УДК 616.127-008.091

Л.М. Непомнящих, В.Д. Розенберг

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ «АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО СЕРДЦА» (ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

ГУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН

На основании комплексного патоморфологического анализа секционного и экспериментального материала представлен морфогенез атеросклеротического сердца. Особое внимание уделено вариантам и структурным механизмам ремоделирования сердца и коронарных сосудов в условиях атеросклеротического процесса. Показано, что под действием атерогенных факторов в кардиомиоцитах возникают нарушения процессов внутриклеточной регенерации, обусловливающие прогрессирующую атрофию и преимущественно апоптотическую гибель мышечных клеток сердца, которые являются структурными маркерами регенераторно-пластической недостаточности атеросклеротического сердца. Развивающиеся в сердце компенсаторно-приспособительные процессы — гипертрофия кардиомиоцитов и коллатеральное кровообращение — в течение определенного времени компенсируют функциональную недостаточность органа. Преимущественное ремоделирование атеросклеротического сердца и коронарных артерий по дилатационному варианту определяет неблагоприятный прогноз сердечной недостаточности.

Ключевые слова: атеросклероз, сердце, регенераторно-пластическая недостаточность, кардиовентрикулография, коронарография, морфометрия, электронная микроскопия.

Атеросклероз является одним из наиболее распространенных заболеваний человека и сопровождается развитием таких осложнений, как ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда [1, 17, 19]. В литературе утвердилась точка зрения, что ведущим событием в патогенезе сердечной недостаточности при атеросклерозе являются циркуляторные нарушения, обусловленные стенозом коронарных артерий. Полученные нами данные коренным образом изменяют представления о патоморфогенезе сердечной недостаточности при атеросклеротическом процессе [2, 3].

Атеросклеротическое сердце — хроническая дисфункция, возникающая вследствие относительного или абсолютного уменьшения снабжения миокарда артериальной кровью. Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (1995) 10-го пересмотра, атеросклеротическое сердце является одной из форм хронической ишемической болезни сердца. Атеросклеротическое сердце — заболевание, выделяющееся из общей группы коронарогенной патологии: значительной частотой, сложностью патогенеза, полиморфизмом клинико-патоморфологических проявлений, тяжестью осложнений, большим разнообразием методов лечения.

Статистическая трактовка атеросклеротического сердца соответствует трактовке нозологий, включенных в группу хронической ишемической болезни сердца (обозначенных как хронические или продолжительностью более 8 нед). Атеросклеротическое сердце как клинико-патоморфологический вариант хронической ишемической болезни сердца равноценно широко используемому в клинической практике понятию «атеросклеротический кардиосклероз». Равноценность этих понятий определяется общностью этиологии и патогенеза заболевания, его проявлениями и общепризнанной статистической обработкой.

Анализ основных проявлений нарушений гемодинамики атеросклеротического сердца, а также существо этих нарушений убедительно свидетельствуют о нозологической общности таких понятий, как атеросклеротическое сердце (атеросклеротическая болезнь сердца), атеросклеротический кардиосклероз [20], ишемическое сердце [18], ишемическая кардиомиопатия [21] или хроническая ишемическая кардиомиопатия [16]. Характер патоморфологических изменений миокарда и коронарной системы атеросклеротического сердца, факторы пато- и танатогенеза, а также причины и механизмы смерти больных подтверждают подобную нозологическую общность.

Материал и методы

Клинические наблюдения и методы патоморфологического исследования. Нами проведено комплексное патологоанатомическое исследование атеросклеротического сердца с анализом частоты поражения основных коронарных артерий, причин смерти, выделением основных вариантов ремоделирования сердца и компенсаторно-приспособительных изменений коронарного русла.

Материалом для исследования послужили две группы умерших с атеросклеротическим сердцем. 1-я группа — 600 наблюдений, подвергнутых детальному ретроспективному анализу, в основу которого положено изучение историй болезни умерших с результатами параклинических методов исследования и протоколов вскрытий с архивными гистопрепаратами: мужчин — 440, женщин — 160. Средний возраст — 68,2±0,8 лет при средней продолжительности заболевания — 12,2±0,4 лет. 2-я группа — 400 наблюдений, подвергнутых комплексному патоморфологическому анализу, включавшему современный набор методов исследования: мужчин — 260, женщин — 140. Средний возраст — 72,4±0,8 лет при средней продолжительности заболевания — 16,6±0,2 лет. Наряду с этим проводили клинико-патоморфологические сопоставления и параллели патоморфологических данных с результатами прижизненных функциональных (преимущественно эхокардиографических) исследований.

