



Российская Академия Наук

**М.Г. Шурыгин, Н.Н. Дремина,
О.В. Каня, И.А. Шурыгина**

**Постинфарктный кардиосклероз –
от патофизиологии
к регенеративной медицине**

Расширенная аннотация монографии

Москва 2017

УДК 616-06
ББК 52.5
П61

ISBN 978-5-906906-07-6

© Российская академия наук, 2017
© М.Г. Шурыгин, Н.Н. Дремина,
О.В. Каня, И.А. Шурыгина, 2017

Постинфарктный кардиосклероз – от патофизиологии к регенеративной медицине

М.Г. Шурыгин, Н.Н. Дремина, О.В. Каня, И.А. Шурыгина

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»,
664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1

Аннотация. *Представлена расширенная аннотация к готовящейся к печати монографии М.Г. Шурыгина, Н.Н. Дреминой, И.А. Шурыгиной, О.В. Каня. «Постинфарктный кардиосклероз – от патофизиологии к регенеративной медицине». Монография посвящена оценке процесса постинфарктного ремоделирования миокарда как в клиническом, так и в патофизиологическом и патоморфологическом аспекте, а также перспективным направлениям управления этим процессом. В монографии отражен многолетний опыт коллектива исследователей по изучению ремоделирования миокарда, возможностями управления дифференцировкой клеток в очаге повреждения под воздействием факторов роста, ангиотензиновой системы. Показаны результаты использования для изучения процесса таких методов, как моделирование патологического процесса, методов иммуноморфологического изучения локализации и экспрессии маркеров дифференцировки и активности клеток. Результаты исследований авторского коллектива по изучению постинфарктного ремоделирования миокарда представлены в одной докторской и двух кандидатских диссертационных работах, опубликованы в более чем 40 работах в журналах перечня ВАК, РИНЦ, Scopus, WS. Монография изложена на 222 с., иллюстрирована 92 авторскими фотографиями и рисунками, 18 таблицами. Библиографическое описание включает 617 источников.*

Ключевые слова: *инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, регенерация, прогениторные клетки, вазоэндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов.*

Введение

Увеличение среднего возраста населения привело к тому, что заболевания, сопровождающиеся нарушением кровоснабжения тканей, такие, как атеросклероз и его варианты в виде ишемической болезни сердца и инсультов головного мозга, стали одной из наиболее актуальных проблем медицины. Эти заболевания являются ведущей причиной инвалидизации и смертности населения в развитых странах. Несмотря на определенные успехи в профилактике и лечении ишемических повреждений органов, в том

числе и сердца, проблема все еще далека от разрешения (Avezum A. et al., 2005; Fox K. et al., 2006).

С конца 90-х годов прошлого столетия ишемическая болезнь сердца как причина развития хронической сердечной недостаточности вышла на первое место, потеснив артериальную гипертензию (Lip G.Y.H. et al., 2006). При этом до 75% больных данной группы имели в анамнезе инфаркт миокарда (Atherosclerosis and Heart Disease, 2003). Причинами этого явления называют повышение среднего возраста населения, отсутствие – в отличие от артериальной гипертензии – значимых результатов первичной и вторичной профилактики (Abraham W.T., Scarpinato L., 2002). Положительный эффект достигнут только при применении блокаторов ангиотензинпревращающего фермента, препятствующих образованию ангиотензина-II, однако механизмы такого воздействия остаются не полностью раскрытыми (Шурыгин М.Г. и др., 2005; Tiyuagura S.R., Pinney S.P., 2006).

Отсутствие позитивных сдвигов в профилактике постинфарктной сердечной недостаточности стимулирует ученых к поиску неизученных патогенетических механизмов постинфарктного ремоделирования сердца и звеньев патологического процесса, на которые может быть оказано целенаправленное воздействие (Шурыгин М.Г. и др., 2013).

Репаративные процессы в миокарде после перенесенного инфаркта обуславливают так называемое постинфарктное ремоделирование миокарда, для которого характерны развитие крупноочагового или диффузного мелкоочагового кардиосклероза и, как правило, гипертрофическое ремоделирование кардиомиоцитов (Лебединский В.Ю. и др., 1991). Изучению структурных основ и молекулярно-биологических механизмов постинфарктного ремоделирования миокарда посвящено большое количество работ (Park T.-S. et al., 2008; Wende A.R. et al., 2012). В то же время следует отметить, что каждое десятилетие появляются новые подходы к исследованию механизмов регуляции репаративных процессов в миокарде и новые подходы к их стимуляции, что имеет большое практическое значение.

Среди причин, способных значимо повлиять на ремоделирование сердца в постинфарктный период, рассматриваются обширность перенесенного инфаркта миокарда, его локализация, наличие постинфарктной ишемии миокарда, развитие аневризмы левого желудочка, возраст больного (Бабарскене Р.М. и др.,

2005; Zaliunas R. et al., 2005). Однако до сих пор нет общепринятого объяснения, почему при сходных параметрах поражения миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом наблюдается различная степень функциональных нарушений (Шурыгин М.Г., 1997).

В последние годы достигнуты значительные успехи в разработке методов восстановления поврежденной мышцы сердца с использованием достижений клеточных биотехнологий. Однако серьезная проблема заключается в том, что естественная репарация поврежденного миокарда происходит преимущественно за счет быстрого развития соединительнотканного рубца, который после своего формирования крайне медленно подвергается трансформации и существенно замедляет (или делает невозможным) восстановление контрактильной способности поврежденного миокарда (Chin M.T., Murry C.E., 2012).

Проведенными в Иркутском научном центре хирургии и травматологии исследованиями была показана возможность активного влияния на развитие рубцовой ткани в очаге постинфарктного кардиосклероза, а также пролиферативный потенциал кардиомиоцитов и эндотелиоцитов при изменении в крови и миокарде уровня таких факторов роста, как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и основной фактор роста фибробластов (FGF2) (Шурыгин М.Г., 2007; Шурыгин М.Г. и др., 2006, 2007, 2008, 2014; Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., 2008; Дремина Н.Н. и др., 2009), привлечение в очаг регенерации прогениторных клеток (Шурыгин М.Г. и др., 2014; Shurygin M.G. et al., 2015). В этих исследованиях были изучены возможности индукции регенераторных реакций миокарда в постинфарктный период и установлены основные морфогенетические эффекты фактора роста эндотелия сосудов и имплантированных в мышцу сердца клеток мононуклеарной фракции костного мозга (Ларионов П.М. и др., 2009; Непомнящих Л.М. и др., 2009, 2010).

Оценка активности ремоделирования в постинфарктный период

Нами оценено постинфарктное ремоделирование миокарда у человека с использованием маркеров дифференцировки фибробластов (Шурыгина И.А. и др., 2012). Материалом для исследо-

вания послужили 29 наблюдений умерших от трансмурального инфаркта миокарда и 1 случай постинфарктного кардиосклероза.

Для оценки динамики клеточных популяций в зоне ишемического повреждения при инфаркте миокарда нами оценена экспрессия CD34, CD45 (Шурыгин М.Г. и др., 2014), MMP9 (Шурыгина И.А. и др., 2012; Шурыгин М.Г. и др., 2013).

Как известно, фенотип CD34+ характерен для клеток со слабой дифференцировкой, плюрипотентных клеток и эндотелиоцитов кровеносных сосудов (Mackie A.R., Losordo D.W., 2011; Sidney L.E. et al., 2014), CD45+ – для клеток, имеющих костномозговое происхождение, в то же время фенотип CD34 + CD45 + отмечается у прогениторных клеток фибробластического ряда и предшественников кроветворных клеток (Tárnok A. et al., 2010; Calloni R. et al., 2013; Sousa B.R. et al., 2014).

При окрашивании на наличие маркеров CD34 и CD45 установлено, что в зоне инфаркта миокарда CD45+-клетки появляются с первых суток патологического процесса, положительные находки выявляются до 10–14 суток, в более поздние сроки (до 21 суток) удавалось выявить единичные положительно окрашенные клетки. CD34+-клеток в зоне инфаркта выявить не удалось, соответственно не удалось обнаружить и клеток, несущих одновременно маркеры CD34+ и CD45+.

Как известно, MMP9 в высоких концентрациях присутствует в нейтрофилах. В нашем исследовании в ранние сроки (до 3 суток) в зоне ишемического повреждения во всех исследуемых группах регистрировались окрашенные положительно на MMP9 нейтрофилы. Причем при летальных исходах, развившихся в течение нескольких часов после развития инфаркта, регистрировались ярко окрашенные нейтрофилы в сосудах периинфарктной зоны, а также ярко окрашенные нейтрофилы в зоне инфаркта. В срок давности инфаркта от 1 до 2 суток фиксировали деградуляцию нейтрофилов, потерю окраски цитоплазмы нейтрофилов. Параллельно с этим было зафиксировано появление яркой окраски внеклеточного матрикса в зоне инфаркта, что отражает диффузию MMP9 из выделенных нейтрофилами гранул в ткани. В случае летальных исходов в более поздние сроки (3–30 суток) появлялась специфическая окраска клеток фибробластического ряда в пограничной зоне. Наличие MMP9 в фибробластах связывают с необходимостью перестройки внеклеточного матрикса при образовании и созревании соединительной ткани. При этом

максимальная выраженность окраски отмечена на 7–14-е сутки. После 30 суток специфическая окраска в зоне постинфарктного кардиосклероза не регистрировалась.

