

# Клеточные механизмы гипертрофии миокарда при гипертрофической кардиомиопатии и эссенциальной артериальной гипертензии

*А.Я. Гудкова, Е.В. Шляхто*

ФГУ «ФЦСКиЭ» (Федеральный Центр Сердца, Крови и Эндокринологии) имени академика В.А. Алмазова.  
СПбГМУ (Санкт-Петербургский государственный медицинский университет) имени академика И.П. Павлова.

## Резюме

Представлены последние сведения литературы и результаты собственных исследований, посвященных механизмам гипертрофии миокарда при гипертрофической кардиомиопатии и эссенциальной артериальной гипертензии. Отражены современные позиции о роли белок-синтетической функции клеток миокарда в развитии его гипертрофии. Продемонстрированы сходство и различия ростового ответа кардиомиоцитов и клеток стромы при генетически обусловленной гипертрофии миокарда и гипертрофии, вторичной по отношению к повышенной нагрузке давлением.

**Ключевые слова:** обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, кардиомиоцит, полиплоидия, ядрышки.

## Cellular mechanisms of myocardial hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and essential hypertension

*A. Ya. Gudkova, E. V. Shlyakhto*

Almazov Federal heart, Blood and Endocrinology Center, St Petersburg  
St Petersburg Pavlov State Medical University, St Petersburg

## Resume

The world data and our own results are presented in the article considering aspects of myocardial hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and essential hypertension. The role of protein synthetic cardiomyocyte function in hypertrophy development is angled towards modern viewpoint. The articles shows similarity and difference between cardiomyocyte and stromal cell growth in genetic myocardial hypertrophy and in secondary hypertrophy in response to pressure overload.

**Key words:** hypertrophic obstructive cardiomyopathy, cardiomyocyte, polyploidy, nucleoli.

*Статья поступила в редакцию: 25.09.08. и принята к печати: 01.10.08.*

Естественной реакцией сердца на повышение артериального давления является его гипертрофия, которая приводит к увеличению массы органа. Клеточные механизмы этой компенсаторной реакции сердца человека на нагрузку давлением изучены недостаточно. Прижизненный анализ кардиомиоцитов (КМЦ) и стромы миокарда у человека по-прежнему малодоступен. Показано, что способность миокарда к гипертрофическому росту зависит от способности его клеток (миоцитов и немиоцитов) синтезировать белки. Особая роль в обеспечении белок-синтетической функции клеток, а также их пролиферации и дифференцировки принадлежит ядрышкам, в том числе ядрышкам КМЦ. Современное представление о роли рибосомного биогенеза в синтезе белка и гипертрофии КМЦ составлено на основании анализа ряда экспериментальных и клинических исследований и представлено на рис. 1. [1–3].

За последние годы определенный вклад в понимание проблемы ядрышковых функций был внесен благодаря изучению специальных ядрышковых белков, которые связываются с серебром как с моноклональным антителом (в международной классификации Ag-ЯОР – аргентофильные белки, связанные с ядрышкообразующими районами Ag-NORs, nucleolar organization regions). Нами было показано, что у больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ), не осложненной

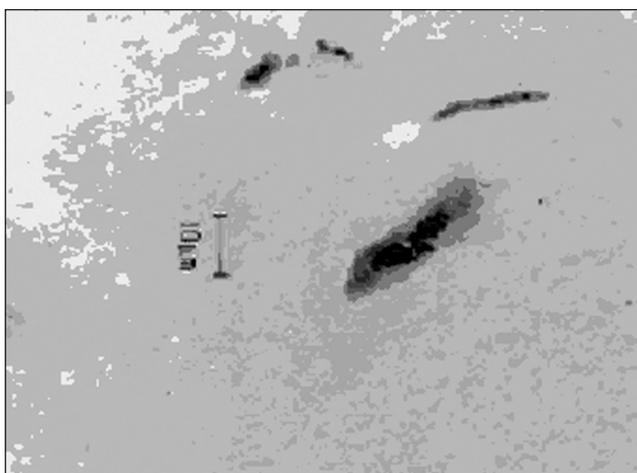
сердечной недостаточностью и выраженным коронарным атеросклерозом, увеличение массы сердца сопровождается нарастанием в КМЦ активности их ядрышковых организаторов [4–5]. Обнаружена положительная корреляция между активностью ядрышковых организаторов в КМЦ больных ЭАГ и величиной максимального диастолического давления ( $r = 0,8$ ;  $p < 0,028$ ), толщиной стенки левого желудочка ( $r = 0,8$ ;  $p < 0,028$ ), а также массой сердца ( $r = 0,8$ ;  $p < 0,03$ ). Эти данные находятся в полном соответствии с опубликованными ранее результатами биохимических, электронно-микроскопических и молекулярно-генетических исследований белок-синтезирующего аппарата КМЦ в эксперименте, указывающими на его напряжение в условиях артериальной гипертензии. Морфологические и цитологические характеристики миокарда больных ЭАГ принято сопоставлять с аналогичными данными взрослых пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) такого же пола и возраста. По нашим данным, активность ядрышковых организаторов ( $18,80 \pm 2,60$ ) и количество ядрышек ( $2,04 \pm 0,44$ ) в КМЦ больных с обструктивной ГКМП (ОГКМП) достоверно выше, чем у пациентов с ЭАГ ( $9,59 \pm 0,40$ ;  $p < 0,001$  и  $1,04 \pm 0,01$ ;  $p < 0,001$  соответственно) [6–9]. Таким образом, обнаружена повышенная активация ядрышковых организаторов КМЦ при генетически

Рисунок 1. Современное представление о роли рибосомного биогенеза в синтезе белка и гипертрофии кардиомиоцитов



Примечания: мРНК – митохондриальная рибонуклеиновая кислота; рРНК – рибосомальная рибонуклеиновая кислота; rRNA – рРНК.