Контрольную группу составили 100 лиц сопоставимого среднего возраста, погибших от случайных причин, с отсутствием при патоморфологическом исследовании атеросклеротических изменений и аневризм в коронарных артериях.

Методы исследования атеросклеротического сердца: посмертная контрастная кардиовентрикулография; рентгенологические показатели; раздельное взвешивание сердца, объемно-весовая и планиметрическая кардиометрия; посмертная контрастная коронарография; биопсия миокарда; гистологические, гистохимические, морфометрический, электронно- и поляризационно-микроскопический анализ миокарда [10, 11].

Материал и методы экспериментальных исследований. Для выяснения последовательности и выраженности морфофункциональных изменений кардиомиоцитов в зависимости от характера и интенсивности атеросклеротического повреждения коронарных артерий проведено комплексное морфофункциональное исследование аорты и сердца кроликов и крыс при воздействии разных атерогенных факторов.

Для решения поставленных задач мы обратились к классической модели атеросклероза, предложенной Н.Н. Аничковым в нашей модификации. При кормлении кроликов одним холестерином не удается добиться изменений в миокарде, близких к изменениям, встречающимся у человека [14]. Поэтому оправдана разработка новых экспериментальных моделей атеросклероза, при которых развитие атеросклеротических изменений было бы связано не только с экзогенными липидами (введение холестерина), но и с эндогенными. Нами разработана такая модель экспериментального атеросклероза у кроликов. В основе ее лежит периодическое голодание в сочетании с введением животным холестерина [3].

Голодание как сильный раздражитель приводит к нарушению обмена в результате недостатка пищевых веществ. Мобилизация липидов из депо, нарушение липидного и углеводного обмена приводит к развитию эндогенной гиперхолестеринемии и липидозу аорты. Дополнительное введение экзогенного холестерина усиливает нарушения пластического обмена.

Для моделирования атеросклероза сочетанием эндогенной и экзогенной гиперхолестеринемии опыты поставлены на 74 беспородных кроликах с исходной массой 2,5-4 кг. Исследование проводили в динамике от 10 до 120 сут. (от 1 до 4 10-суточных циклов полного голодания, обычного рациона и кормления холестерином).

Кроме этого, нами были использованы следующие модели атеросклеротического процесса: эндогенная гиперхолестеринемия у кроликов; кормление кроликов экзогенным холестерином; эндогенная гиперхолестеринемия у крыс; создание гиперхолестеринемии у крыс с помощью атерогенного рациона и метилтиоурацила; создание гиперхолестеринемии у крыс с помощью атерогенного рациона и витамина D_2 [4].

Методы исследования включали гистологические и гистохимические окраски, электронную микроскопию, морфометрию в сочетании с биохимическим исследованием сыворотки крови.

Результаты и их обсуждение

Патологоанатомическое исследование. При макроскопическом изучении выявлено увеличение размеров и массы атеросклеротических сердец *(Рис. 1, а)*, которые имели удлиненную форму и своеобразно «нависающие» предсердия. Макроскопически в миокарде определялись усиление рисунка стромы и множественные мелкие рубцовые образования, чаще обнаруживаемые в субэпикардиальных отделах левого желудочка и межжелудочковой перегородке.

Анализ частоты поражения трех основных коронарных артерий с помощью посмертной коронарографии выявил наиболее частое поражение передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, на втором месте по частоте была

правая коронарная артерия, реже обструктивным атеросклеротическим процессом поражалась огибающая ветвь левой коронарной артерии [12, 13].

Обструктивные атеросклеротические поражения преимущественно регистрировались в проксимальных сегментах коронарных артерий — в I и II сегментах (I сегмент — 74,5%, II сегмент — 60,3%, III сегмент — 36,9%, IV сегмент — 24,6%). Основным типом поражения были стенозы (в I сегменте в 46,6%, во II — в 39,0%, в III — в 23,8%, в IV сегменте — в 15,0%), на втором месте оказались окклюзии основных коронарных артерий (соответственно 20,5; 16,2; 10,7; 8,4%), на третьем — тромбоз коронарных артерий (соответственно 7,4; 5,1; 2,4; 1,2%). При этом частота тромбоза во всех сегментах передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии была в 2 раза больше, чем в правой коронарной артерии.

Особое место среди осложненных атеросклеротических поражений коронарных артерий атеросклеротического сердца занимал кальциноз *(Рис. 1, б)*. Детальное изучение частоты кальциноза в трех основных коронарных артериях у умерших с атеросклеротическим сердцем показало убывание частоты поражения в дистальном направлении (I сегмент — 14,8%, II сегмент — 10,3%, III сегмент — 7,1%, IV сегмент — 5,1%). Проксимальные сегменты наиболее часто вовлекались в этот процесс и были местами типичной локализации очагов кальциноза в атеросклеротическом сердце. Явления кальциноза были наиболее выраженными в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, второе место по частоте кальциноза занимала огибающая ветвь левой коронарной артерии, третье — правая коронарная артерия.

