

УДК 616.12-611.127-616.127-616.12-0008.46

КОМПЕНСАТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ РАССЛАБИМОСТИ И РАСТЯЖИМОСТИ МИОКАРДА ПРИ ОСЛАБЛЕНИИ ЕГО СОКРАТИМОСТИ

© 2023 г. В. И. Капелько*

Институт экспериментальной кардиологии им. акад. В.Н. Смирнова, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, Москва, 121552 Россия

**e-mail: valk69@yandex.ru*

Поступила в редакцию 08.03.2023 г.

После доработки 10.03.2023 г.

Принята к публикации 12.03.2023 г.

Сократительная функция сердца осуществляется за счет согласованного взаимодействия основных свойств миокарда — растяжимости, сократимости и расслабимости. Нарушение сократимости миокарда по каким-либо причинам создает ситуацию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Выраженность ХСН определяется способностью кровеносной системы в определенной степени компенсировать ослабление сократимости сердца, критерием которой является величина фракции выброса. Форма ХСН с сохраненной фракцией выброса определяется как диастолическая дисфункция. Это первый этап ХСН, его отличительными особенностями являются замедленное расслабление и повышенное диастолическое давление в левом желудочке. Обзор посвящен рассмотрению структуры диастолы при 4 типах ХСН — ишемической болезни сердца при инфаркте миокарда или микроинфарктах, вызванных изопротеренолом, повреждении миокарда, индуцированном доксорубицином и сахарном диабете 1 типа. Общим признаком всех видов ХСН является повышение растяжимости миокарда и замедление расслабления. Показано, что в их основе лежит изменение свойств коннектина (титина) — саркомерного белка, соединяющего концы миофибрилл с границами саркомера. Его свойства определяют растяжение и расслабление миокарда, и эти изменения лежат в основе первичной компенсаторной реакции сердца на ослабление его сократимости. Также мобилизуются механизмы, увеличивающие приток к сердцу и снижающие периферическое сопротивление. Степень их мобилизации зависит от степени снижения сократимости миокарда. Наряду с этим, каждая форма ХСН имеет свою специфику, которую необходимо учитывать при выборе средств терапии.

Ключевые слова: сократительная функция сердца, свойства миокарда, хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, коннектин (титин), компенсаторные механизмы

DOI: 10.31857/S0301179823030025, **EDN:** OWYEDT

ВВЕДЕНИЕ

Сердце — уникальный орган, от непрерывной функции которого зависит жизнь организма в течение нескольких, а иногда и многих, десятилетий. Это возможно благодаря генетически детерминированному самообновлению его структур и умению приспосабливаться к возросшим потребностям организма. Благодаря этим механизмам функция сердца и всей системы кровообращения эволюционно приспособлена к выполнению основной нагрузки — обеспечению кровоснабжения мышечной работы. Способность сердца обеспечить возрастание объема крови, проходящей через сердце, в несколько раз определяет физические возможности человека, а иногда и его выживание.

Минутный объем — величина крови, проходящей через сердце за минуту, может возрастать с нормальной величины, оставляющей около 5 л/мин, в 5–6 раз у спортсменов, адаптированных к длительным нагрузкам — велосипедистов, лыжников, главным образом за счет увеличенной частоты сокращений. При этом ударный объем, т.е. количество крови, выталкиваемое левым желудочком (ЛЖ) в аорту, сохраняется почти на прежнем уровне, несмотря на значительное уменьшение длительности диастолической паузы. Эта возможность определяется изменением основных свойств миокарда.

СВОЙСТВА МИОКАРДА

Еще со времен Starling известно, что наполнение сердца определяет его выброс, отток должен

быть равен притоку. В основе этой закономерности лежит теория скользящих нитей, созданная А. Huxley, Н. Huxley и J. Hanson — степень растяжения саркомеров определяет силу (или степень) сокращения мышцы. При данной степени растяжения сила сокращения может варьировать в зависимости от степени активации миофибрилл ионами Ca^{2+} . Таким образом появилось понятие “сократимость” (contractility), определяемая главным образом действующей концентрацией Ca^{2+} в миоплазме. Также выяснилось, что при данной растягивающей силе (или объеме желудочка) степень растяжения миокарда может быть различной. Так появился термин “растяжимость” (distensibility). Дезактивация миофибрилл происходит благодаря удалению из них ионов Ca^{2+} преимущественно в саркоплазматический ретикулум, возникает расслабление. Поскольку при равной степени активации скорость расслабления может быть различной, логично определять это свойство термином “расслабимость” (relaxability). Таким образом, в основе сократительной функции сердца лежат три свойства — растяжимость, сократимость и расслабимость. Каждое из этих свойств имеет собственную систему регуляции.