Рисунок 2. В центре парное (?) ядро кардиомиоцита с активными ядрышками. Вверху ядра клеток стромы. Метод импрегнации ядрышек солями серебра. Микрофотографии а–б, ув. ок.  $\times 10$ , об.  $\times 100$



обусловленной гипертрофии миокарда у больных ОГ-КМП (рис.2).

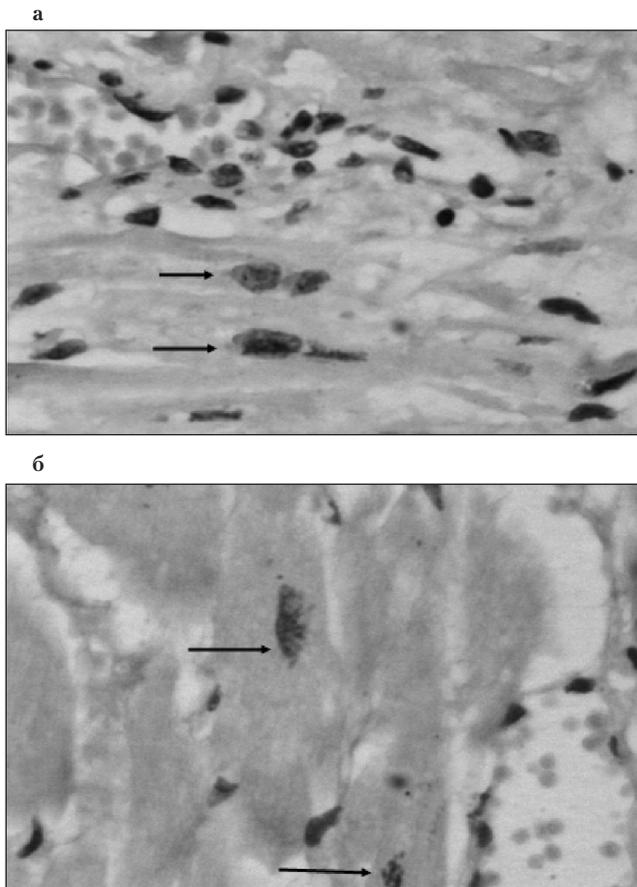
Важным компонентом ростового потенциала является способность некоторых миоцитов вступать в митотический цикл. Полиплоидизация миокарда – закономерное событие раннего постнатального онтогенеза. Первые данные о полиплоидных ядрах КМЦ появились в начале 70-х годов [10]. Полиплоидизация является вариантом пролиферации, при котором митотический цикл осуществляется не до конца. Синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в ядрах КМЦ в некоторых случаях может приводить к делению ядер. Полиплоидию КМЦ, являющуюся результатом незавершенного митоза, по мнению Бродского (1995), можно рассматривать как компенсаторный резерв гипертрофии миокарда.

По нашим данным, у больных ЭАГ среднее содержание ДНК в ядрах КМЦ из левого желудочка (ЛЖ) достоверно больше, чем аналогичный показатель в правом желудочке. Обнаружена положительная корреляционная связь между массой миокарда и средним содержанием ДНК в ядрах КМЦ ( $r = 0,8$ ;  $n = 15$ ;  $p < 0,01$ ) [7]. Биологический смысл полиплоидизации до конца не ясен, однако не вызывает сомнения, что конечной целью является наращивание мощности белоксинтезирующего аппарата.

Нами проанализирована плоидность ядер КМЦ из правой и левой половин межжелудочковой перегородки (МЖП) больных ЭАГ и пациентов с ОГКМП [11]. Максимальная плоидность ядра КМЦ взрослых пациентов с ОГКМП варьировала от 11,3 до 80,9 с. Средняя плоидность ядра КМЦ в группе взрослых с ОГКМП колебалась у разных пациентов от 3,5 до 17,7 с. Доля полиплоидных ядер КМЦ (содержание ДНК более 5 с) варьировала у взрослых пациентов от 9 до 96%. Среднее количество полиплоидных ядер КМЦ у взрослых с ОГКМП составило ( $64,8 \pm 3,4$ ;  $p < 0,001$ ). Доля полиплоидных ядер КМЦ у пациентов с ОГКМП была выше, чем у больных ЭАГ ( $41,2 \pm 6,8$ ;  $p < 0,005$ ), сопоставимых по полу и возрасту.

Средняя плоидность ядер КМЦ в левой половине МЖП у пациентов с ЭАГ варьировала от индивидуума к индивидууму в пределах от 4,5 до 9,2 с, составляя в среднем  $6,7 \pm 0,7$  с. Та же величина для правой половины МЖП больных ЭАГ варьировала от случая к случаю в меньших пределах (3,5–4,7 с, в среднем  $3,9 \pm 0,1$  с) и была ниже ( $p < 0,013$ ), чем средняя плоидность ядер КМЦ в левой половине МЖП больных ЭАГ. Средняя плоидность ядра КМЦ из правой ( $p_1 < 0,001$ ) и левой ( $p_2 < 0,01$ ) половин МЖП больных ЭАГ была ниже, чем аналогичный показатель КМЦ из правой половины МЖП больных ОГКМП. При этом значения средней плоидности ядер КМЦ правой и левой половин МЖП больных ОГКМП не отличались.