Приведенные данные патоморфологического анализа атеросклеротических поражений основных коронарных артерий у умерших с атеросклеротическим сердцем свидетельствуют о том, что дистальные сегменты этих артерий в значительном числе случаев (более чем в 50%) мало изменены. К аналогичным выводам приходит ряд авторов в результате изучения состояния дистального русла коронарных артерий при хронической ишемической болезни сердца, путем клинико-патоморфологических параллелей [8, 9, 22].

Детальное кардиовентрикулографическое изучение полостей атеросклеротического сердца позволило выявить два основных варианта его ремоделирования: дилатационный и гипертрофический. Следует отметить, что оба эти варианта ремоделирования характеризуются гипертрофией сердца. Масса атеросклеротического сердца в среднем была увеличена в 1,9 раза (588,0±16,6 г по сравнению с 312,0±12,4 г в контрольной группе), при этом масса левого желудочка возрастала в 1,7 раза (240,2±4,2 г, в контроле — 138,0±6,0 г), а масса правого желудочка — в 2,3 раза (182,4±8,2 г и в контроле — 78,8±2,4 г). При объемно-весовой кардиометрии у умерших с атеросклеротическим сердцем обнаружено увеличение объема левого желудочка в 9,2 раза (до 186,2±2,6 мл, в контрольной группе — 20,2±2,6 мл). Объем правого желудочка сердца в 8,9 раз превышал данные контроля (соответственно 110,6±4,2 и 12,4±2,4 мл). Эти показатели существенно отличаются от показателей, полученных при изучении некоронарогенной патологии [7] и являются патогномоничными для атеросклеротического сердца.

Дилатационный вариант доминировал — 280 случаев (70%) и характеризовался увеличением полостей и объемов желудочков атеросклеротического сердца *(Рис. 1, в)*. Кардиовентрикулографически определялись расширенные полости желудочков с увеличенными объемами и межжелудочковой перегородкой, которая имела срединное расположение. При данном варианте ремоделирования атеросклеротического сердца в значительном числе случаев обнаруживались относительно «удлиненные» сердца. Кардиовентрикулографически определялось смещение межжелудочковой перегородки в сторону правого желудочка, приобретавшего треугольную форму; левый желудочек имел характерную удлиненную конфигурацию с увеличенным объемом.

С помощью посмертной контрастной полипозиционной коронарографии при дилатационном варианте атеросклеротического сердца выявлены обструктивные атеросклеротические поражения в проксимальных сегментах основных коронарных артерий, а также характерные дилатационные изменения диффузного характера в сосудах левого венечного бассейна *(Рис. 1, г)*. При этом дилатированные дистальные сегменты основных коронарных артерий и их ветвлений формировали своеобразные кольцевые анастомозно-коллатеральные соединения.

Гипертрофический вариант ремоделирования желудочков атеросклеротического сердца выявлен в 120 случаях (30%) и характеризовался сравнительно сложной геометрической конструкцией желудочков и межжелудочковой перегородки *(Рис. 1, д)*. По мере усложнения конструкции полостей желудочков их объемы соответственно уменьшались. Наиболее часто встречались атеросклеротические сердца с гипертрофированными стенками желудочков и относительно срединным положением извитой межжелудочковой перегородки, толщина которой была в 2 раза меньше толщины стенок левого и правого желудочков.