Таким образом, окрашивание на ММР9 на гистологических препаратах в разные сроки после развития инфаркта миокарда отражает как динамику цитолитического процесса и выход ММР9 в зону повреждения в ранние сроки патологического процесса, так и функциональную активность ряда клеток по ремоделированию фибриллярных белков в зоне формирования постинфарктного кардиосклероза в поздние сроки. При этом в ранние сроки основным источником ММР9 в зоне повреждения являются нейтрофилы, мигрирующие в очаг ишемического повреждения во время нейтрофильной фазы воспаления. В поздние сроки окраска на ММР9 клеток фибробластического ряда с максимумом окраски на 7–14-е сутки отражает появление в зоне формирования постинфарктного кардиосклероза клеток с фиброкластической активностью, одной из основных функций которых является перестройка внеклеточного матрикса. Интенсивность окраски фиброкластов в зоне формирования постинфарктного кардиосклероза отражает активность перестройки внеклеточного матрикса в сроки 7–14 суток после перенесенного инфаркта миокарда. Снижение активности данного процесса сопровождается снижением интенсивности и последующим исчезновением специфической окраски (Шурыгина И.А. и др., 2017).

В связи с четко выраженной стадийностью применение окраски на ММР9 при инфаркте миокарда удобно использовать для определения давности возникновения инфаркта миокарда при патоморфологическом исследовании.

Изменение динамики клеточных реакций в очаге формирования постинфарктного кардиосклероза под действием факторов роста

Для изучения влияния факторов роста на процессы ремоделирования миокарда при экспериментальном инфаркте у крыс (Шурыгин М.Г. и др., 2005, 2007, 2008, 2010, 2013, 2014; Дремина Н.Н. и др., 2008; Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., 2010) проводили качественную и количественную оценку клеточных элементов в динамике процесса формирования постинфарктного рубца в трех зонах: зоне инфаркта, пограничной и интактной зонах.

В эксперименте использовали 250 самок крыс линии Wistar весом 220–250 г в возрасте 9 месяцев. Исследование проведено у 5 групп животных: – контрольная группа (50 животных) – естественное течение постинфарктного периода;

– группа животных FGF – введение FGF2 (Sigma) внутрисердечно в полость левого желудочка в дозе 100 нг однократно через 1,5 ч после операции по моделированию инфаркта миокарда (50 животных) (Шурыгин М.Г. и др., 2006, 2008; Шурыгин М.Г., 2007; Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., 2007; Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., 2010);

– группа животных антиFGF – введение моноклональных антител к FGF2 (Sigma) в дозе 2 мкг внутрисердечно в полость левого желудочка трехкратно через 1,5; 6 ч и 3 суток после моделирования инфаркта миокарда (50 животных) (Шурыгин М.Г. и др., 2006);

– группа животных VEGF – введение VEGF (VEGF164 rat recombinant, Sigma) внутрисердечно в полость левого желудочка в дозе 100 нг однократно через 1,5 ч после операции по моделированию инфаркта миокарда (50 животных) (Дремина Н.Н., 2008; Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., 2008; Дремина Н.Н. и др., 2009; Непомнящих Л.М. и др., 2010);

– группа животных антиVEGF – введение моноклональных антител к VEGF (Sigma) в дозе 1 мкг внутрисердечно в полость левого желудочка трехкратно через 1,5; 6 ч и 3 суток после моделирования инфаркта миокарда (50 животных).

При изучении морфологической картины выявлено: искусственное изменение концентрации FGF2 и VEGF приводило к изменению динамики фаз воспаления (рис. 1, 2).

Таким образом, нами доказано, что FGF2 и VEGF являются важными регуляторами воспалительной реакции, значимо влияя на динамику фаз воспаления. Целенаправленное раннее повышение уровня FGF2 и VEGF при инфаркте миокарда за счет введения экзогенных факторов роста приводит к большей выраженности инфильтративной фазы воспаления в зоне некроза.

При сравнительном изучении влияния концентрации FGF2 и VEGF на фибробластическую фазу воспаления установлено (Шурыгин М.Г. и др., 2014), что повышение VEGF в системном кровотоке в большей степени стимулировало рост фибробластов по сравнению с FGF2. Так, плотность фибробластов в зоне репарации в группе VEGF во все сроки наблюдения превышала значения

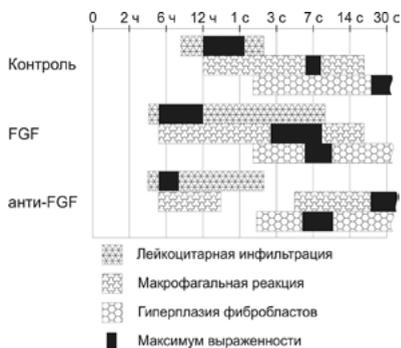


Рис. 1. Динамика фаз воспаления у экспериментальных животных при искусственном изменении концентрации FGF2

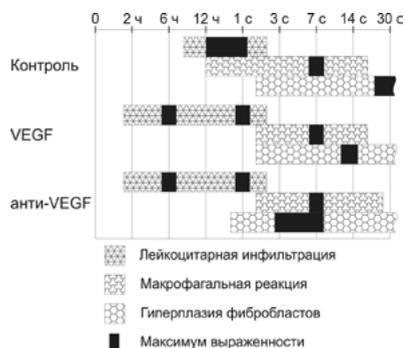


Рис. 2. Динамика фаз воспаления у экспериментальных животных при искусственном изменении концентрации VEGF

в группе FGF. Различия были достоверны на 7-е (295 [249–340] в сравнении с 205-ми [192–275], $p = 0,0257$) и 30-е сутки (132 [125–148] в сравнении с 88-ми [81–122], $p = 0,0036$).

Однако при снижении содержания факторов роста за счет введения антител фибробластические клетки большую чувствительность демонстрировали к снижению уровня FGF (Шурыгин М.Г. и др. 2008). Плотность фибробластов в зоне репарации в группе антиVEGF во все сроки наблюдения достоверно превышала показатели группы анти FGF: на 3-и сутки 299 [130–481] и 132,5 [92–148], $p = 0,0257$; на 7-е сутки – 306 [272–369] и 167 [151–215], $p = 0,0008$; на 14-е сутки – 250,5 [233–260] и 131,5 [121–147], $p = 0,0002$; на 30-е сутки – 195,5 [139–237] и 88,5 [81–96], $p = 0,0003$. Полученные данные обобщены на рис. 3.

Интересно влияние факторов роста на динамику трансформации фибробластов в фиброциты в зоне репарации. Так, в группе контроля начиная с 14-х суток в зоне репарации превалировали фиброциты. Применение как факторов роста, так и антител к ним нарушало трансформацию фибробластов в фиброциты, в результате чего до конца наблюдения в данных группах фибробласты превалировали над фиброцитами, при попарном сравнении с группой контроля во всех случаях зафиксирована достоверность отличий как на 14-е, так и на 30-е сутки наблюдения. В группах с измененной концентрацией VEGF эти изменения были наиболее наглядными. При этом наиболее выраженные изменения в трансформации

фибробластов в фиброциты отмечены в группе антиVEGF. Наблюдаемые изменения в снижении количества фиброцитов могут быть объяснены тем, что механизмы выведения активных фибробластов через запуск апоптоза (Шурыгина И.А. и др., 2012) при нарушении естественного уровня стимуляции ростовыми факторами превалирует над трансформацией фибробластов в фиброциты.