Рисунок 3 а, б. Иммуногистохимическое окрашивание PCNA-положительных ядер кардиомиоцитов больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией; а, б — ув.  $\times 100$

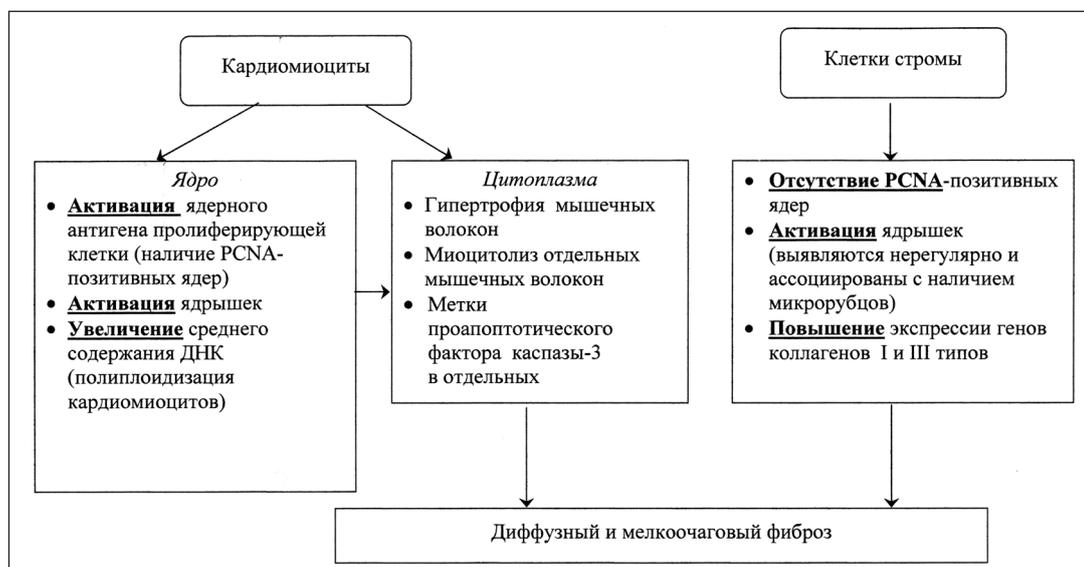


Важной особенностью КМЦ пациентов с ОГКМП разного возраста оказалось наличие в них «цепочек» ядер, состоящих из трех и более соприкасающихся ядер (деление ядер без деления цитоплазмы). Метка PCNA обнаружена не над всеми ядрами в «цепочке», что свиде-

тельствует об асинхронности протекания синтетических процессов и может служить объяснением возможности появления нечетного количества ядер в «цепочке» [11]. У пациентов с ОГКМП доля PCNA-положительных (PCNA, proliferative cell nuclear antigen — ядерный антиген пролиферирующей клетки) ядер КМЦ варьировала от 1 до 14% (рис. 3 а, б). Напротив, в миокарде пациентов с ЭАГ, не осложненной сердечной недостаточностью и выраженным коронарным атеросклерозом, встречались единичные PCNA-положительные ядра КМЦ.

Как и в других исследованиях [12–13], нами показано, что средняя ploидность и количество полиплоидных КМЦ при ОГКМП выше, чем при ЭАГ [7]. Повышение уровня ploидности и увеличение количества полиплоидных КМЦ при ЭАГ возникают в ответ на действие гемодинамических факторов, в то время как причины, лежащие в основе ускорения полиплоидизации КМЦ и активации PCNA в КМЦ при генетически обусловленной гипертрофии у больных ОГКМП, не известны. Полиплоидия вместе с увеличением «дозы» генов, может увеличить транскрипционную, а также метаболическую активность в полиплоидных клетках. Мультипликация генома может способствовать дифференцировке клеток как части программы развития. Также множественные генные копии могут быть «выгодными» и для преодоления повреждения ДНК, вызванного факторами среды и генетическими ошибками, и как защита против окислительного повреждения в органах, которые работают на пределе своих метаболических возможностей. Более того, полиплоидизация не требует реорганизации цитоскелета и может способствовать более быстрому росту КМЦ. Все это, по-видимому, важно для выживания КМЦ с генетически обусловленными дефектами структурных белков. Высокой ploидности ядер КМЦ больных ОГКМП, по сравнению с пациентами ЭАГ, соответствует высокий индекс метки PCNA в ядрах КМЦ. Таким образом, в медленно обновляющихся популяциях клеток, каковыми являются КМЦ человека, при разных

Рисунок 4 а. Сравнительная характеристика кардиомиоцитов, клеток стромы больных эссенциальной артериальной гипертензией



Примечания: ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; PCNA (proliferative cell nuclear antigen) — ядерный антиген пролиферирующей клетки.

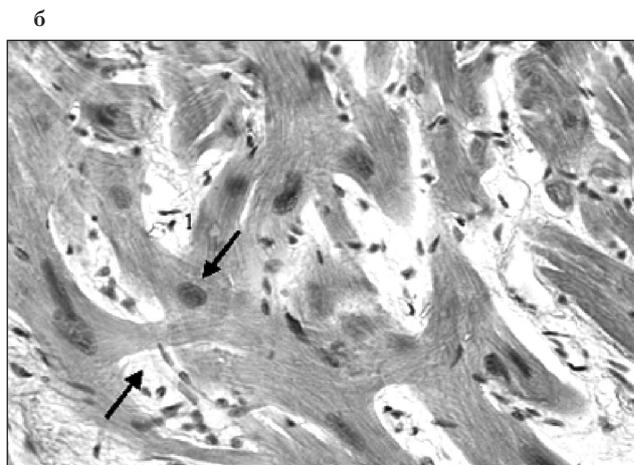
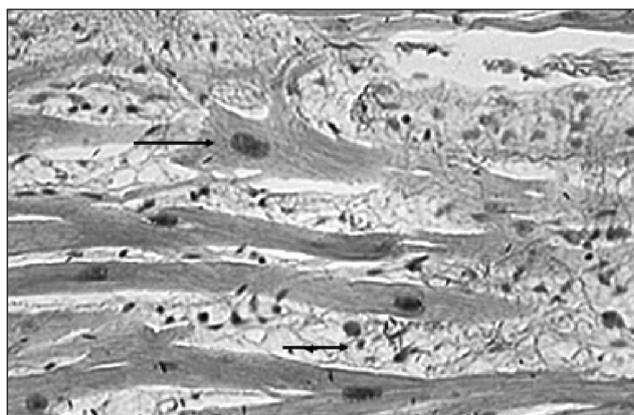
**Рисунок 4 б. Сравнительная характеристика кардиомиоцитов, клеток стромы пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией**