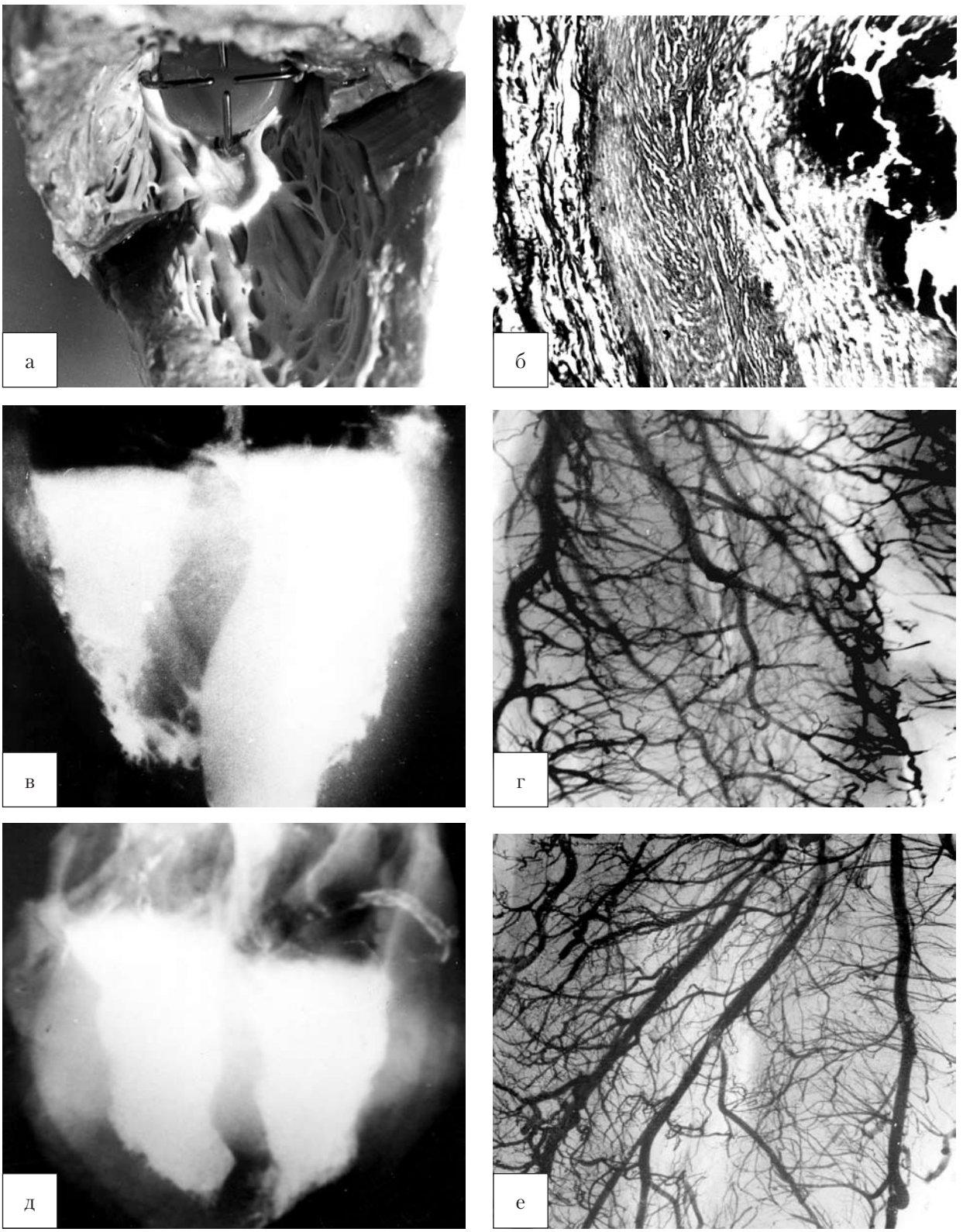

Рис. 1. **Атеросклеротическое сердце в клинике**
а — миокард левого желудочка у больного Г., 60 лет (2 года после операции аортокоронарного шунтирования); б — кальциноз огибающей ветви левой коронарной артерии, известковые массы в просвете сосуда. Окраска по Коссу. Ув. 100; в — кардиовентрикулограмма дилатационного варианта: резко выраженное удлинение конфигурации увеличенного в объеме левого д — кардиовентрикулограмма гипертрофического варианта: резкое изменение геометрической конструкции желудочков; е — коронарограмма сердца при гипертрофическом варианте: прерывисто-протяженная обструкция нисходящей ветви левой коронарной артерии на фоне гиперваскуляризации миокарда

При посмертной контрастной полипозиционной коронарографии при гипертрофическом варианте атеросклеротического сердца выявлены постоянно присутствующие обструктивные атеросклеротические поражения в различных сегментах основных коронарных артерий *(Рис. 1, е)*. Как правило, это была прерывисто-протяженная коронарная обструкция, сочетанная с компенсаторной коллатеральной сетью мелкососудистого характера в стенках левого желудочка сердца.

Гистологическое исследование выявило выраженные дистрофические изменения кардиомиоцитов, которые наблюдались при всех вариантах развития и достаточно часто определялись на фоне выраженного отека и венозного стаза. Дистрофические изменения были обусловлены различными процессами: в одних клетках преобладали контрактурные повреждения, при прогрессировании которых развивался коагуляционный некроз; в других — отмечался очаговый миоцитолизис, при прогрессировании переходящий в колликвационный некроз, регистрировался также первичный глыбчатый распад миофибрилл — необратимое повреждение кардиомиоцитов [5].