ФОРМЫ ХСН

Утрата способности сердца обеспечивать должный минутный объем определяется как хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Она может развиваться как следствие причин, возникших в самом сердце — инфаркт миокарда, клапанные пороки, аритмии, — а также из-за изменений в системе кровообращения — гипертонии, атеросклероза, диабета, воздействия токсических веществ на систему кровообращения. И тогда работоспособность и жизнь организма зависят от совершенства адаптационных реакций сердца и системы кровообращения в целом. Эти реакции формировались в процессе эволюции.

Определение степени ХСН базируется на общих клинических симптомах, а также на состоянии сократительной способности сердца. В качестве показателя сократимости миокарда было предложено использовать фракцию изгнания, т.е. количество крови, изгоняемой при систоле и отнесенной к начальному объему ЛЖ. Эта величина у человека примерно равна 60%. Но далее выяснилось, что клиническая картина ХСН может наблюдаться при нормальной фракции изгнания. Поэтому на рубеже веков было выдвинуто понятие о диастолической сердечной недостаточности [1]. Ее отличительными признаками являются замедленное расслабление и повышенное диастолическое давление в ЛЖ. Эту форму ХСН, обозначенную как “диастолическая дисфункция” уже тогда стали считать начальной фазой ХСН [1]. С тех пор доля диастолической дис-

функции в общей структуре ХСН непрерывно росла и в настоящее время составляет более половины всех случаев ХСН.

Кардиологи различают ХСН с сохраненной и сниженной фракцией выброса. Эти состояния существенно отличаются по своему клиническому течению и применяемой терапии. Однако следует иметь в виду, что фракция выброса, широко принятая в настоящее время для классификации различных форм ХСН, имеет существенное ограничение — она недостаточно специфична для характеристики сократимости миокарда [23, 30, 42], весьма чувствительна к постнагрузке, не коррелирует с другими клиническими симптомами, а скорее отражает взаимоотношения между желудочком и артериальным сопротивлением. Для понимания сути диастолической дисфункции целесообразно подробнее рассмотреть механизм диастолы.

СТРУКТУРА ДИАСТОЛЫ

“Диастола занимает центральное место в гомеостазе сердечно-сосудистой системы” [39]. При всей категоричности такого утверждения нельзя не признать, что именно в ней определяется степень растяжения саркомеров миофибрилл, контролирующая ударный объем по механизму Старлинга — главному регуляторному механизму сократимости.

Принято деление диастолы на две фазы — активную — расслабление и пассивную — наполнение камеры желудочка. Расслабление действительно уже давно принято считать активным процессом, поскольку он требует затраты энергии на перемещение ионов Ca^{2+} из миофибрилл в структуры саркоплазматического ретикулума против концентрационного градиента. Ранее считалось, что после завершения расслабления миофибриллы пассивно растягиваются под влиянием давления, создаваемого в ЛЖ при его наполнении. Однако эксперименты на изолированных кардиомиоцитах, лишенных всяких связей с окружающими структурами, показали, что они способны возвратиться к исходной длине после завершения сокращения. Следовательно, в самих саркомерах существует механизм, возвращающий миофибриллы к исходному положению, которое они занимали перед началом сокращения.

Выяснилось, что эту функцию выполняет пружиноподобный белок коннектин, открытый в 1976 г. [41] и чаще называемый титином. Это гигантский белок, имеющий массу более 3 МДа — самый крупный белок у млекопитающих. Он связывает концы миофибриллярных нитей с границами саркомера. Его пружиноподобная структура растягивается при наполнении желудочка, складывается при укорочении саркомеров, распрямляется

по мере удаления Ca^{2+} из миофибрилл и таким образом обеспечивает возврат саркомеров к прежней длине (обзор в [7]). Наиболее весомым аргументом в пользу участия коннектина в процессе расслабления является феномен эластической отдачи (elastic recoil), наблюдавшейся в изолированных сердцах [14, 37, 54, 60]. Детальное изучение функции коннектина позволило обосновать представление о “восстанавливающей силе” [35, 46, 54], мобилизуемой при усиленном сжатии миофибрилл. Согласно расчетам, в кардиомиоцитах крысы в пределах длины саркомеров 1.6–2.1 мкм коннектин ответственен за 90% пассивной силы и по крайней мере за 60% восстанавливающей силы [32, 35, 46]. Особенно это важно для сердец мелких животных с высокой частотой сокращений сердца и укороченной диастолической паузой.