видах гипертрофии (генетически обусловленной и вторичной по отношению к повышению артериального давления) нами обнаружен различный ростовой ответ КМЦ. Ростовой ответ КМЦ из МЖП больных ОГКМП характеризуется повышенной активацией ядрышек и ядерного антигена пролиферирующей клетки, увеличением частоты таких клеточных событий как полиплоидия ядер или незавершенные митозы в популяции КМЦ (ускорение полиплоидизации). Сравнительная характеристика кардиомиоцитов, клеток стромы пациентов с ОГКМП и больных гипертонической болезнью (ГБ) представлена на рис. 4 а, б.

Необходимо отметить, что не все PCNA-позитивные ядра, наблюдаемые в исследуемом образце ткани, свидетельствуют об активности репликации ДНК. Метка PCNA может также присутствовать в ядрах клеток, в которых происходит репарация ДНК независимо от конечной эффективности этого процесса (устранение повреждения или несостоятельность репарации и гибель) [14]. По нашим данным [15], развитие декомпенсации гипертрофированного сердца у больных ЭАГ сопровождается снижением активности ядрышковых организаторов и увеличением проапоптотического фактора каспазы-3 в цитоплазме КМЦ, гибелью последних путем некроза и апоптоза, развитием диффузного и мелкоочагового фиброза. В терминальной стадии «гипертрофического» сердца на месте погибших КМЦ нередко обнаруживаются соединительнотканые рубцы. Распространенность фиброза является основным показателем жесткости миокарда у больных ЭАГ и прогрессирует по мере увеличения массы миокарда. Факторами, ответственными за развитие диастолической дисфункции у больных ЭАГ, являются выраженность гипертрофии миокарда и площадь межленточного фиброза [16]. Однако строгого параллелизма между развитием гипертрофии ЛЖ и фиброза нет. У больных ЭАГ показано наличие генетической предрасположенности не только к развитию гипертрофии, но и к развитию фиброза [17]. Схожие результаты были получены нами относительно развития гипертрофии и фиброза при ГКМП. При генетически

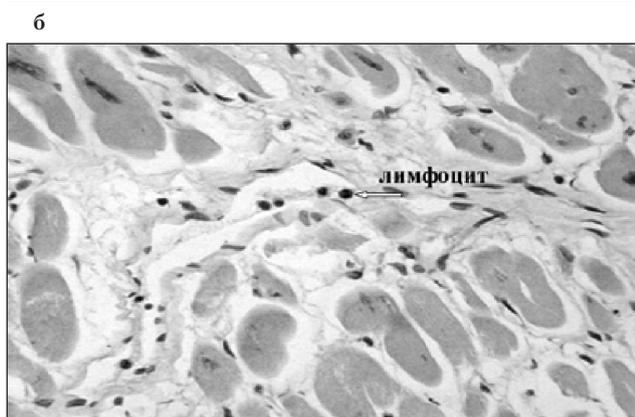
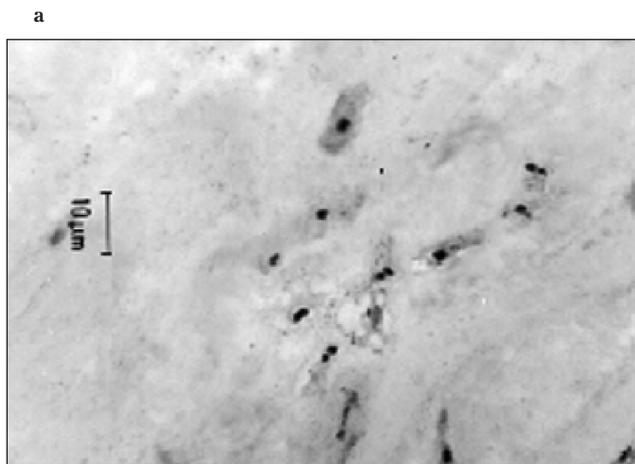
**Рисунок 5а, б. Примеры нарушения архитектоники миокарда, многообразии формы и размеров ядер кардиомиоцитов. а и б – ветвящиеся кардиомиоциты с множественными беспорядочно расположенными межмышечными мостиками (1), увеличение клеток стромы (2). Окраска гематоксилином и эозином; а, б – ув. ×40.**



обусловленной гипертрофии миокарда корреляции между массой миокарда и долей стромы в миокарде отсутствует [7].

Индекс метки проапоптотического фактора каспазы-3 в цитоплазме КМЦ ( $3,60 \pm 0,09$ ,  $p = 0,02$ ) взрослых с

Рисунок 6 а, б. Повышенная активация ядрышек клеток стромы больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.  
а — в центре ядра и ядрышки клеток стромы; вверху ядро кардиомиоцита с одиночным ядрышком; б — крупные ядра фибробластоподобных клеток продолговатой формы с активными ядрышками.  
Метод импрегнации ядрышек солями серебра.  
Микрофотографии а-е; ув. ок.  $\times 10$ , об.  $\times 100$ .