При гистологическом исследовании всегда обнаруживались более выраженные склеротические изменения, чем при макроскопическом анализе. Наблюдался диффузный сетчатый кардиосклероз, наряду с этим обнаруживались множественные мелкие фокусы кардиосклероза. В части наблюдений с длительным течением заболевания диффузный миофиброз был выражен столь значительно, что миокард атеросклеротического сердца имел своеобразную плотность («резинового» характера) и белесоватость.

Патогенез мелкоочагового кардиосклероза весьма полиморфен и достаточно сложен. В его развитии существенную роль играют нарушения васкуляризации миокарда и расстройства иннервации, метаболические изменения, иммуноагрессивные факторы и гиперфункция повышенно нагруженных отделов миокарда. Однако в атеросклеротическом сердце основную патогенетическую значимость приобретают макро-микрогемоциркуляторные нарушения, обусловленные выраженным атеросклеротическим процессом. Развитию мелкоочагового кардиосклероза способствуют значительные изменения аргирофильного каркаса, а процесс коллагенизации аргирофильных волокон, как правило, предшествует диффузному миофиброзу.

Проведенный клинико-патоморфологический анализ непосредственных причин смерти умерших с атеросклеротическим сердцем показал, что наиболее часто больные умирали от хронической сердечной недостаточности (31,5%), причем мужчины умирали по этой причине в 1,9 раза чаще, чем женщины. Хроническая коронарная недостаточность занимала второе место (22,5%), затем шли острая коронарная недостаточность (15,5%), аритмический и кардиогенный коллапс (по 9,5%), тромбозы и тромбоэмболии (6,5%), фибрилляция желудочков (5,5%).

Ключевая роль выраженных дистрофических изменений кардиомиоцитов с их последующим некрозом или апоптозом в развитии диффузного кардиосклероза атеросклеротического сердца и последующей хронической сердечной недостаточности обусловила необходимость детального морфологического изучения характера дистрофических поражений кардиомиоцитов и их исходов, а также сопоставления этих изменений с изменениями в мелких и крупных сосудах в экспериментальных исследованиях.

Экспериментальные исследования. Во всех экспериментальных моделях воспроизводился спектр атерогенных изменений аорты и коронарных артерий — липоидоз, формирование атеросклеротических бляшек, иногда с полной обтурацией просвета пенистыми клетками, отмечались деструктивно-пролиферативные и некротические изменения в аорте и коронарных артериях *(Рис. 2, а, б, в)*.

В то же время моделирование атеросклеротического процесса у кроликов путем экзогенной и сочетанной эндо- и экзогенной гиперхолестеринемии показало, что поражение микроциркуляторного русла и кардиомиоцитов происходит раньше, чем формируются атеросклеротические бляшки в коронарных артериях. Следует отметить, что кролики как биологический вид являются самой лучшей моделью для воспроизведения атеросклеротических повреждений и нарушений липопротеинового обмена, поэтому в настоящее время развиваются подходы по созданию трансгенных линий кроликов, которым переносятся те или иные гены человека, ответственные за метаболизм липидов [15].

Повреждения кардиомиоцитов были обусловлены преимущественно нарушениями белковосинтетических процессов в них, что приводило к угнетению регенераторных реакций и появлению «светлых», литически измененных кардиомиоцитов *(Рис. 2, г)*.

В миокарде экспериментальных животных происходило усиление фенотипического полиморфизма кардиомиоцитов — регистрировались не только атрофированные в результате пластического дефицита кардиомиоциты, но и гипертрофированные — как проявление компенсаторно-приспособительных процессов в сердце. В динамике экспериментов отмечалось усиление