В кардиомиоцитах экспрессируются две изоформы коннектина: N2B и N2BA. Изоформа N2BA является более длинной и более растяжимой, а изоформа N2B — более упругой. Увеличение содержания N2BA сочетается с увеличением растяжимости миокарда. Соотношение N2BA/N2B варьирует в сердцах взрослых млекопитающих, оно возрастает в следующем порядке: кролик < овца < человек = свинья < кошка < корова [17]. В сердцах мелких животных, в частности крыс, оно составляет примерно 20/80% [19]. В процессе онтогенеза происходит постепенное изменение этого соотношения — доля более упругой формы N2B уменьшается, а доля более растяжимой формы N2BA возрастает. Это обусловлено необходимостью увеличения камер сердца и минутного объема.

Изоформы коннектина принимают различное участие в осуществлении расслабления и растяжения ЛЖ. Более упругая изоформа N2B, сжатая при сокращении, по-видимому начинает распрямляться уже в ходе удаления Ca^{2+} из миофибрилл, а более податливая изоформа N2BA участвует в процессе растяжения по мере заполнения камеры ЛЖ. Именно эта изоформа определяет степень растяжения саркомеров [19].

Регуляция свойств коннектина осуществляется путем фосфорилирования его изоформ. Фосфорилирование коннектина происходит при активации протеинкиназ A [27] или G [29], а также агонистов бета-адренорецепторов, оксида азота и натрий-уретических пептидов [27]. В основном фосфорилируется преобладающая изоформа N2B, при этом ее упругость снижается, а упругость N2BA повышается [29]. Фосфорилирование коннектина протеинкиназой G увеличивает податливость миокарда, а именно эта протеинкиназа активируется под влиянием цГМФ, образуемого гуанилатциклазой под влиянием нитроксида. Таким образом, повышенное образование нитроксида при увеличенном наполнении сердца способствует растяжению

коннектина и саркомера. Общим следствием является увеличение растяжимости миокарда.

Все эти данные позволили заключить, что упругость коннектина является главным регулятором сократительной активности поперечно-полосатых мышц [32–34]. Данный компонент расслабления миокарда нельзя считать чисто пассивным, поскольку фосфорилирование коннектина требует участия ферментов, использующих энергию АТФ. В свете данных о растяжимости изоформ N2B и N2BA очевидно, что обе изоформы участвуют в создании пассивного напряжения миокарда при его растяжении, но в разной степени [57]. Сердца животных, характеризующихся различным соотношением N2BA/N2B, обнаруживают различное пассивное напряжение. Сердца крупных животных, в которых преобладает изоформа N2BA, характеризуются меньшим напряжением при наполнении желудочка [17], т.е. сниженной диастолической упругостью миокарда.

В поддержании пассивного напряжения, кроме коннектина, участвуют и структуры коллагена. В физиологическом диапазоне длины саркомеров (1.9–2.1 мк) основным компонентом оказывается коннектин, а при длине 2.2–2.3 мк основное сопротивление оказывают коллагены внеклеточного матрикса [32]. Хотя обе структуры реагируют одинаково на растяжение, вклад коллагена относительно “запаздывает” по сравнению со включением коннектина, т.е. он включается при большей длине саркомеров.

Наполнение ЛЖ, как показывают данные ЭхоКГ, происходит в три фазы. Первая фаза начинается сразу после открытия атриовентрикулярных клапанов, и скорость наполнения определяется градиентом давления между легочными венами и ЛЖ. Далее наступает фаза диастаза, когда наполнение происходит при примерно равном давлении в венах и ЛЖ, а конечная фаза определяется сокращением предсердий.

В данном обзоре на 4 моделях хронической сердечной недостаточности (ХСН) будут рассмотрены изменения диастолы и свойств миокарда, а также идентифицированы механизмы, используемые сердцем и системой кровообращения для компенсации ослабленной сократительной функции, являющейся базисом любой ХСН.

МОДЕЛИ ХСН

Причины сниженной сократимости миокарда многообразны, ими могут быть ишемия миокарда, окислительный стресс, дефектный синтез сократительных белков, разрастание внеклеточного матрикса [фиброз], действие лекарственных препаратов и др. Независимо от причины, ослабление сократительной способности ЛЖ заставляет

систему кровообращения перестраиваться, приспособляться к новым условиям.

