecular Mechanisms of Hypertrophy and Wear of the Heart Muscle] / F.Z. Meerson, M.P. Javich // Kardiologija [Cardiology]. — 1983. — № 8. — P. 5-9. [in Russian]
21. Meerson F.Z. Adaptacija k stressornym situacijam i fizicheskim nagruzkam [Adaptation to Stressful Situations and Physical Exertion] / F.Z. Meerson. — M.: Medicina, 1988. — 256 p. [in Russian]
22. Meerson F.Z. Adaptacija, dezadaptacija i nedostatochnost' serdca [Adaptation, Maladaptation and Heart Failure] / F.Z. Meerson. — M.: Medicina, 1978. [in Russian]
23. Meerson F.Z. Gipperfunkcija, gipertrofija, nedostatochnost' serdca [Hyperfunction, Hypertrophy, Heart Failure] / F.Z. Meerson. — M.: Medicina; Berlin: People and Health, 1968. — 388 p. [in Russian]
24. Meerson F.Z. Fenomen adaptacionnoj stabilizacii struktur i zashhita serdca [The Phenomenon of Adaptive Stabilization of Structures and Protection of the Heart] / F.Z. Meerson, I.Ju. Malyshev. — M.: Nauka, 1993. — 143 p. [in Russian]

25. Monaenkova A.M. Neblagoprijatnoe vlijanie professional'nyh faktorov na serdechno-sosudistuju sistemu [Adverse Effect of Occupational Factors on the Cardiovascular System] / A.M. Monaenkova; ed. by E.I. Chazova. — Vol. 4. — M.: Medicina, 1993. — P. 250-269. [in Russian]
26. Nikitin N.P. Osobennosti diastolicheskoy disfunkcii v processe remodelirovaniya levogo zheludochka serdca pri hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti [Features of Diastolic Dysfunction in the Process of Remodeling of the Left Ventricle of the Heart in Chronic Heart Failure] / N.P. Nikitin, A.L. Aljavi // Kardiologija [Cardiology]. — 1998. — № 3. — P. 56-61. [in Russian]
27. Ol'binskaja L.I. Patogenez i sovremennaja farmakoterapija hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti [Pathogenesis and Modern Pharmacotherapy of Chronic Heart Failure] / L.I. Ol'binskaja // Serdechnaja nedostatochnost' [Heart Failure]. — 2002. — № 2. — P. 87-91. [in Russian]
28. Ol'binskaja L.I. Koronarnaja i miokardial'naja nedostatochnost' [Coronary and Myocardial Insufficiency] / L.I. Ol'binskaja, P.F. Litvickij. — M.: Medicina, 1986. — 272 p. [in Russian]
29. Ostroumov E.N. Frakcija vybrosa pravogo zheludochka kak pokazatel' jeffektivnosti revaskuljarizacii miokarda u bol'nyh ishemicheskoy bolezni serdca s zastojnoj nedostatochnost'ju krovoobrashhenija [The Right Ventricular Ejection Fraction as an Indicator of the Effectiveness of Myocardial Revascularization in Patients with Coronary Heart Disease with Congestive Circulatory Insufficiency] / E.N. Ostroumov, A.E. Kormer, A.E. Ermolenko et al. // Kardiologija [Cardiology]. — 1996. — № 4. — P. 57-61. [in Russian]
30. Rukovodstvo po professional'nyh zabolevanijam [Manual of Occupational Diseases] / Ed. by N.F. Izmerov. — M.: Medicina, 1983. — Vol. 1. — P. 35. [in Russian]
31. Slavin M.B. Metody sistemnogo analiza v medicinskih issledovanijah [Methods of System Analysis in Medical Research] / M.B. Slavin. — M.: Medicina, 1989. — 304 p. [in Russian]
32. Aruin L.I. Strukturnye osnovy adaptacii i kompensacii narushennyh funkcij: Rukovodstvo AMN SSSR [Structural Foundations of Adaptation and Compensation of Impaired Functions: The Leadership of the USSR Academy of Medical Sciences] / L.I. Aruin, A.G. Babaeva, V.B. Gel'fand et al.; ed. by D.S. Sarkisova. — M.: Medicina, 1987. — 448 p. [in Russian]
33. Tereshhenko S.N. Geneticheskie aspekty hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti [Genetic Aspects of Chronic Heart Failure] / S.N. Tereshhenko, N.A. Dzhaiani, V.S. Moiseev // Ter. arhiv [Ter. archive]. — 2000. — № 4. — P. 75-77. [in Russian]
34. Florja V.G. Remodelirovanie levogo zheludochka u pacientov s pervichnym porazheniem miokarda [Remodeling of the Left Ventricle in Patients with Primary Myocardial Lesion] / V.G. Florja, V.Ju. Mareev, A.N. Samko et al. // Kardiologija [Cardiology]. — 1997. — № 2. — P. 10-15. [in Russian]
35. Bristow M.R. Why Does the Myocardium Fail? Insights from Basic Science / M.R. Bristow // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 8-14.