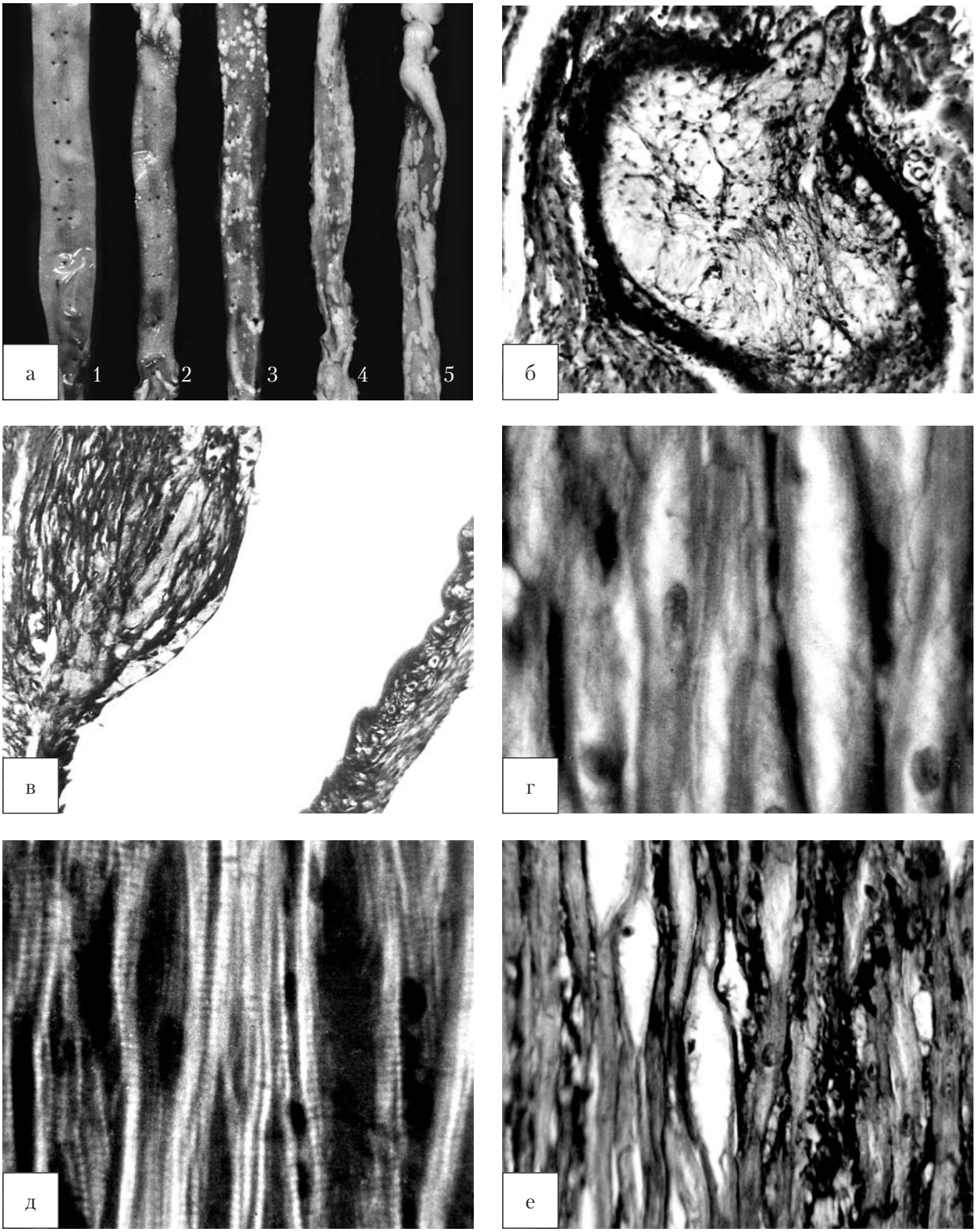

Рис. 2. **Моделирование атеросклеротического сердца**

а — аорта кроликов при сочетании эндогенной и экзогенной гиперхолестеринемии: 1 — аорта интактная, 2 — фиброзные атеросклеротические бляшки, 3 — множественные распространенные фиброзные бляшки, 4, 5 — фиброзные бляшки, образующие сплошные бугристые утолщения под интимой аорты; б — полная обтурация просвета артерии пенистыми клетками и коллагеновыми волокнами. Окраска по ван Гизону. Ув. 300; в — формирование атеросклеротической бляшки в коронарной артерии. Коллоидное железо — PAS-реакция — гематоксилин. Ув. 400; г — «светлые» кардиомиоциты. Окраска PAS-гематоксилином. Ув. 1000; д — преимущественное расположение миофибрилл в «светлых» кардиомиоцитах в подсарколеммальной зоне. Съемка в поляризованном свете. Ув. 800; е — скопление кислых гликозаминогликанов в межклеточных пространствах. Коллоидное железо — PAS-реакция — гематоксилин. Ув. 350.

дистрофических изменений и гибели кардиомиоцитов, что обусловливало развитие диффузного и мелкоочагового кардиосклероза.

Электронно-микроскопическое исследование так называемых «светлых» кардиомиоцитов показало, что для их ультраструктуры характерны истончение миофибриллярных пучков и уменьшение их количества преимущественно в околоядерной зоне при сохранении остальных органелл, а также нарастание процессов аутофагии с последующей инволюцией цитоплазмы *(Рис. 2, д)*. Подобные изменения являются характерными для регенераторно-пластической недостаточности миокарда [6].

Исследование миокарда на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях организации в динамике атеросклеротического процесса показало, что наряду со значительными патологическими изменениями в кардиомиоцитах развивались компенсаторные реакции. В ранние сроки это проявлялось в регенерации миофибриллярного аппарата, усиленной продукции рибосом и сборке новых протофибрилл. Возобновление процессов внутриклеточной регенерации способствовало не только восстановлению их нормальной ультраструктуры, но и обеспечивало гипертрофический рост. Длительная гиперхолестеринемия постепенно приводила к истощению синтеза и воспроизводства миофибрилл и деструктивным изменениям митохондрий, атрофии и апоптозу кардиомиоцитов. Поэтому на поздних этапах компенсация функций утраченных кардиомиоцитов происходила за счет гипертрофии сохранившихся мышечных клеток сердца.