Возможности клинического изучения ранних стадий ХСН ограничены, поэтому используют различные модели воспроизведения ХСН у животных. Эти работы были начаты еще в прошлом веке, но интерес к ним возрос в последние годы в связи с совершенствованием аппаратов для исследования и возможностью получения новой информации. Легче всего воспроизвести инфаркт миокарда посредством перевязки левой нисходящей артерии, хотя с самого начала применения этой методики было ясно, что эта модель не может полностью воспроизвести клиническую картину хотя бы потому, что у человека инфаркт возникает на фоне уже измененного метаболизма миокарда.

Другой моделью, в основе которой лежит ишемическое повреждение сердца, является использование изопротеренола — неселективного агониста бета-адренорецепторов миокарда. Работы Rona и Beznak в 1959—1962 гг. показали, что двукратная инъекция изопротеренола крысам с разрывом в сутки вызывает множественные микро-некрозы миокарда и нарушение сократительной функции сердца [13, 48]. Последующие исследования показали мультифакторный генез этих изменений — нарушение микроциркуляции с развитием локальных зон ишемии, действие продуктов окисления катехоламинов [14], перегрузка кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} с развитием локальных контрактур кардиомиоцитов [11]. В течение 2—4 нед. возникает кардиомиопатия со снижением фракции выброса [6, 15, 25, 56].

Диабет является распространенным заболеванием, действующим фактором которого служит нарушение использования глюкозы клетками. Диабет 1 типа легко воспроизводится в результате инъекции стрептозотоцина, повреждающего клетки поджелудочной железы, продуцирующие инсулин. В результате уже через неделю уровень глюкозы в крови возрастает в несколько раз. В наших опытах, выполненных через 2 нед. после введения стрептозотоцина (60 мг/кг), уровень глюкозы в крови возрос с 5.4 ± 0.1 ммоль/л до 31.0 ± 1.4 ммоль/л [9].

Наиболее близкой к клинической ситуации является поражение сердца доксорубицином — антибиотиком, эффективно применяемым для лечения онкологических больных. Его еженедельные инъекции могут вызвать кардиомиопатию и ХСН при превышении определенной кумулятивной дозы. По мнению большинства исследователей, повреждающее действие доксорубицина реализуется посредством активации свободнорадикального окисления [31, 44]. Митохондрии, отличающиеся высокой интенсивностью окислительных процессов, являются основной клеточной мишенью доксорубицина [21, 31, 50]. Обилие ненасыщенных

жирных кислот во внутренней мембране митохондрий благоприятствует перекисному окислению с нарушением работы электронно-транспортной цепи [36].

Эти модели ХСН у крыс были предметом исследования нашей лаборатории в последнее десятилетие. Для исследования насосной функции сердца применяли эхокардиографию (ЭхоКГ, аппарат фирмы VUJIFILM Visual Sonic модель Vevo 1100). Использовали линейный датчик 24—13 МГц, с максимальной глубиной лоцирования 30 мм. Инвазивное исследование сократительной функции сердца выполняли при помощи стандартного PV-катетера FTH-1912B-8018, вводимого в ЛЖ через правую сонную артерию и измерявшего одновременно давление и объем ЛЖ, и усилителя-преобразователя ADV500 (Transonic). Измерение сигналов в исходном состоянии осуществляли по фрагменту записи с многократной (от 400 до 800 раз) записью параметров, на основании которых программа LabChart 8.1 (ADInstruments) автоматически вычисляла средние величины более 20 параметров, характеризующих функцию сердца. Серию опытов с введением изопротеренола выполняли с использованием Милларовского прецизионного микроманометра (SciSense Instruments, Канада) и тензометрического усилителя Hugo Sachs Elektronik (Германия). Данные представлены в виде $M \pm SEM$. Статистическая обработка проводилась с использованием t критерия Стьюдента при $p < 0.05$.

Рассчитывали традиционные показатели сократимости — максимальную скорость развития давления ($+dP/dt_{\max}$) и индекс сократимости ($+dP/dt_{\max}/P$ — давление в момент достижения максимума $+dP/dt$). Для характеристики процесса расслабления использовали максимальную скорость снижения давления ($-dP/dt_{\min}$), а также константу времени изоволюмического расслабления (τ) [26].