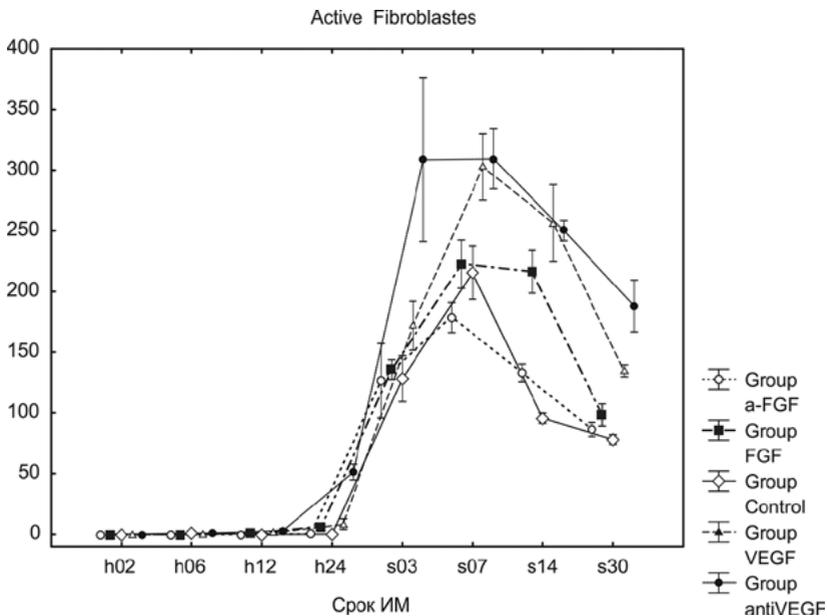


Рис. 3. Динамика плотности активных фибробластов в зоне репаративной регенерации при экспериментальном инфаркте миокарда

Изменение синтетической активности фибробластов под воздействием факторов роста

Учитывая, что одним из основных компонентов новообразованной соединительной ткани является коллаген I и III типов и именно коллагеновые волокна определяют механические характеристики рубца (Шурыгина И.А. и др., 2012; Shurygina I.A. et al., 2012), мы провели исследование относительного объема коллагеновых волокон в миокарде экспериментальных животных разработанным нами способом (Шурыгин М.Г. и др., 2006) на разных этапах формирования зоны постинфарктного кардиосклероза.

Нами оценена интенсивность коллагенообразования в зоне инфаркта, пограничной зоне и в интактном миокарде. Установлено, что к 30-м суткам плотность коллагеновых волокон при введении VEGF достоверно превышает показатели в контроле, в то же время при введении антител к FGF2 она значимо снижается.

Неоангиогенез при инфаркте миокарда

Ангиогенез – один из наиболее важных биологических процессов, происходящих в организме млекопитающих. В миокарде взрослого в норме интенсивность роста числа эндотелиальных клеток чрезвычайно низка. Однако при развитии ишемии наблюдается образование новых сосудов (Бузиашвили Ю.И. и др., 2000).

Перспективно применение различных ангиогенных факторов при ишемии, способных улучшить реперфузию за счет неоваскуляризации. Известно, что ангиогенной активностью обладают многие цитокины, основными из которых являются эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фибробластический фактор роста (FGF) (Freedman S.B., Isner J.M., 2002; Шурыгин М.Г. и др., 2005, 2013). VEGF и FGF запускают процессы ремоделирования существующих сосудов и истинного ангиогенеза – формирования новых сосудов (Carmeliet P., 2005). Полагают, что кислый (FGF1) и основной (FGF2) факторы роста фибробластов индуцируют ангиогенез за счет стимуляции роста эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток (Conway E.M. et al., 2001).

Нами проведено изучение неоангиогенеза в миокарде на модели экспериментального инфаркта у крыс (Шурыгин М.Г. и др., 2005, 2007, 2008, 2010, 2013, 2014; Дремина Н.Н. и др., 2008; Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., 2010).

Нами выявлено, что FGF2 оказывает стимулирующее воздействие на эндотелиоциты. Отмечен рост количества эндотелиоцитов в пограничной зоне и в «интактном» миокарде под влиянием FGF2 и снижение выживаемости эндотелиоцитов в очаге повреждения и замедление их активации при блокаде эндогенного FGF2 антителами. FGF2 обладает выраженным ангиогенным потенциалом в условиях ишемического повреждения миокарда.

Повышенные концентрации также VEGF стимулировали образование капиллярного русла в интактном миокарде. У животных группы VEGF отмечалась тенденция к более интенсивному неоангиогенезу в сроки 7 и 14 суток по сравнению с группой контроля.

У животных с подавлением эндогенного фактора роста эндотелия сосудов моноклональными антителами достигнуто значимое подавление количества эндотелиоцитов в сравнении с контрольной группой животных в сроки 3 и 7 суток с момента моделирования инфаркта миокарда ($p < 0,05$) в зоне инфаркта.

Динамика плотности эндотелиоцитов в зоне репаративной регенерации при экспериментальном инфаркте миокарда во всех изученных группах представлена на рис. 4.

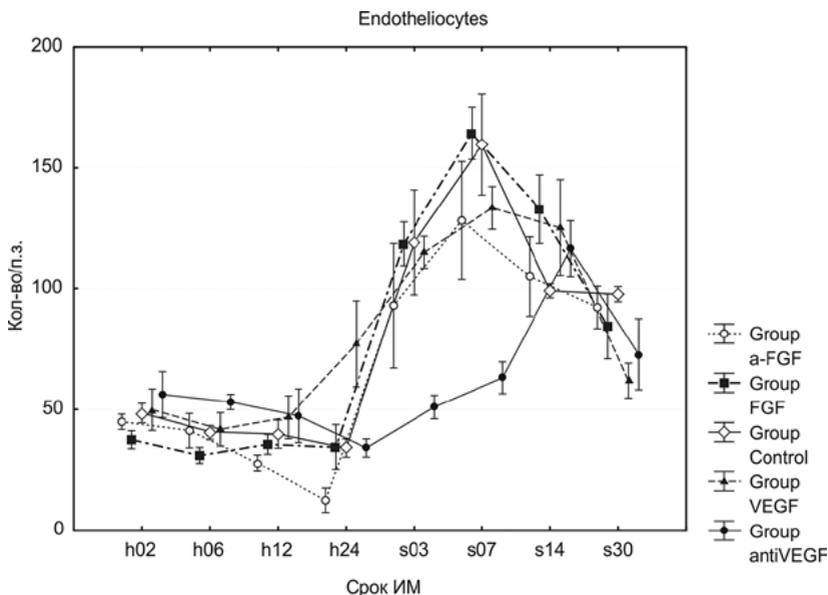


Рис. 4. Динамика плотности эндотелиоцитов в зоне репаративной регенерации при экспериментальном инфаркте миокарда

Нами изучена экспрессия эндотелина в миокарде при экспериментальном инфаркте миокарда в условиях измененных концентраций факторов роста.

Эндотелины – группа биологически активных пептидов широкого спектра действия, являющихся одним из важнейших регуляторов функционального состояния эндотелия.

Как известно, эндотелиальные клетки увеличивают продукцию эндотелина в ответ на гипоксию, окисленные формы липопротеидов низкой плотности, провоспалительные цитокины. Выделение эндотелина из эндотелиальных клеток регулирует рост и

выживаемость как их самих, так и окружающих клеток (Agaritov A.V., Naupes W.G., 2002; Дремина Н.Н. и др., 2016).

Выявлено, что применение факторов роста резко усиливало окраску пограничной и инфарктной зон уже через 1 сутки после моделирования инфаркта миокарда. К 3-м суткам интенсивность окраски резко нарастала, затем медленно снижалась и регистрировалась до 14-х суток. Причем в группе VEGF в срок 1 и 3 суток регистрировалась окраска сосудов в интактном миокарде. Применение антител к факторам роста снижало интенсивность окраски инфарктной и периинфарктной зон в ранние сроки после моделирования инфаркта миокарда (с 1-х по 3-и сутки), особенно это явление было характерно для животных группы антиVEGF.

Изменение динамики выработки эндотелина в ответ на введение факторов роста свидетельствует о сдвиге и повышении экспрессии этого регулятора на более ранние этапы репарации миокарда после факта его ишемического повреждения. Вероятно, это объясняется, с одной стороны, большей сохранностью клеток в зоне ишемического повреждения при высоких концентрациях ростовых факторов, способностью их к ответу на стимуляцию в условиях гипоксии, а с другой стороны – повышением готовности генного аппарата клеток к ответу на стимулы, активирующие транскрипцию генов в ответ на экстрацеллюлярные сигналы. С учетом эффекта взаимодействия данного лиганда с ETV-рецепторами эндотелиальных клеток, приводящего к вазодилатации, выявленная динамика свидетельствует об увеличении объемного кровотока в зоне повреждения и прилежащих к ней областях миокарда.

Таким образом, нами установлено значительное воздействие факторов роста на интенсивность ангиогенеза и функциональную активность эндотелиоцитов в зоне ишемического повреждения и периинфарктной зоне при экспериментальном инфаркте миокарда.

Повышение энергообеспечения в зоне репарации после инфаркта миокарда

Патология сердечно-сосудистой системы часто сопряжена с возникновением в миокарде гипоксических зон, а также с недостаточностью продукции АТФ митохондриями. Естественными механизмами защиты клетки от энергетического дефицита при этом являются понижение скорости энергетического метаболиз-

ма, замедление утилизации АТФ и развития интра- и экстрацеллюлярного ацидоза (Huss J.M., Kelly D.R., 2005). Митохондриальное окислительное фосфорилирование (OxPhos) имеет важное значение для функционирования клеток и их выживания. OxPhos у млекопитающих обеспечивает более чем 90% энергии клетки. Цитохром С и цитохром С оксидаза представляют терминальное звено электронно-транспортной цепи (Hüttemanna M. et al., 2012).