Изменения капилляро-соединительнотканных структур в динамике эксперимента свидетельствовали о прогрессирующем нарушении трофической функции микроциркуляторного русла. Результатом такого нарушения было уплощение эндотелия, резкое снижение его пиноцитозной активности, образование многочисленных цитоплазматических выростов, уплотнение и утолщение базального слоя.

Эти изменения сопровождались накоплением гликозаминогликанов в межклеточном и перикапиллярном пространствах *(Рис. 2, е)*, формированием в них коллагеновых волокон. Длительная гиперхолестеринемия приводила к нарушению равновесия десмолитических и десмопластических процессов в миокарде (с преобладанием последних), что способствовало развитию диффузного мелкоочагового кардиосклероза и хронической сердечной недостаточности.

Установленные нами закономерности поражения кардиомиоцитов и капилляров при моделировании атеросклеротического процесса зарегистрированы в виде открытия «Закономерность ультраструктурной реорганизации аорты, коронарных артерий и мышечных клеток сердца при атеросклерозе» [2] при следующей формуле: «Экспериментально установлена неизвестная ранее закономерность ультраструктурной реорганизации аорты, коронарных артерий и мышечных клеток сердца при атеросклерозе, заключающаяся в том, что наряду с развитием в аорте атеросклеротического процесса в мышце сердца происходят гиперпластические изменения эндотелия капилляров, усиление продукции гликозаминогликанов фибробластами, прогрессирующее развитие коллагеновой стромы, усиление гетерогенности сократительного миокарда и глубокое нарушение структуры и функции кардиомиоцитов (появление атрофирующихся мышечных клеток с уменьшением числа миофибрилл) задолго до морфологических изменений коронарных артерий, обусловливающие диффузный мелкоочаговый кардиосклероз и хроническую сердечную недостаточность при отсутствии препятствий кровотоку в коронарных артериях».

Заключение

Анализ результатов, полученных при моделировании атеросклеротического процесса, позволяет считать, что нарушения биосинтетических процессов в кардиомиоцитах метаболического и ишемического генеза, обусловливающие значительное снижение процессов внутриклеточной регенерации, прогрессирующую атрофию и преимущественно апоптотическую гибель мышечных клеток сердца, определяют развитие регенераторно-пластической недостаточности атеросклеротического сердца. Развивающиеся в сердце компенсаторно-приспособительные процессы — гипертрофия кардиомиоцитов и развитие коллатерального кровообращения — в течение определенного времени компенсируют развивающуюся функциональную недостаточность. При этом для атеросклеротического сердца характерно ремоделирование преимущественно по дилатационному варианту, который имеет неблагоприятный прогноз.

Таким образом, патоморфология миокарда, сосудистого русла и полостей атеросклеротического сердца, не обладая строгой специфичностью проявлений, отличается весьма характерными признаками, совокупность которых позволяет проводить клинико-патоморфологическую дифференциальную диагностику. Наряду с этим выделенные патоморфологические диагностические критерии дают возможность более достоверно интерпретировать прижизненную параклиническую диагностику и выяснить ряд важных сторон пато- и танатогенеза у умерших с атеросклеротическим сердцем.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF «ATHEROSCLEROTIC HEART» (PATHOMORPHOLOGICAL AND EXPERIMENTAL STUDY)

L.M. Nepomnyashchick, V.D. Rosenberg

On the ground of comprehensive pathomorphological analysis of autopsy and experimental data the morphogenesis of atherosclerotic heart is presented with the special emphasis placed on variants and structural mechanisms of cardiac and coronary remodeling in atherosclerosis. It was shown that alteration of subcellular regenerative processes under the influence of atherogenic factors produces progressive atrophy and predominantly apoptotic death of cardiomyocytes – the structural markers of regenerative-plastic insufficiency of atherosclerotic heart. For a certain time, concurrent adaptive processes – cardyomyocyte hypertrophy and development of collateral circulation – compensate for the functional deficit. The unfavorable prognosis of heart failure is designated by a trend to the dilated variant of remodeling of atherosclerotic heart and coronary vessels.

Литература

1. Вопросы атерогенеза / Ю.П.Никитин, Л.Е.Панин, М.И.Воевода и др. — Новосибирск, 2005. — 372 с.

2. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в органах и тканях человека и животных: 5 научных открытий в области биологии и медицины / Л.М. Непомнящих, Г.И. Непомнящих, Е.Л. Лушникова и др. — М., 1998. — 75 с.

3. Морфологическая характеристика миокарда кроликов при экспериментальном атеросклерозе / Л.М. Непомнящих, Е.Е. Филюшина, С.В. Мишина и др. // Арх. патол. — 1976. — Вып. 5. — С. 42-47.

4. *Непомнящих, Л.М.* Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце / Л.М. Непомнящих. — Новосибирск, 1991. — 352 с.

5. *Непомнящих, Л.М.* Альтеративная недостаточность мышечных клеток сердца при метаболических и ишемических повреждениях / Л.М. Непомнящих. — М., 1998. — 111 с.

6. *Непомнящих, Л.М.* Регенераторно-пластическая недостаточность мышечных клеток сердца при нарушении синтеза белков / Л.М.Непомнящих. — М., 1998. — 71 с.

7. О постановке патологоанатомического диагноза кардиомиопатий / О.С. Чумак, В.П. Захарова, В.П. Терещенко, Е.Н. Амосова // IV съезд патологоанатомов Украинской ССР. — Донецк, 1986. — С. 124-125.

8. *Петровский, Б.В.* Хирургия хронической ишемической болезни сердца / Б.В. Петровский, М.Д. Князев, Б.В. Шабалкин. — М., 1978. — 272 с.

9. *Работников, В.С.* Состояние дистального русла венечных артерий сердца у больных ишемической болезнью сердца / В.С.Работников, Д.Г.Иоселиани // Кардиология. — 1978. — № 12. — С. 41-44.

10. *Розенберг, В.Д.* Морфологические методы исследования кардиомиопатий: Метод. реком. / В.Д. Розенберг, Л.М. Непомнящих. — Новосибирск, 1998. — 51 с.

11. *Розенберг, В.Д.* Рентгенография сердца в патологической анатомии / В.Д. Розенберг, Л.М. Непомнящих. — М., 1999. — 83 с.

12. *Розенберг, В.Д.* Патоморфология постинфарктной ишемии миокарда при атеросклеротической обструкции коронарных артерий / В.Д. Розенберг, Л.М. Непомнящих // Бюл. экспер. биол. — 2005. — Т. 139. — № 3. — С. 346-351.

13. *Розенберг, В.Д.* Патоморфология атеросклеротических аневризм коронарных артерий и ангиоархитектоники сердца / В.Д. Розенберг, Л.М. Непомнящих // Бюл. экспер. биол. — 2005. — Т. 139. — № 5. — С. 592-596.

14. Экспериментальные некрозы миокарда / А.Л. Мясников, Е.И. Чазов, И.К. Шхвацабая, Н.Н. Кипшидзе. — М., 1963. — 204 с.

15. *Brousseau, M.E.* Transgenic rabbits as model for atherosclerosis research / M.E. Brousseau, J.M. Hoeg // J. Lipid Res. — 1999. — Vol. 40 (3). — P. 365-375.

16. *Guerrera, G.* Treatment of chronic ischemic cardiopathy with a combination of pyridinolcarbamate and clofibrate / G.Guerrera, D.Melina // Clin. Ter. — 1980. — Vol. 92 (5). — P. 533-547.

17. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults. Evidence from intravascular ultrasound / E.M. Tuzcu, S.R. Kapadia, E. Tutar et al. // Circulation. — 2001. — Vol. 103 (22). — P. 2705-2710.

18. *Kubler, W.* Mechanism of early «pump» failure of the ischemic heart: Possible role of adenosine triphosphate depletion and inorganic phosphate accumulation / W. Kubler, A.M. Katz // Am. J. Cardiol. — 1977. — Vol. 40 (3). — P. 467-471.

19. Lessons from sudden coronary death. A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions / R. Virmani, F.D. Kolodgie, A.P. Burke et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2000. — Vol. 20 (5). — P. 1261-1275.

20. *Schuster, E.H.* Ischemia at a distance after acute myocardial infarction: A cause of early postinfarction angina / E.H. Schuster, B.H. Bulkley // Circulation. — 1980. — Vol. 62 (3). — P. 509-515.

21. Some results of prospective study in Paris of the risk factors in ischemic cardiopathies / J.L. Richard, P. Ducimetiere, I. Elgrishi et al. // G. Ital. Cardiol. — 1974. — Vol. 4 (3). — P. 350-365.

22. *Vlodaver, Z.* Mitral insufficiency in subjects 50 years of age or older / Z. Vlodaver, J. Edwards // Cardiovasc. Clin. — 1973. — Vol. 5 (1). — P. 149-167.