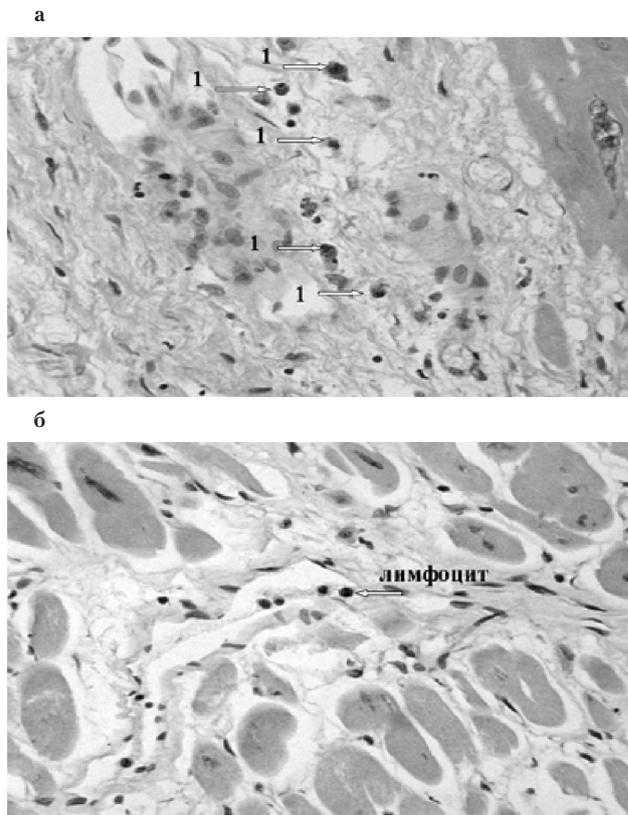


ОГКМП выше, чем аналогичный показатель больных ЭАГ ( $1,60 \pm 0,07$ ). Доля стромы в правой половине МЖП у детей с ОГКМП варьировала от 1,08 до 6,67% ( $3,62 \pm 0,30$ ) и была ниже ( $p < 0,005$ ), чем у взрослых пациентов, у которых этот показатель колебался от 2,12 до 10,60% ( $5,36 \pm 0,34$ ). Доля стромы в миокарде детей и взрослых с ОГКМП выше, чем у больных ЭАГ ( $1,96 \pm 0,17$ ) [7, 15].

Генетически обусловленная гипертрофия миокарда при ГКМП в отличие от гипертрофии при ЭАГ нередко сопровождается нарушением архитектоники миокарда и значительным увеличением стромы миокарда за счет различных форм фиброза (рис. 5 а, б). По нашим данным, течение ОГКМП в ряде случаев может осложниться развитием некоронарогенного инфаркта миокарда, площадь и глубина которого при ГКМП у взрослых варьирует от небольших очагов до обширных трансмуральных рубцов. Мы обнаружили высокую частоту аневризм верхушечной области среди пациентов со среднежелудочковой ОГКМП [7].

Важно отметить, что ростовой ответ клеток стромы миокарда больных ОГКМП также имеет существенные различия. Активация ядрышек (рис. 6 а, б) и метки PCNA обнаружены не только в оседлых, но и в свободных клетках стромы миокарда больных ОГКМП и

Рисунок 7 а, б. Иммуногистохимическое окрашивание PCNA-позитивных ядер оседлых свободных клеток стромы миокарда пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. а, б — ув.  $\times 40$ .



Примечания: PCNA (proliferative cell nuclear antigen) — ядерный антиген пролиферирующей клетки.

выявлялись повсеместно (и в стенках сосудов, и между мышечными волокнами) (рис. 7 а, б). Активация ядерного антигена пролиферирующей клетки в свободных клетках стромы, согласно традиционным представлениям, обусловлена вторичностью изменений стромы по отношению к гибели КМЦ. Однако заслуживает внимания тот факт, что доля стромы в миокарде взрослых с ОГКМП больше, чем у детей, а доля PCNA-позитивных клеток стромы в миокарде пациентов детского возраста сопоставима с аналогичным показателем у взрослых с ОГКМП. PCNA-позитивные ядра клеток стромы в миокарде больных ЭАГ с помощью иммуногистохимического метода не обнаружены. Активация ядрышек клеток стромы выявлялась нерегулярно, только в области микрорубцов. Данное обстоятельство не позволяет исключить генетическую обусловленность повышенной активации пролиферативной способности оседлых и свободных клеток стромы миокарда и, в определенной мере, независимость этого процесса от гемодинамической и структурной ситуации.

Подобное предположение не является неожиданным. В последние годы мнение о том, что патогенез ГКМП неотделим от структурных изменений стромы миокарда и не ограничивается структурными аномалиями белков саркомеров КМЦ высказано и другими исследователями [18–20]. Постоянный рост коллагенового матрикса и прогрессирование фиброза были отмечены при экспериментальной ГКМП у хомяков [21]. Первые доказательства в пользу первичных механизмов митогенной

функции фибробластов получены пока у пациентов с дилатационной кардиомиопатией с «причинными» мутациями гена ламина [22].