В настоящее время предполагают, что митохондриальная дисфункция наблюдается при большом числе заболеваний человека, в том числе при наиболее распространенных патологиях, таких, как сахарный диабет, рак, инфаркт миокарда, инсульт, нейродегенеративные заболевания (Lee I., Hüttemann M., 2014).

Для изучения системы anti-OxPhos нами применен иммунофлуоресцентный метод с использованием в качестве первичных антител anti-OxPhos Complex IV subunit I monoclonal antibody (Invitrogen).

Так, у животных контрольной группы уже через 2 ч после моделирования инфаркта миокарда наблюдалась неравномерность окраски в зоне инфаркта миокарда. Вследствие ишемии в кардиомиоцитах наблюдалось формирование участков с неравномерным распределением выявляемого в данной окраске цитохрома С, локализующегося в митохондриях. С 1-х суток наблюдалась легкая неравномерность распределения окраски в кардиомиоцитах пограничной зоны и отсутствие окраски в зоне инфаркта миокарда, свидетельствующая о резком уменьшении содержания ферментов, обеспечивающих окислительно-восстановительные реакции. Неравномерность окраски сохранялась до 14 суток наблюдения.

В то же время в группе VEGF глыбчатость и неравномерность окраски в зоне ишемического повреждения зарегистрирована начиная с 2 ч после моделирования инфаркта миокарда. К 7-м суткам интенсивность и неравномерность окраски в кардиомиоцитах периинфарктной зоны достигала максимума, картина значительно отличалась от наблюдаемой в контрольной группе. Неравномерность и глыбчатость окраски сохранялись в последующие сроки наблюдения.

Выявленные особенности подтверждают тот факт, что у животных с введением факторов роста клетки в очаге ишемического повреждения клетки сохраняют свою жизнеспособность и у выживших клеток достаточно высокая активность окислительных

ферментов. Неравномерность распределения выявляемого цитохрома С, вероятно, связана с изменением условий функционирования и перестройкой структуры клеток.

Нами было показано, что повышенный уровень вазоэндотелиального фактора роста при ишемическом повреждении оказывает цитопротекторное и митогенное воздействие на кардиомиоциты, что проявляется в присутствии в зоне некроза миокарда витальных мышечных клеток в течение 3 суток и выявлении митотической активности кардиомиоцитов в периинфарктной зоне в течение 7 суток после моделирования инфаркта. Одним из основных морфогенетических эффектов повышенных концентраций вазоэндотелиального фактора роста является усиление ангиогенеза во всех зонах инфарктированного миокарда. (Дремина Н.Н. и др., 2009; Непомнящих Л.М. и др., 2010).

С одной стороны, усиленный ангиогенез при повышенных концентрациях факторов роста приводит к развитию сосудов, и это обеспечивает доставку к кардиомиоцитам необходимых субстратов окисления и кислорода (Шурыгин М.Г. и др.2005; Шурыгин М.Г. и др., 2013). В то же время с учетом полученных данных о значительно лучшей сохранности реакций окислительного фосфорилирования в миокарде, подвергшемся ишемическому повреждению, при высоких концентрациях VEGF в сроки, когда новые сосуды еще не сформированы, можно предполагать, что частично эти явления связаны с отсутствием выраженного разобщения окисления энергетических субстратов и фосфорилирования макроэргов в клетках миокарда (Шурыгин М.Г. и др., 2013–2015).

Таким образом, следствием полученных результатов является установление зависимости регуляции уровня разобщения реакций окисления и фосфорилирования в митохондриях кардиомиоцитов от уровня вазоэндотелиального фактора роста.

Новые технологии против несовершенной регенерации миокарда

На протяжении длительного времени считалось, что полное прекращение деления кардиомиоцитов происходит в первую неделю после рождения (Li F. et al., 1996; Soonpaa M.H. et al., 1996). Однако стали появляться работы, ставящие под сомнение вышеизложенные факты. Так, с использованием маркера Ki67 удалось

обнаружить активность в ядрах кардиомиоцитов мышей в возрасте 21 дня (Walsh S. et al., 2010). Была обнаружена митотическая активность кардиомиоцитов у пятнадцатидневных мышей (Ikenishi A. et al., 2012; Naqvi N. et al., 2014).

В настоящее время считают, что кардиомиоциты способны к делению, однако скорость регенерации сердечной мышцы крайне низка. Так, в возрасте 25 лет у человека обновляется примерно 1% кардиомиоцитов в год, к 75 годам скорость регенерации сокращается вдвое (Baker M., 2009).

Долгое время полагалось, что дифференцировка кардиомиоцитов является необратимым процессом, однако на современном уровне многочисленные данные показывают, что дифференцированные кардиомиоциты способны к синтезу ДНК и митотическому делению.

Как известно, разрастание соединительной ткани в зоне некроза кардиомиоцитов при ишемическом повреждении – одно из препятствий регенерации миокарда (Шурыгин М.Г., 1997; Шурыгин М.Г. и др., 2006, 2008, 2013, 2015; Шурыгина И.А. и др., 2012; Shurygina I.A. et al., 2012, 2013).

Нами выявлено, что в зоне некроза у животных контрольной группы наблюдалась гибель кардиомиоцитов, единичные клетки на ранних сроках присутствовали до 2–6 ч.

У животных, получавших VEGF внутрисердечно, в сравнении с группой контроля нами отмечено более длительное выживание кардиомиоцитов (до 3 суток) в зоне инфаркта, а также деление кардиомиоцитов в пограничной зоне в срок 1 и 3 суток (рис. 5). При искусственно измененной концентрации FGF

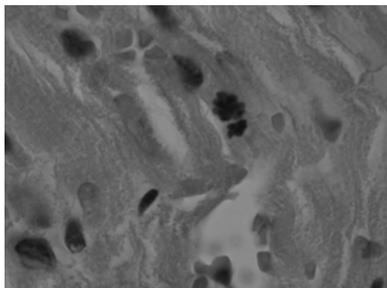


Рис. 5. Группа VEGF, 3 суток. Деление кардиомиоцита в пограничной зоне. Окраска гематоксилин-эозином, x 1000

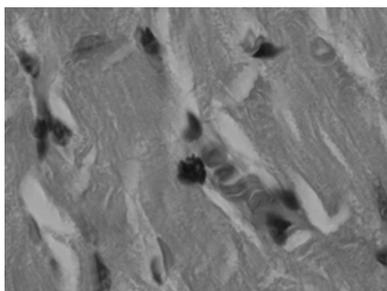


Рис. 6. Группа FGF, 7 суток. Деление кардиомиоцита в пограничной зоне. Окраска гематоксилин-эозином, x 1000

зарегистрированы единичные делящиеся кардиомиоциты в перинфарктной зоне в сроки 1, 3 и 7 суток (рис. 6). Данное явление не зафиксировано в группах контроля, антиFGF и антиVEGF.

Для оценки митогенного потенциала кардиомиоцитов нами было проведено иммуногистохимическое и иммунофлуоресцентное окрашивание образцов с использованием антител к Ki-67 (Abbotec). Специфическое окрашивание ядер кардиомиоцитов получено только в группе VEGF. Окрашенные ядра найдены в зонах, примыкающих к перинфарктной, на 3, 7 и 14-е сутки. Отсутствие окрашивания в группах контроля, антиFGF и антиVEGF отражает отсутствие митогенного потенциала у кардиомиоцитов в этих группах.

Изменение дифференцировки фибробластов как возможная альтернатива клеточной трансплантации

Нами изучено влияние измененных концентраций факторов роста VEGF и FGF2 на дифференцировку фибробластов и процессы репаративной регенерации миокарда в постинфарктный период.

У животных контрольной группы CD34⁺-и CD45⁺-клетки в зоне ишемического повреждения впервые выявлялись через 1-е сутки после моделирования инфаркта миокарда, но фенотипа CD34⁺CD45⁺, как и при инфаркте миокарда у людей, обнаружить не удалось. Небольшое число CD34⁺-клеток регистрировалось вплоть до 30-х суток, а единичные CD45⁺-клетки выявлялись только до 14-х суток. При связывании факторов роста антителами временные интервалы наблюдения малодифференцированных клеток и клеток, имеющих костно-мозговое происхождение, укорачивались. Это является свидетельством уменьшения стимулирующего влияния циркулирующих в системном кровотоке факторов роста, уровень которых повышается при инфаркте миокарда (Шурыгин М.Г., 2007; Дремина Н.Н., 2007, 2008), на мобилизацию клеточных элементов из костного мозга или миграцию циркулирующих элементов в зону повреждения. Также снижается уровень стимуляции клеток к переходу в менее дифференцированное состояние.