НАСОСНАЯ И СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПРИ ХСН

Применение ЭхоКГ при исследовании каждой модели патологии позволило разделить изучаемый контингент крыс на подгруппы систолической и диастолической дисфункции. Критерием служила величина фракции выброса. При каждом виде патологии число крыс с систолической дисфункцией возрастало по мере увеличения дозы препаратов и срока исследования. Поскольку основной задачей данного обзора является исследование механизмов компенсации, основное внимание далее будет уделено рассмотрению подгруппы диастолической дисфункции, в которой действие этих механизмов проявляется прежде всего.

Таблица 1. Эхокардиографические показатели насосной функции сердца с диастолической дисфункцией

	Кон.	ИЗО	Кон.	ДОК	Кон.	СТР	Кон.	ИНФ
Число	36	11	15	17	29	11	8	7
МО, мл/мин	97 ± 4	88 ± 5	118 ± 9	105 ± 10	156 ± 6	176 ± 11	99 ± 7	116 ± 13
ЧСС/мин	385 ± 8	383 ± 14	380 ± 12	364 ± 14	453 ± 9	448 ± 15	329 ± 7	314 ± 18
КДО ЛЖ, мл	0.84 ± 0.05	0.92 ± 0.09	0.41 ± 0.02	0.37 ± 0.01	0.43 ± 0.02	0.49 ± 0.02	0.41 ± 0.03	0.59 ± 0.02***
ФВ, %	84 ± 1	78 ± 3	74 ± 2	73 ± 2	79 ± 1	79 ± 2	71 ± 3	68 ± 3

Примечания: кон. — контроль, ИЗО — изопротеренол, ДОК — доксорубин, СТР — стрептозотоцин, ИНФ — инфаркт; МО — минутный объем, ЧСС — частота сердечных сокращений, КДО — конечный диастолический объем, ФВ — фракция выброса.
*** $P < 0.001$

Таблица 2. Инвазивные показатели насосной функции сердца с диастолической дисфункцией

	Кон.	ДОК	Кон.	СТР	Кон.	ИНФ
Число	7	7	10	9	5	5
МО, мл/мин	118 ± 9	105 ± 10	112 ± 6	84 ± 7*	95 ± 9	105 ± 16
ЧСС/мин	430 ± 9	412 ± 12	355 ± 7	327 ± 8	334 ± 11	304 ± 24
КДО ЛЖ, мл	0.41 ± 0.03	0.47 ± 0.02	0.50 ± 0.03	0.36 ± 0.02*	0.47 ± 0.03	0.56 ± 0.02
ФВ, %	63 ± 2	57 ± 4	73 ± 2	71 ± 2	63 ± 3	63 ± 2
МСВ, мл/с	15.5 ± 2.7	9.3 ± 1.4	11.1 ± 0.9	7.6 ± 0.5**	9.5 ± 1.2	16.4 ± 3.1
МСН, мл/с	10.5 ± 2.8	10.2 ± 1.0	11.4 ± 0.7	9.0 ± 0.7	8.7 ± 1.1	21.5 ± 3.7*
ИАУ (Еа), мм рт. ст./мкл	0.54 ± 0.04	0.48 ± 0.04	0.32 ± 0.02	0.49 ± 0.04**	0.40 ± 0.04	0.36 ± 0.04

Обозначения серий как в табл. 1; МСВ — максимальная скорость выброса, МСН — максимальная скорость наполнения, ИАУ — индекс артериальной упругости; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

Данные табл. 1 свидетельствуют, что диастолическая дисфункция сочетается с нормальным минутным объемом и величиной конечного диастолического объема (КДО), за исключением серии с инфарктом миокарда, в которой отмечали значительное увеличение КДО. Серии были выполнены в различное время, поэтому для каждой серии был свой контроль.

Те же показатели насосной функции были определены при инвазивном исследовании (табл. 2). Фракция выброса осталась в пределах контрольных значений, как и минутный объем, за исключением серии с введением стрептозотоцина, в которой минутный объем был снижен на 25% из-за примерно такого же по степени уменьшения КДО. Значительно снижена также была максимальная скорость выброса вероятно из-за повышенной в 1.5 раза артериальной ригидности. Максимальная скорость выброса из ЛЖ прямо коррелировала с величиной КДО ($r = 0.59$) и обратно — с индексом артериальной упругости ($r = -0.69$).