Фибробласты осуществляют биосинтез белков, ферментов, полисахаридов и других веществ, необходимых для формирования коллагеновых волокон и обеспечения построения опорного волокнистого каркаса сердца. Одним из факторов активации синтетической функции ядер клеток стромы является ишемия миокарда, которая в условиях генетически обусловленной патологии имеет многофакторный генез. Ранее нами была показана активация ядрышек фибробластов (ФБ) в условиях аноксии [23]. Нельзя исключить, что установленный факт активации ядрышек свободных и оседлых клеток стромы миокарда больных ОГКМП является не только вторичным, в ответ на гибель КМЦ, но и генетически обусловленным. Это само по себе является важным обстоятельством, так как в оседлых и свободных клетках стромы синтезируется множество цитокинов, ростовых и плеотропных факторов, вовлеченных в клеточную миграцию, пролиферацию и дифференцировку. По мнению Ф.З. Меерсона (1968), «активация генетического аппарата фибробластов и пролиферация этих клеток необходимы для того, чтобы они могли в полной мере осуществлять свои донорские функции по отношению к мышечным клеткам органа» [24].

Прогрессирование фиброза и повышенная экспрессия генов, кодирующих выработку основных типов коллагена (I и III), являются характерными чертами ГКМП [25–28]. Результаты анализа экспрессии генов коллагена I и III типов, металлопротеиназы-1 и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 в миокарде пациентов с ОГКМП и больных ЭАГ представлены на рис. 4 а, б.

Индекс экспрессии коллагена I типа в МЖП взрослых с ОГКМП варьировал в широких пределах от 0,53 до 1,31, составляя в среднем по группе ( $0,88 \pm 0,07$ ), и был достоверно выше, чем аналогичный показатель больных ЭАГ. У больных ЭАГ индекс экспрессии коллагена I типа варьировал от 0,36 до 0,89, составляя в среднем по группе ( $0,60 \pm 0,057$ ;  $p < 0,013$ ). Индекс экспрессии коллагена III типа в МЖП взрослых с ОГКМП варьировал в широких пределах от 0,00 до 0,39, составляя в среднем по группе ( $0,189 \pm 0,03$ ), и был также достоверно выше, чем аналогичный показатель больных ЭАГ. У пациентов с ЭАГ индекс экспрессии коллагена III типа варьировал от 0,00 до 0,14, составляя в среднем по группе ( $0,08 \pm 0,014$ ;  $p < 0,011$ ).

Индекс экспрессии матриксной металлопротеиназы-1 в МЖП взрослых с ОГКМП варьировал в широких пределах от 0,00 до 0,45, составляя в среднем по группе ( $0,26 \pm 0,036$ ), и был сопоставим с аналогичным показателем больных с ЭАГ, у которых индекс экспрессии матриксной металлопротеиназы-1 варьировал от 0,00 до 0,67, составляя в среднем по группе ( $0,22 \pm 0,067$ ).

Индекс экспрессии тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 в МЖП взрослых с ОГКМП варьировал в широких пределах от 0,00 до 1,21, составляя в среднем по группе ( $0,70 \pm 0,11$ ), и был достоверно выше, чем аналогичный показатель больных ЭАГ. У пациентов с ЭАГ индекс экспрессии тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 варьировал от 0,00 до 0,42, составляя в среднем по группе ( $0,28 \pm 0,055$ ;  $p < 0,011$ ).

Активация белок синтетической активности оседлых клеток стромы (эндотелиоциты, фибробласты) больных ОГКМП, по-видимому, связана с их пролиферацией, а также коллагенообразующей функцией, в том числе так называемой «коллагеновой репарацией» гибнущих КМЦ. По нашим данным, у детей с ОГКМП, по сравнению с взрослыми пациентами, обнаружена тенденция к снижению экспрессии гена коллагена I типа. Полученные данные согласуются с результатами, которые были выявлены ранее в экспериментальных и клинических исследованиях [29–31]. В работе Н. Okada (1993) обнаружено, что на ранней стадии наследственной ГКМП у хомячков коллагеновый матрикс характеризуется преобладанием коллагена III типа, а на более поздней стадии преобладает коллаген I типа. Необходимо также отметить, что в работе R. Lombardi и соавт. (2003) высказано предположение, что в миокарде больных ГКМП происходит «переключение» с синтеза коллагена I типа на III, которое приводит к качественному и количественному изменению метаболизма внеклеточного матрикса. Обнаруженная в нашей работе тенденция к снижению индекса экспрессии коллагена I типа у пациентов детского возраста не противоречит предположению, высказанному в работе R. Lombardi и соавт. (2003), и результатам, полученным в условиях животных моделей.

Важно подчеркнуть, что тенденция к снижению индекса экспрессии гена коллагена I типа обнаружена у детей с ОГКМП, у которых степень нарушения архитектоники миокарда достоверно выше. Согласно современным представлениям, основной функцией коллагена является обеспечение структурной целостности КМЦ, выравнивание миофибрилл внутри КМЦ.

Другой особенностью стромы миокарда пациентов детского возраста по сравнению со взрослыми пациентами является более выраженный дисбаланс в системе коллагенолиза за счет снижения активности матриксной металлопротеиназы-1 и повышения активности ингибитора матриксной металлопротеиназы-1.