Иная картина наблюдалась при искусственном повышении уровня факторов роста. Но если в группе FGF2 факты ко-локализации CD34 и CD45 были сомнительны, то у животных группы VEGF в перинфарктной зоне клетки, одновременно экспресси-

рующие оба маркера, выявлялись с 1-х по 14-е сутки, с максимумом на 14-е сутки.

При искусственном подавлении активности вазоэндотелиально-го фактора роста CD34+-клетки в зоне ишемического повреждения регистрировались с 1-х по 7-е сутки, с максимумом на 3-и сутки, CD45+ были немногочисленны и выявлялись только на 3-и и 7-е сутки (см. рис. 5, 7, 8). Одновременного наличия обоих кластеров дифференцировки на клетках в очаге ишемического повреждения при его репарации у этой группы животных не выявлено.

Выявленные особенности источников клеток в зоне репаративной регенерации после ишемического повреждения миокарда свидетельствуют о том, что в обычных условиях практически все клетки имеют тканевый генез, а при активации пролиферативной активности происходит их частичная дедифференцировка. В условиях значительного повышения уровня ростовых факторов (в частности, VEGF) в участке репарации появляются клетки с фенотипом CD34+CD45+, описанные в литературе как прогениторные клетки с достаточно низким уровнем дифференцировки. Так как в зависимости от направления дифференцировки они могут выступать в качестве предшественников тканей мезенхимального происхождения, то имеется возможность изменения вектора дифференцировки этих клеток в кардиомиоцитарном направлении. Это открывает новые перспективы регенеративной медицины в отношении влияния на исходы репарации при инфаркте миокарда. Ограничивающим фактором может стать не слишком большой удельный вес прогениторов в клеточном пластическом материале, а также сдвиг максимума их присутствия в очаге формирования постинфарктного кардиосклероза на более поздние, чем желательно для запуска регенерации миокарда, сроки.

Перспективные направления регенеративной медицины в лечении постинфарктных состояний

В последние десятилетия исследованиям возможностей регенерации тканей и органов уделяется чрезвычайное внимание. Даже произошло формирование целого раздела отрасли медицинской науки – регенеративной медицины. В рамках этого направления активно изучаются возможности добиться полноценной репаративной регенерации с восстановлением (или минимизацией потери) структуры и функции органов, поврежденных в результате заболевания, механической травмы или других неблагоприятных воздействий

(Gersh B.J. et al., 2009; Nakagawa T., 2014). При этом диапазон методов, применяемых для достижения конечной цели, чрезвычайно широк – от использования клеточных технологий до биоинженерных решений с попытками воссоздания структуры сложных тканей из набора единичных клеток аналогами метода 3D-печати (Kanashiro-Takeuchi R.M. et al., 2011; Templin C. et al., 2011; Ye K.Y., Black L.D., 2011; Schulman I.H., Hare J.M., 2012; Kawaguchi N. et al., 2013; Di Stefano B., Graf T., 2014).

Одним из наиболее активно изучаемых разделов репаративной регенерации является репарация миокарда, особенно после его ишемического повреждения.

В рамках восстановительной медицины в начале XXI в. определилось три основных направления восстановительной кардиологии: заместительное, ассоциируемое с трансплантацией органа; регенеративное, преимущественно представленное «клеточной» терапией; и терапия «омоложения», связанная с эндогенным регенеративным потенциалом (Terzic A., Nelson T.J., 2010). И если тема трансплантации, возникнув в середине XX в., уже несколько десятилетий ограничена в своем развитии, то за последнее время вошла в тренд разработка методов восстановления поврежденной мышцы сердца.

Направлений в данных исследованиях несколько – это попытки повышения выживаемости миокарда при ишемическом повреждении как профилактического характера (т. н. прекондиционирование миокарда) (Fryer R.M. et al., 2002; Salloum F. et al., 2003; Liem D.A. et al., 2005; Downey J.M., Cohen M.V., 2009; Шурыгин М.Г. и др., 2013), так и воздействия после эпизода ишемического повреждения («посткондиционирование») (Zhao Z.Q. et al., 2003; Vinten-Johansen J. et al., 2005; McFalls E.O. et al., 2007; Zang W.J. et al., 2007; Argaud L. et al., 2008; Murphy E., Steenbergen C., 2008; Шурыгин М.Г. и др., 2016).

Активно используется введение локально в миокард или удаленно в другие ткани культур клеток как дифференцированных зрелых, так и стволовых клеток с разной степенью потенций к дифференцировке (Непомнящих Л.М. и др., 2005; Рунович А.А. и др., 2005; Ларионов П.М. и др., 2009; Larionov P.M. et al., 2009; Сергеевичев Д.С. и др., 2010; Abdelwahid E. et al., 2011; Laflamme M.A., Murry C.E., 2011; Karantalis V. et al., 2012; Pawani H., Bhartiya D., 2013; Hastings C.L. et al., 2014; Matar A.A., Chong J.J., 2014; Шурыгин М.Г. и др., 2015).

In vitro удалось добиться формирования культур клеток с кардиомиоцитарным вектором дифференцировки из первичных стволовых клеток (Min J.Y. et al., 2002; Laflamme M.A. et al., 2007; Fernandes S. et al., 2010; Pearl J.I. et al., 2011] или плюрипотентных клеток, полученных из зрелых фибробластов [Budniatzky I. et al., 2014). Даже проведены успешные попытки ex vivo заселения соединительнотканного каркаса сердца грызуна клетками миоцитарного ряда и эндотелиоцитами, что привело к формированию стенок полостей, обладающих способностью к сокращению и построению очень близких к естественно сформированному сердцу (Thavandiran N. et al., 2013; Soler-Botija C. et al., 2014).

Исследование особенностей регенерации тканей у позвоночных с высокой регенеративной способностью, в том числе и мышцы сердца, на примере тритонов и рыб *Danio rerio* продемонстрировало большую роль в начальные стадии реакции на повреждение миокарда белков внеклеточного матрикса (Mercer S., et al., 2013). При этом в ответ на структурное и молекулярное ремоделирование экстрацеллюлярного комплекса миокарда у этих животных происходила индукция пролиферации и радиальной миграции в очаг повреждения плюрипотентных клеток-предшественников кардиомиоцитов. И одной из особенностей этого процесса становится преимущественное заселение матрикса клетками-предшественниками со стороны эпикардальной поверхности.

Доказано привлечение в зону регенерации прогениторных клеток под действием VEGF-A при экспериментальном инфаркте миокарда. Установлено, что после ишемического повреждения миокарда в условиях значительного искусственного повышения концентрации VEGF-A в участке репарации появляются клетки с фенотипом CD34+CD45+, описанные в литературе как прогениторные клетки с достаточно низким уровнем дифференцировки, которые в зависимости от направления дифференцировки могут выступать в качестве предшественников тканей мезенхимного происхождения (Шурыгин М.Г. и др., 2014).

Однако очень важным моментом, лимитирующим успехи заместительной клеточной терапии, является быстрое формирование соединительной ткани в зоне повреждения (Шурыгин М.Г. и др., 2006, 2007, 2008, 2010, 2014; Шурыгин М.Г., 2007; Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., 2007, 2008; Дремина Н.Н. и др., 2009; Непомнящих Л.М. и др., 2010; Шурыгина И.А. и др., 2012; Shurygina I.A. et al., 2012, 2013).

Существующие подходы к «заместительной» терапии стволовыми клетками поврежденного миокарда у млекопитающих разделяются не всеми исследователями. Равновесной, с позитивным настроем на возможную пролиферацию экзогенных стволовых клеток и их дифференцировку в кардиомиоцитарном направлении является позиция, что экзогенные клетки способны лишь изменить паракринную регуляцию миокарда (Jiang Z. et al., 2013). Из явно вовлеченных в данный процесс механизмов отмечается активация АКТ, ERK1/2 и STAT3 с параллельным ингибированием сигнального пути p38 (Шурыгина И.А. и др., 2009, 2016). Посредством этого повышается жизнеспособность эндотелиоцитов в зоне инфаркта, происходит стимуляция эндогенных клеток к пролиферации и привлечение эндогенных прогениторов к регенерации миокарда (Шурыгин М.Г. и др., 2008, 2014, 2015). В то же время от типа плюрипотентных клеток зависят особенности регенераторной реакции (Dubois C. et al., 2010; Arminan A. et al., 2010).

В некоторых подходах производится попытка одновременного воздействия на межклеточный компонент, стимуляцию паракринной регуляции регенерации и применения экзогенных стволовых клеток для усиления регенерации миокарда [Padin-Iruegas M.E. et al., 2009]. Авторы при одновременном введении в пограничную зону при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс миокардиальных прогениторных клеток и нанотрубок, содержащих инсулиноподобный фактор роста 1, добились усиления кардиомиогенеза. При этом отмечено усиление васкулогенеза, что закономерно связано с применением факторов роста (Шурыгин М.Г. и др., 2005, 2007, 2010, 2013, 2015; Дремина Н.Н. и др., 2008).