36. Brutsaert D.L. Cardiac Muscle Mechanism in the Evaluation of Myocardial Contractility and Pump Function: Problems, Concepts and Directions / D.L. Brutsaert, E.H. Sonnenblick // Progr. Cardiovasc. Dis. — 1973. — Vol. 16. — P. 337-360.
37. Choong C.Y. Left Ventricle: Diastolic Function — its Principles and Evaluation / C.Y. Choong // Principles and Practice of Echocardiography; edited by A. Weiman — Philadelphia: Lea and Febiger, 1994. — P. 721-779.
38. Flores E.A. The Essential Function of the Right Ventricle / E.A. Flores, A. Harrison, M.N. Levy // Amer. Heart J. — 1984. — Vol. 107. — P. 404-410.
39. Gaasch W. Diastolic Dysfunction of the Left Ventricle: Importance to the Clinician / W. Gaasch // Advanc. Intern. Med. — 1990. — Vol. 35. — P. 311-340.
40. Gaudron P. Progressive Left Ventricular Dysfunction and Remodeling after Myocardial Infarction: Potential Mechanisms and Early Predictors / P. Gaudron, C. Eilles, I. Kugler et al. // Circulation. — 1993. — Vol. 87. — P. 755-763.
41. Gerdes A.M. Structural Remodeling of Cardiac Myocytes in Patients with Ischemic Cardiomyopathy / A.M. Gerdes, J.E. Kellerman, J.A. Moore et al. // Circulation. — 1992. — Vol. 86. — P. 426-430.
42. Greenberg B. For the SOLVD Investigators. Effects of Long-term Enalapril Therapy on Cardiac Structure and Function in Patients with Left Ventricular Dysfunction: Results for the SOLVD Echocardiography Substudy / B. Greenberg, M.A. Quinones, C. Koilpillai et al. // Circulation. — 1995. — Vol. 91. — P. 2573-2581.
43. Hayashida W. For the SOLVD Investigators. Regional Remodeling and Nonuniform Changes in Diastolic Function in Patients with Left Ventricular Dysfunction: Modification by Long-term Enalapril Treatment / W. Hayashida, C. van Eyll, M.F. Rousseau et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1993. — Vol. 22. — P. 1403-1410.
44. Hoffman J.I.E. Total and Transmural Perfusion on the Hypertrophied Heart / J.I.E. Hoffman, M.T. Gratton, F.L. Hanley et al. // Cardiac. Left Ventricular Hypertrophy / Ed. by H.E.D.J. Ter Keurs, J.J. Shypperheyn. — Keumer Acad Publ. Group, 1983. — P. 131-151.
45. Li K.S. Contribution of Each Wall to Biventricular Function / K.S. Li, W.P. Santamore // Progr. in Cardiovasc. Dis. — 1998. — Vol. 40. — P. 289-308.
46. Meggs L.G. Regulation of Angiotensin 2 Receptor on Ventricular Myocytes after Myocardial Infarction in Rats / L.G. Meggs, J. Coupet, H. Huang et al. // Circ. Res. — 1993. — Vol. 72. — P. 1149-1162.
47. Pfeffer M.A. Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction: Experimental Observations and Clinical Implications / M.A. Pfeffer, E. Braunwald // Circulation. — 1990. — Vol. 81. — P. 1161-1172.
48. Pouleur H. Effects of Long-term Enalapril Therapy on Left Ventricular Diastolic Properties in Patients with Depressed Ejection Fraction / H. Pouleur, M. Rousseau, C. van Eyll // Circulation. — 1993. — Vol. 88. — P. 481-491.
49. Rothe C.F. Reflex Control of Veins and Vascular Capacitance / C.F. Rothe // Physiol. Rev. — 1983. — Vol. 63. — № 4. — P. 1281-1342.

50. Simpson P.C. Adrenergic Hormones and Control of Cardiac Myocyte Growth / P.C. Simpson, K. Kariya, L.R. Karns et al. // Mol. Cell. Biochem. — 1991. — Vol. 104. — P. 35-43.
51. Warren S.E. Therapeutic Approaches Affecting Diastolic Ventricular Function / S.E. Warren, W. Grossman // Heiz. — 1991. — Vol. 16. — № 5. — P. 33-45.
52. Watanabe T. Estimation of Right Ventricular Volume with Two Dimensional Echocardiography / T. Watanabe, H. Katsuma, H. Matsucubo et al. // Amer. J. Cardiol. — 1982. — Vol. 49. — P. 1946-1953.