У взрослых с ОГКМП обнаружена повышенная экспрессия коллагенов I и III типов по сравнению с больными ГБ. Отсутствие достоверных различий между индексом экспрессии гена матриксной металлопротеиназы-1 при достоверно высоких значениях индекса экспрессии гена тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 у взрослых пациентов с ОГКМП по сравнению с больными ГБ также свидетельствует о дисбалансе на уровне экспрессии генов факторов коллагенолиза. Данное обстоятельство является основанием для предположения о нарушении метаболизма внеклеточного матрикса при ОГКМП за счет снижения деградации основных структурных компонентов внеклеточного матрикса. Косвенные признаки снижения деградации внеклеточных белков обнаружены в ряде других работ. Так, например, Бокерия Л.А. с соавт. (1993) обнаружили наличие в интерстиции миокарда больных ГКМП преципитатов белка [32]. Схожие изменения в интерстиции миокарда описаны в работе С.И. Костина (1989) [33]. Т. Watanabe и соавт. (1998) выявили вокруг КМЦ гомогенные отложения коллагена [34]. В исследовании G. Lamke и соавт. (2003) в строме миокарда больных ОГКМП были обнаружены аморфные белковые агрегаты [35]. О преобладании синтеза

коллагенов над его деградацией у больных ГКМП сообщили также Y. Chiu и соавт. (1999), R. Lombardi и соавт. (2005) [36–37]. Аналогичные выводы сделаны в других работах на основании сопоставления уровня коллагена I типа в сыворотке крови и толщины МЖП по данным эхокардиографии (ЭХОКГ) у взрослых пациентов с ГКМП [19–20, 38]. В ряде случаев гомогенные белковые депозиты, определяемые во внеклеточном матриксе больных ОГКМП, характеризуются положительной реакцией при окрашивании Конго-красным. При просмотре гистологических препаратов в поляризованном свете характерное для амилоида изумруднозеленоватое свечение выявлено у всех больных ОГКМП старше 80 лет. Нельзя исключить, что существуют общие патогенетические механизмы развития старческого амилоидоза сердца и дебюта ГКМП в пожилом возрасте, а также случаев заболевания с возрастзависимой пенетрантностью.

### Заключение

Механизмы, лежащие в основе гипертрофии КМЦ МЖП пациентов с ОГКМП и больных ГБ, имеют сходство и существенные различия. Сходство определяется клеточной полиплоидией, а различия заключаются в более высокой активации ядрышек и увеличении количества PCNA-позитивных ядер КМЦ и клеток стромы, а также в увеличении содержания ДНК и количества ядер КМЦ высокой плоидности при генетически обусловленной гипертрофии, по сравнению с аналогичными показателями КМЦ и клеток стромы при гипертрофии у больных ЭАГ.

В основе прогрессирования фиброза в асимметрично утолщенной МЖП у взрослых пациентов с ОГКМП, в отличие от симметрично гипертрофированной МЖП у больных ЭАГ, лежит повышенная активация ядрышек и увеличение количества PCNA-позитивных ядер клеток стромы. Это само по себе является важным обстоятельством, так как в оседлых и свободных клетках стромы синтезируется множество цитокинов, ростовых и плеотропных факторов, вовлеченных в клеточную миграцию, пролиферацию и дифференцировку. Повышение экспрессии генов основных структурных компонентов внеклеточного матрикса (коллагена I и III типов) и нарушения в системе коллагенолиза, по-видимому, являются тесно связанными между собой параметрами, которые способствуют увеличению жесткости миокарда, нарушению его диастолической и систолической функций, развитию сердечной недостаточности у пациентов с ОГКМП разного возраста.

### Литература

1. Крокер Дж. Районы ядрышкового организатора и фибриллярные центры. Молекулярная клиническая диагностика: Методы. М;1999. 261–279.
2. Hannan R., Jenkins A., Jenkins A., Brandenburger Y. Cardiac hypertrophy: a matter of translation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003;30(8):517–527.
3. Derenzini M. The AgNORs. *Micron* 2000;31(2):117–120.
4. Н.Н. Мамаев, А.Я. Гудкова, Х.К. Аминова, О.В. Ковалева, В.А. Алмазов. Метод оценки белок-синтезирующей функции кардиомиоцитов человека. *Арх. анат. гистол. эмбриол.* 1989;9(5):69–72.
5. А.Я. Гудкова, Н.Н. Мамаев, Х.К. Аминова. Активность ядрышковых организаторов в кардиомиоцитах больных с

артериальной гипертензией различного генеза. *Арх. патол.* 1989;51(7):55–58.

6. А.Я. Гудкова, Е.В. Шляхто, Н.Н. Мамаев, М.Г. Рыбакова, Е.Н. Семернин, К.В. Корженевская, М.И. Зарайский, Х.К. Аминова. Повышенная экспрессия аргентофильных белков областей ядрышкового организатора в миокарде больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией и мутации в гене опухолевого супрессора p53. *Цитология.* 2003;45(11):1124–1133.

7. Гудкова А.Я. Клинико-морфологические сопоставления и механизмы гипертрофии миокарда при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. Дисс. на соиск. уч. ст. д. м. н. 2006.

8. A. Gudkova, E.V. Shlyakhto, N.N. Mamaev, E.N. Semernin, A.A. Kostareva, A.M. Fionik, Kh.K. Amineva, M.G. Rybakova. Argiophilic proteins expression in nucleolar organizer region of cardiomyocytes and fibroblast-like cells in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2003;98(3):200–2.

9. Гудкова А.Я., Мамаев Н.Н., Семернин Е.Н., Рыбакова М. Г., Костарева А.А., Шляхто Е.В. «Способ диагностики гипертрофической кардиомиопатии». Патент на изобретение № 2206893. Приоритет от 29.07.2002.

10. Бродский В.Я., Урываева И.В. Клеточная полиплоидия. Проллиферация и дифференцировка. М: Наука;1981.

11. E.V. Shlyakhto, L.A. Bokeria, M.G. Rybakova, \* E.N. Semernin, G.V. Selivanova, T.D. Vlasova, K.B. Borisov, V.N. Parfenov, and A.Ya. Gudkova Cellular Aspects of Pathogenesis of Hypertrophic Cardiomyopathy: Role of Cardiomyocyte Polyploidy and Activation of Nuclear Antigen of the Proliferating Cell in Myocardium. *Cell Tissue Biol* 2007;1(6):689–693.