К сожалению, разрешить проблему обеспечения регенерации миокарда и «омоложения» кардиомиоцитов с первой попытки не удалось – свидетельством тому стали не слишком убедительные отдаленные результаты клинических исследований различных методов паракринной стимуляции факторами роста или их генами, а также клеточных технологий (Milasinovic D., Mohl W., 2015). Однако понимание того факта, что миокард является механически активной анизотропной тканью с большими потребностями в трофическом обеспечении (Шурыгин М.Г., 1997), и определенные успехи в исследовании экстрацеллюлярного матрикса, миокарда и эндотелия в условиях регенерации (Abdelwahid E. et al., 2011; Шурыгин М.Г. и др., 2013; Hastings C.L. et al., 2014) позволяют надеяться на постепенное приближение методов стимуляции регенерации миокарда к желаемой эффективности.

Список литературы

1. *Бабарскене Р.М., Шлапикас Р., Лукишене Д. и др.* Влияние возраста и систолической дисфункции левого желудочка на смертность больных с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. 2005. № 9. С. 82–83.
2. *Бузиаишвили Ю.И., Рисано Е., Амбатьелло С.Г., Мацкеплишвили С.Т.* Ангиогенез как антиишемический механизм // Кардиология. 2000. № 12. С. 82–86.
3. *Дремина Н.Н.* Морфофункциональный анализ влияния фактора роста эндотелия сосудов на репаративные процессы при моделировании инфаркта миокарда: Автореф. дис. ... канд. биол. наук, 14.03.03 / Дремина Н.Н. Новосибирск, 2008. 24 с.
4. *Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г.* Влияние FGF2 на динамику клеток фибробластического ряда в зоне формирования постинфарктного кардиосклероза // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2007. № 1. С. 210–211.
5. *Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г.* Влияние фактора роста эндотелия сосудов на ремоделирование миокарда при инфаркте левого желудочка // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2008. № 2. С. 86–87.
6. *Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А.* Изменение микроциркуляторного компонента миокарда под воздействием фактора роста эндотелия сосудов в постинфарктный период // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2008. № 4. С. 73–75.
7. *Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А.* Эндотелины в норме и патологии // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 10–2. С. 210–214.
8. *Дремина Н.Н., Шурыгина И.А., Лушников Е.Л., Непомнящих Л.М.* Влияние эндотелиального фактора роста на постинфарктное ремоделирование миокарда крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2009. Т. 148. № 9. С. 330–336.
9. *Ларионов П.М., Чернявский А.М., Кузнецова И.В., Лушников Е.Л. и др.* Регенерация кардиомиоцитов перирубцовой зоны миокарда при лазерном тоннелировании и имплантации моноклеарных клеток костного мозга // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2009. № 4. С. 201–205.
10. *Лебединский В.Ю., Шурыгин М.Г., Дудкин В.В.* Внутримиекардиальное давление (природа, способы измерения и регистрации). Иркутск, 1991. 76 с.
11. *Непомнящих Л.М., Лушников Е.Л., Гольдштейн Д.В.* Способны ли современные клеточные технологии устранить биологические ограничения тканеспецифической регенерации миокарда? // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2005. № 2. С. 63.

12. *Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Ларионов П.М., Шурыгин М.Г.* Регенерация миокарда: пролиферативный потенциал кардиомиоцитов и индукция кардиомиогенеза при альтернативной и пластической недостаточности сердца // Вестник Российской академии медицинских наук. 2010. № 5. С. 3–11.
13. *Непомнящих Л.М., Молодых Н.А., Лушникова Е.Л. и др.* Регенераторные реакции миокарда при развитии пластической недостаточности кардиомиоцитов в онтогенезе // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2009. Т. 148. № 12. С. 693–699.
14. *Рунович А.А., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е. и др.* Атеросклероз и клеточная терапия. Иркутск, 2005. 304 с.
15. *Сергеевичев Д.С., Ларионов П.М., Субботин Д.В. и др.* Морфологический и молекулярный анализ ангиогенеза при интрамиокардиальной имплантации клеток моноклеарной фракции аутологичного костного мозга // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2010. № 2. С. 82–87.
16. *Шурыгин М.Г.* Закономерности изменений внутрисердечной гемодинамики при развитии постинфарктного кардиосклероза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Шурыгин М.Г. Иркутск, 1997. 22 с.
17. *Шурыгин М.Г.* Роль ангиотензиновой системы и фактора роста фибробластов в патогенезе постинфарктного кардиосклероза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: Шурыгин Михаил Геннадьевич. Иркутск, 2007. 38 с.
18. *Шурыгин М.Г., Болбат А.В., Шурыгина И.А.* Миосателлиты как источник регенерации мышечной ткани // Фундаментальные исследования. 2015. № 1–8. С. 1741–1746.
19. *Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н.* Влияние фактора роста фибробластов на механические свойства левого желудочка при постинфарктном кардиосклерозе // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2006. № 6. С. 178–179.
20. *Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Каня О.В.* Прекодиционирование как защита от ишемического повреждения миокарда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 2–2. С. 206–210.
21. *Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н., Малышев В.В., Шурыгина И.А.* Динамика клеточных реакций в зоне формирования постинфарктного кардиосклероза при подавлении активности FGFb в эксперименте // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2006. № 5. С. 251–256.
22. *Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н., Малышев В.В., Шурыгина И.А.* Количественная гистопатология инфаркта миокарда при воздействии основного фактора роста фибробластов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2006. № 5. С. 257–261.
23. *Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н., Мачхин И.Н.* Подавление синтеза коллагена в очаге ишемического повреждения миокарда блокаторами

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2005. № 3. С. 55–56.

24. *Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н., Шурыгина И.А. и др.* Способ определения относительной площади волокон коллагена в гистологическом препарате: Патент на изобретение *RUS 2332665* от 29.11.2006.

25. *Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н., Шурыгина И.А., Мачхин И.Н.* Основные активаторы ангиогенеза и их применение в кардиологии (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2005. № 6. С. 199–207.

26. *Шурыгин М.Г., Каня О.В., Дремина Н.Н., Шурыгина И.А.* Морфометрический анализ влияния факторов роста на фибробластическую фазу воспаления при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2014. № 3. С. 105–108.

27. *Шурыгин М.Г., Малышев В.В., Дремина Н.Н.* Закономерности ремоделирования миокарда при постинфарктном кардиосклерозе. Иркутск, 2007. 196 с.

28. *Шурыгин М.Г., Шурыгин Б.М., Шурыгина И.А.* Устройство для измерения жесткости стенки полого органа в эксперименте: Патент на полезную модель *RUS 85321* 23.07.2008.

29. *Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А.* Влияние уровня FGF2 на динамику фаз воспаления при постинфарктном кардиосклерозе // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2010. № 4. С. 34–37.

30. *Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А.* Фактор роста фибробластов как стимулятор ангиогенеза при инфаркте миокарда // Бюл. СО РАМН. 2010. Т. 30. № 6. С. 89–92.

31. *Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Григорьев Е.Г.* Уменьшение спайкообразования в полости перикарда в условиях экспериментальной перикардотомии при системном подавлении активности основного фибробластического фактора роста // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2010. № 6–1. С. 198–199.

32. *Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н.* Влияние фактора роста эндотелия сосудов на выраженность цитолиза при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2008. № 1. С. 68–71.

33. *Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н.* Влияние основного фибробластического фактора роста на выраженность цитолиза при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2008. № 6. С. 58–60.

34. *Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н.* Влияние фактора роста фибробластов на механоморфоз левого желудочка при экспериментальном постинфарктном кардиосклерозе // Бюл. СО РАМН. 2008. № 2. С. 73–77.

35. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на уровень коллагенообразования в процессе развития постинфарктного кардиосклероза // Сиб. мед. журнал (Иркутск). 2008. Т. 78. № 3. С. 53–55.
36. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Динамика факторов роста эндотелия сосудов и фибробластического фактора роста при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2007. № 6. С. 169–174.
37. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Посткондиционирование как метод повышения выживаемости тканей при ишемическом повреждении // Acta Biomedica Scientifica. 2016. Т. 1. № 4 (110). С. 183–186.
38. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Способ коррекции плотности соединительной ткани: Патент на изобретение RUS 2392960 26.09.2008.
39. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Каня О.В. Ангиогенез как адаптивный механизм при ишемии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 5. С. 192–195.
40. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Каня О.В. Матриксная металлопротеаза 9 и ремоделирование при инфаркте миокарда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 2–1. С. 138–141.
41. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Каня О.В. Экспрессия эндотелина при экспериментальном инфаркте миокарда в условиях измененной концентрации фибробластического и вазоэндотелиального факторов роста // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 1 (89). С. 125–129.
42. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Каня О.В. Эндогенные прогениторы как источники клеточного материала для репарации зоны ишемического повреждения при экспериментальном инфаркте миокарда в условиях измененной концентрации вазоэндотелиального фактора роста // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2014. № 4. С. 212–215.
43. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Каня О.В. Динамика плотности рецепторов к фактору роста фибробластов при экспериментальном инфаркте миокарда // Сиб. мед. журнал (Иркутск). 2010. Т. 93. № 2. С. 20–22.
44. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Каня О.В., Дремина Н.Н., Лушников Е.Л., Непомнящих Л.М. Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда // Фундаментальные исследования. 2015. № 1–6. С. 1281–1287.
45. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Каня О.В., Дремина Н.Н., Лушников Е.Л., Непомнящих Р.Д. Морфологическая оценка системы окислительного фосфорилирования при инфаркте миокарда в условиях

измененной концентрации вазоэндотелиального фактора роста // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159. № 3. С. 386–389.

46. *Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Шаульская Е.С., Шурыгин М.Г.* Активность митоген-активируемых сигнальных каскадов при травме поперечно-полосатой мышцы // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5. С. 145.

47. *Шурыгина И.А., Каня О.В., Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г.* Разработка способа патоморфологической оценки давности развития инфаркта миокарда // Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9. № 2. С. 126–130.

48. *Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г.* Изменение активности внутриклеточных сигнальных каскадов при ишемии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 10–4. С. 567–571.

49. *Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Аюшинова Н.И., Каня О.В.* Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012. Т. 110. № 3. С. 8–12.

50. *Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н., Каня О.В.* Способ патоморфологического определения давности наступления инфаркта миокарда: патент на изобретение RUS 2518333 06.12.2012

51. *Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Зеленин Н.В., Гранина Г.Б.* Роль MAP-киназных механизмов в регуляции клеточного роста (обзор литературы) // Сиб. мед. журнал (Иркутск). 2009. Т. 89. № 6. С. 36–40.

52. *Abdelwahid E., Siminiak T., Guarita-Souza L.C. et al.* Stem cell therapy in heart diseases: a review of selected new perspectives, practical considerations and clinical applications // *Curr. Cardiol. Rev.* 2011. V. 7. № 3. P. 201–212.

53. *Abraham W.T., Scarpinato L.* Higher expectations for management of heart failure: current recommendations // *J. Am. Board. Fam. Pract.* 2002. V. 15. № 1. P. 39–49.

54. *Agapitov A.V., Haynes W.G.* Role of endothelin in cardiovascular disease // *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone Syst.* 2002. V. 3. № 1. P. 1–15.

55. *Argaud L., Gateau-Roesch O., Augeul L. et al.* Increased mitochondrial calcium coexists with decreased reperfusion injury in postconditioned (but not preconditioned) hearts // *J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008. V. 294. № 1. H386–391.

56. *Arminan A., Gandia C., Manuel Garcia-Verdugo J. et al.* Mesenchymal Stem Cells Provide Better Results Than Hematopoietic Precursors for the Treatment of Myocardial Infarction // *J. Am. College of Cardiol.* 2010. V. 55. № 20. P. 2244–2253.

57. *Atherosclerosis and Heart Disease*; / Ed. A.M. Tonkin. Ph.: Informa Healthcare, 2003. 256 p.

58. *Avezum A., Makdisse M., Spencer F. et al.* Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // *Am. Heart J.* 2005. V. 149, № 1. P. 67–73.
59. *Baker M.* How to fix a broken heart? // *Nature.* 2009. V. 460. № 7251. P. 18–19.
60. *Budniatzky I., Gepstein L.* Concise review: reprogramming strategies for cardiovascular regenerative medicine: from induced pluripotent stem cells to direct reprogramming // *Stem. Cells Transl. Med.* 2014. V. 3. № 4. P. 448–457.
61. *Calloni R., Cordero E.A., Henriques J.A., Bonatto D.* Reviewing and updating the major molecular markers for stem cells // *Stem. Cells Dev.* 2013. V. 22. № 9. P. 1455–1476.
62. *Carmeliet P.* Angiogenesis in life, disease and medicine // *Nature.* 2005. V. 438. P. 932–936.
63. *Chin M.T., Murry C.E.* Is it possible to transform cardiac scar tissue into beating heart muscle in humans? // *Regen. Med.* 2012. V. 7. № 5. P. 623–625.
64. *Conway E.M., Collen D., Carmeliet P.* Molecular mechanisms of blood vessel growth // *Cardiovasc. Res.* 2001. V. 49. № 3. P. 507–521.
65. *Di Stefano B., Graf T.* Hi-TEC reprogramming for organ regeneration // *Nat. Cell Biol.* 2014. V. 16. № 9. P. 824–825.
66. *Downey J.M., Cohen M.V.* Why do we still not have cardioprotective drugs? // *Circ. J.* 2009. V. 73. № 7. P. 1171–1177.
67. *Dubois C., Liu X., Claus P. et al.* Differential Effects of Progenitor Cell Populations on Left Ventricular Remodeling and Myocardial Neovascularization After Myocardial Infarction // *J. Am. College of Cardiology.* 2010. V. 55. № 20. P. 2232–2243.
68. *Fernandes S., Naumova A.V., Zhu W.Z. et al.* Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes engraft but do not alter cardiac remodeling after chronic infarction in rats // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2010. V. 49. № 6. P. 941–949.
69. *Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al.* Task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2006. V. 27. № 11. P. 1341–1381.
70. *Freedman S.B., Isner J.M.* Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease // *Ann. Int. Med.* 2002. V. 136. P. 54–71.
71. *Fryer R.M., Auchampach J.A., Gross G.J.* Therapeutic receptor targets of ischemic preconditioning // *Cardiovasc. Res.* 2002. V. 55. № 3. P. 520–525.

72. *Gersh B.J., Simari R.D., Behfar A. et al.* Cardiac cell repair therapy: a clinical perspective // *Mayo Clin. Proc.* 2009. V. 84. № 10. P. 876–892.

73. *Hastings C.L., Roche E.T., Ruiz-Hernandez E. et al.* Drug and cell delivery for cardiac regeneration // *Adv Drug Deliv Rev.* 2015. V. 84. P. 85–106.

74. *Huss J.M., Kelly D.R.* Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance. // *Clin. Invest.* 2005. V. 115. № 3. P. 547–555.

75. *Hüttemanna M., Lee I., Grossman L.I. et al.* Chapter X. Phosphorylation of mammalian cytochrome c and cytochrome c oxidase in the regulation of cell destiny: respiration, apoptosis, and human disease // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012. V. 748. P. 237–264.

76. *Ikenishi A., Okayama H., Iwamoto N. et al.* Cell cycle regulation in mouse heart during embryonic and postnatal stages // *Dev. Growth Differ.* 2012. V. 54. № 8. P. 731–738.

77. *Jiang Z., Hu X., Yu H., Xu Y. et al.* Human endometrial stem cells confer enhanced myocardial salvage and regeneration by paracrine mechanisms // *J. Cell. Mol. Med.* 2013. V. 17. № 10. P. 1247–1260.

78. *Kanashiro-Takeuchi R.M., Schulman I.H., Hare J.M.* Pharmacologic and genetic strategies to enhance cell therapy for cardiac regeneration // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2011. V. 51. № 4. P. 619–625.

79. *Karantalis V., Balkan W., Schulman I.H. et al.* Cell-based therapy for prevention and reversal of myocardial remodeling // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2012. V. 303. № 3. H 256–270.

80. *Kawaguchi N., Hatta K., Nakanishi T.* 3D-culture system for heart regeneration and cardiac medicine // *Biomed. Res. Int.* 2013. V. 89. P. 59–67.

81. *Laflamme M.A., Chen K.Y., Naumova A.V. et al.* Cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells in pro-survival factors enhance function of infarcted rat hearts // *Nat. Biotechnol.* 2007. V. 25. № 9. P. 1015–1024.

82. *Laflamme M.A., Murry C.E.* Heart regeneration // *Nature.* 2011. V. 473(7347). P. 326–335.

83. *Larionov P.M., Sergeevichev D.S., Chernyavskii A.M., Novruzov R.B. et al.* Angiomas and ectopic ossification in the dog myocardium after intramyocardial implantation of autologous bone marrow mononuclears in experimental coronary disease // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2009. V. 147. № 5. P. 644–649.

84. *Lee I., Hüttemann M.* Energy crisis: the role of oxidative phosphorylation in acute inflammation and sepsis // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. V. 1842. № 9. P. 1579–1586.

85. *Li F., Wang X., Capasso J.M., Gerdes A.M.* Rapid transition of cardiac myocytes from hyperplasia to hypertrophy during postnatal development // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1996. V. 8. P. 1737–1746.

86. Liem D.A., Hekkert M.L., Manintveld O.C. et al. Myocardium tolerant to an adenosine-dependent ischemic preconditioning stimulus can still be protected by stimuli that employ alternative signaling pathways // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2005. V. 288. № 3. H. 1165–1172.
87. Lip G.Y.H., Davies R., Davis M.K. *ABC Heart Failure*. London: BMJ Publ., 2006. 72 p.
88. Mackie A.R., Losordo D.W. CD34-positive stem cells: in the treatment of heart and vascular disease in human beings // *Tex. Heart Inst. J.* 2011. V. 38. № 5. P. 474–485.
89. Matar A.A., Chong J.J. *Stem cell therapy for cardiac dysfunction* // Springerplus. 2014. V. 3. P. 440.
90. McFalls E.O., Kelly R.F., Hu Q. et al. The energetic state within hibernating myocardium is normal during dobutamine despite inhibition of ATP-dependent potassium channel opening with glibenclamide // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007. V. 293. № 5. H. 2945–2951.
91. Mercer S., Odelberg S.J., Simon H.-G. A Dynamic Spatiotemporal Extracellular Matrix Facilitates Epicardial-Mediated Vertebrate Heart Regeneration // *Dev. Biol.* 2013. V. 382. № 2. P. 457–469.
92. Milasinovic D., Mohl W. Contemporary perspective on endogenous myocardial regeneration // *World J. Stem. Cells.* 2015. V. 7. № 5. P. 793–805.
93. Min J.Y., Yang Y., Converso K.L. et al. Transplantation of embryonic stem cells improves cardiac function in postinfarcted rats // *J. Appl. Physiol.* 2002. V. 92. № 1. 288–296.
94. Murphy E., Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury // *Physiol. Rev.* 2008. V. 88. № 2. P. 581–609.
95. Nakagawa T. Strategies for developing novel therapeutics for sensorineural hearing loss // *Front Pharmacol.* 2014. V. 5. P. 206.
96. Naqvi N., Li M., Calvert J.W. et al. A proliferative burst during preadulthood establishes the final cardiomyocyte number // *Cell.* 2014. V. 157. № 4. P. 795–807.
97. Padin-Iruegas M.E., Misao Yu., Davis M.E. et al. Cardiac Progenitor Cells and Biotinylated IGF-1 Nanofibers Improve Endogenous and Exogenous Myocardial Regeneration after Infarction // *Circulation.* 2009. V. 120. № 10. P. 876–887.
98. Park T.S., Hu Y., Noh H.L., Drosatos K. et al. Ceramide is a cardiotoxin in lipotoxic cardiomyopathy // *J. Lipid. Res.* 2008. V. 49. № 10. P. 2101–2112.
99. Pawani H., Bhartiya D. Pluripotent stem cells for cardiac regeneration: overview of recent advances & emerging trends // *Indian J. Med. Res.* 2013. V.137. № 2. P. 270–282.

100. Pearl J.I., Lee A.S., Leveson-Gower D.B. et al. Short-term immunosuppression promotes engraftment of embryonic and induced pluripotent stem cells // *Cell Stem Cell*. 2011. V. 8. № 3. P. 309–317.

101. Salloum F., Yin C., Xi L., Kukreja R.C. Sildenafil induces delayed preconditioning through inducible nitric oxide synthase-dependent pathway in mouse heart // *Circ. Res.* 2003. V. 92. № 6. P. 595–597.

102. Schulman I.H., Hare J.M. Key developments in stem cell therapy in cardiology // *Regen. Med.* 2012. V. 7. Suppl. 6. P. 17–24.

103. Shurygin M.G., Shurygina I.A., Dremina N.N., Kanya O.V. Endogenous progenitors as the source of cell material for ischemic damage repair in experimental myocardial infarction under conditions of changed concentration of vascular endothelial growth factor // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015. V. 158. № 4. P. 528–531.

104. Shurygina I.A., Shurygin M.G., Ayushinova N.I. et al. Mechanisms of connective tissue formation and blocks of mitogen activated protein kinase // *Frontiers of Chemical Science and Engineering*. 2012. V. 6. № 2. P. 232–237.

105. Shurygina I.A., Shurygin M.G., Granina G.B., Zelenin N.V. Application of mitogen-activated protein kinase inhibitor SP 600125 for wound healing control // *J. Regenerative Medicine & Tissue Engineering*. 2013. V. 2. DOI: <http://dx.doi.org/10.7243/2050-1218-2-9>.

106. Sidney L.E., Branch M.J., Dunphy S.E., Dua H.S. et al. Concise review: evidence for CD34 as a common marker for diverse progenitors // *Stem Cells*. 2014. V. 32. № 6. P. 1380–1389.

107. Soler-Botija C., Bagó J.R., Lluçà-Valldeperas A. et al. Engineered 3D bioimplants using elastomeric scaffold, self-assembling peptide hydrogel, and adipose tissue-derived progenitor cells for cardiac regeneration // *Am. J. Transl. Res.* 2014. V. 6. № 3. P. 291–301.

108. Soonpaa M.H., Kim K.K., Pajak L. et al. Cardiomyocyte DNA synthesis and binucleation during murine development // *Am. J. Physiol.* 1996. V. 271. H2183–2189.

109. Sousa B.R., Parreira R.C., Fonseca E.A., Amaya M.J. et al. Human adult stem cells from diverse origins: an overview from multiparametric immunophenotyping to clinical applications // *Cytometry A*. 2014. V. 85. № 1. P. 43–77.

110. Tárnok A., Ulrich H., Bocsi J. Phenotypes of stem cells from diverse origin // *Cytometry A*. 2010. V. 77. № 1. P. 6–10.

111. Templin C., Lüscher T.F., Landmesser U. Cell-based cardiovascular repair and regeneration in acute myocardial infarction and chronic ischemic cardiomyopathy-current status and future developments // *Int. J. Dev. Biol.* 2011. V. 55. № 4-5. P. 407–417.

112. *Terzic A., Nelson T.J.* Regenerative Medicine: Advancing Health Care 2020 // *J. Am. College of Cardiol.* 2010. V. 55. Is. 20. P. 2254–2257.
113. *Thavandiran N., Dubois N., Mikryukov A. et al.* Design and formulation of functional pluripotent stem cell-derived cardiac microtissues // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2013. V. 110. № 49. E4698–4707.
114. *Tiyagura S.R., Pinney S.P.* Left ventricular remodeling after myocardial infarction: past, present, and future // *Mt. Sinai J. Med.* 2006. V. 73. № 6. P. 840–851.
115. *Vinten-Johansen J., Zhao Z.Q., Zatta A.J. et al.* Postconditioning – a new link in nature’s armor against myocardial ischemia-reperfusion injury // *Basic. Res. Cardiol.* 2005. V. 100. № 4. P. 295–310.
116. *Walsh S., Ponten A., Fleischmann B.K., Jovinge S.* Cardiomyocyte cell cycle control and growth estimation in vivo – an analysis based on cardiomyocyte nuclei // *Cardiovasc. Res.* 2010. V. 86. № 3. P. 365–373.
117. *Wende A.R., Symons J.D., Abel E.D.* Mechanisms of lipotoxicity in the cardiovascular system // *Curr. Hypertens. Rep.* 2012. V. 14. № 6. P. 517–531.
118. *Ye K.Y., Black L.D.* Strategies for tissue engineering cardiac constructs to affect functional repair following myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2011. V. 4. № 5. P. 575–591.
119. *Zaliunas R., Babarskiene M.R., Slapikas R. et al.* Informative value of clinical markers for the risk of cardiovascular death in postinfarction chronic heart failure // *Acta Cardiol.* 2005. V. 60. № 4. P. 395–401.
120. *Zang W.J., Sun L., Yu X.J.* Cardioprotection of ischemic postconditioning and pharmacological post-treatment with adenosine or acetylcholine // *Sheng. Li. Xue. Bao.* 2007. V. 59. № 5. P. 593–600.
121. *Zhao Z.Q., Corvera J.S., Halkos M.E. et al.* Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. V. 285. № 2. H. 579–588.

*Расширенная аннотация
монографии*

М.Г. Шурыгин, Н.Н. Дремина,
О.В. Каня, И.А. Шурыгина

**Постинфарктный кардиосклероз –
от патофизиологии
к регенеративной медицине**

Формат 60 x 84/16
Гарнитура Таймс
Усл. печ. л. 1,9. Усл. изд. л. 1,6
Тираж 20 экз.

Издатель – Российская академия наук

Подготовлено к печати
Управлением научно-издательской деятельности РАН

Отпечатано на оборудовании Управления делами РАН

Издано в авторской редакции

Издается в соответствии с распоряжением
президиума Российской академии наук
от 24 октября 2017 г. №10106-765,
распространяется бесплатно.