12. Maturri L., Biondo B., Colombo B., Lavezzi A., Rossi L. Significance of the DNA synthesis in hypertrophic cardiomyopathies. *Basic Res Cardiol* 1997;92(2):85–89.

13. Maturri L., Milei J., Grana D., Lavezzi A. Characterization of myocardial hypertrophy by DNA content, PCNA expression and apoptotic index. *Int J Cardiol* 2002;82(1):33–39.

14. Koda M., Takemura G, Kanoh M. et al. Myocytes positive for in situ markers for DNA breaks in human hearts which are hypertrophic, but neither failed nor dilated: a manifestation of cardiac hypertrophy rather than failure. *J Pathol* 2003;199(2):229–236.

15. A.Y. Gudkova, M.G. Rybakova, E.N. Semernin, E.V. Shlyakhto. Content of proapoptotic factor caspase-3 in cardiomyocyte cytoplasm in children and adults with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and in patients with essential arterial hypertension. American Society of Hypertension 22<sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting and Exposition. *J Clin Hypertens* 2007;9(5)Suppl A:Abstract Number 470.

16. Rakusan K. Left ventricular hypertrophy: alterations in myocyte number, size, shape and structure. In: D. Sheridan. Left ventricular hypertrophy. London; 1998. p. 23–28.

17. Алмазов В.А., Шварц Е.И., Шляхто Е.В., Нефедова Ю.Б. Патогенез гипертонической болезни. Первые результаты молекулярно-генетических исследований: Обзор литературы и собственные данные. *Артер. гипертензия.* 2000;6(1):7–15.

18. Shirani J., Pick R., Roberts W., Maron B. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):36–44.

19. Lombardi R., Betocchi S., Cacace A., Losi M., Chiariello M. Myocardial collagen turnover in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108(12):1455–1460.

20. Lombardi R., Betocchi S., Esposito C. et al. Insulin-like growth factor-1 influences collagen turnover in hypertrophic cardiomyopathy. ESC Congress: Book abstract. Stockholm: 2005.

21. Nigro V., Okazaki Y., Belsito A. et al. Identification of the Syrian hamster cardiomyopathy gene. *Hum Mol Genet* 1997;6(4):601–607.

22. Van Berlo J., Broers J., Voncken W. et al. Loss of lamin increases pRb phosphorylation and enhances proliferation of fibro-

blasts: a novel explanation for the fibrotic effects of lamin mutations. Abstract Book. Keystone, Colorado; 2003.

23. Mamaev N., Kovalyeva O., Gudkova A., Amineva Kh. et al. AgNORs in cardiomyocytes from surgical patients with coronary heart disease. *Mol Pathol* 1998;51(4):102–104.

24. Меерсон Ф.З. Гиперфункция. Гипертрофия. Недостаточность сердца. М: Медицина; 1968.

25. Бокерия Л.А., Гудкова А.Я., Созин С.Е., Семернин Е.Н., Борисов К.В., Чухловин А.Б., Тоголян А.А., Шляхто Е.В. Экспрессия генов матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1), тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМР-1), коллагена I и III типов в миокарде больных идиопатической гипертрофической кардиомиопатией. *Бюлл. НИИ ССХ имени А. Н. Бакулева РАМН*. 2005;6(4):35–42.

26. Е.В.Шляхто, А.Я. Гудкова, А.А. Костарева, Е. Н. Семернин. Первичные кардиомиопатии, современное представление. *Тер. арх.* 2005;77(12):77–83.

27. Бокерия Л.А., Шляхто Е.В., Семернин Е.Н., Борисов К.В., Гудкова А.Я. Гипертрофическая кардиомиопатия: клинико-генетические и морфо-функциональные параллели. *Клин. физиол. кровообр.* 2006;4:33–37.

28. Рыбакова М.Г., Гудкова А.Я. Апоптоз и заболевания сердца. *Цитология*. 2004;46(5):389–394.

29. Nogami K., Kusachi S., Niiya K., Moritani H., Tsuji T. Changes in extracellular matrix components in cardiomyopathic Syrian hamster, BIO 14.6. *Jpn Circ J* 1995;59(9):631–640.

30. Okada H. An investigation of the collagen in cardiomyopathic hamsters. *Hokkaido Igaku Zasshi*. 1993;68(6):894–905.

31. Dixon I., Ju H., Reid N. et al. Cardiac collagen remodeling in the cardiomyopathic Syrian hamster and the effect of losartan. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29(7):1837–1850.

32. Бокерия Л.А., Бескровнова Н.Н., Цыпленкова В.Г. Возможная роль апоптоза в возникновении аритмии у больных с пароксизмальными тахикардиями. *Кардиология*. 1995;10:52–56.

33. Костин С.И. Морфологические и морфометрические особенности гипертрофической кардиомиопатии. *Арх. Патологии*. 1989;51(1):47–52.

34. Watanabe T., Kusachi S., Yamanishi A. et al. Localization of type IV collagen alpha chain in the myocardium of dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Heart J* 1998;39(6):753–762.

35. Lamke G., Allen R., Edwards W., Tazelaar H., Danielson G. Surgical pathology of subaortic septal myectomy associated with hypertrophic cardiomyopathy. A study of 204 cases (1996–2000). *Cardiovasc Pathol* 2003;12(3):149–158.

36. Chiu Y., Liu S., Liu M. et al. Characterization and quantitation of extracellular collagen matrix in myocardium of pigs with spontaneously occurring hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 1999;8(3):169–175.

37. Fassbach M., Schwartzkopff B. Elevated serum markers for collagen synthesis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and diastolic dysfunction. *Z Kardiol* 2005;94(5):328–35.