Исследование сократительной функции сердца выявило значительно более существенные различия. Диастолическая дисфункция, возникшая под влиянием изопротеренола, доксорубина или инфаркта, характеризовалась значительным снижением индекса сократимости на 20–30% (табл. 3). Еще более значительным было замедле-

ние расслабления — константа времени изоволюмического расслабления возрастала на 40–60%. Но при диабете 1 типа показатели сократимости и расслабимости миокарда оставались в нормальных пределах, повышено было только диастолическое давление в ЛЖ.

МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ

Анализ этих результатов показывает, что диастолическая дисфункция при исследованных моделях имеет различные черты, поэтому целесообразно рассмотреть их в отдельности. Снижение сократительной способности ЛЖ характерно для действия изопротеренола, доксорубина и инфаркта, но причиной диастолической дисфункции при действии изопротеренола или доксорубина является снижение сократимости миокарда, в то время как при инфаркте — уменьшение числа действующих кардиомиоцитов. При диабете 1 типа сократимость миокарда не изменялась. Включение компенсаторных факторов при каждом виде патологии происходит на органном и системном уровне.

При действии изопротеренола или доксорубина в миокарде возникает окислительный стресс, который сопровождается нарушением функции митохондрий, снижением скорости синтеза АТФ

Таблица 3. Показатели сократительной функции сердца с диастолической дисфункцией

	Кон.	ИЗО	Кон.	ДОК	Кон.	СТР	Кон.	ИНФ
Число	7	7	7	7	10	9	8	7
МСРД ЛЖ, мм рт. ст./с	23 180 ± 612	16 170 ± 1880**	15 190 ± 1353	9690 ± 755**	11 010 ± 788	9770 ± 840	9970 ± 379	8080 ± 1059
ИС с ⁻¹	260 ± 10	208 ± 5***	147 ± 8	113 ± 5***	116 ± 7	113 ± 9	117 ± 5	82 ± 8**
МССД ЛЖ, мм рт. ст./с	13440 ± 429	10560 ± 1967	12240 ± 870	6950 ± 541***	9360 ± 393	9740 ± 972	8200 ± 542	5274 ± 819*
КВР, мс	7.5 ± 0.5	11.1 ± 1.5*	8.0 ± 0.04	11.2 ± 0.03***	7.6 ± 0.4	7.9 ± 0.5	7.8 ± 0.4	12.5 ± 1.1**
НДД ЛЖ, мм рт. ст.	—	—	1.1 ± 0.3	3.2 ± 1.1	0.4 ± 0.3	2.2 ± 0.7*	0.4 ± 0.4	9.1 ± 4.5
КДД ЛЖ, мм рт. ст.	3 ± 1	5 ± 3	4.9 ± 0.7	7.2 ± 2.0	3.3 ± 0.4	4.9 ± 0.6*	4.5 ± 0.5	15.5 ± 5.2

МСРД — максимальная скорость развития давления в ЛЖ; ИС — индекс сократимости; МССД — максимальная скорость снижения давления; КВР — константа времени расслабления; НДД — начальное диастолическое давление в ЛЖ; КДД — конечное диастолическое давление в ЛЖ; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ по сравнению с контролем

[21, 31]. Это создает ситуацию близкую к той, которая возникает при остром нарушении энергообразования [3, 4]. Исследование функции изолированного сердца показало замедление расслабления при неизменном развиваемом давлении [43]. При этом авторы нашли значительное уменьшение экспрессии белков, участвующих в кальциевом транспорте — Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума, фосфоламбана, а также Na^{+} - K^{+} -АТФазы. Также и при другой экспериментальной патологии сердца — перевязке коронарной артерии — изоволюмическое расслабление миокарда было замедлено во всех сердцах независимо от наличия или отсутствия ХСН [4].

Замедление расслабления миокарда является закономерной реакцией кардиомиоцитов на недостаточное энергоснажение акта сокращения. Фракция Ca^{2+} , выходящая из саркоплазматического ретикулума и активирующая миофибриллы, находится под постоянным контролем митохондрий, регулирующих выход Ca^{2+} через посредство активных форм кислорода (обзор в [5]). При сниженном энергообразовании уменьшение этой фракции будет в меньшей степени активировать механизм захвата, что выразится в замедленном извлечении Ca^{2+} из миофибрилл.

Ослабление сократимости миокарда, наблюдаемое при изопротереноловой и доксорубициновой кардиомиопатии, в значительной мере может компенсироваться за счет включения миокардиальных и системных механизмов. На уровне кардиомиоцитов прежде всего изменяется диастола — замедляется расслабление и увеличивается растяжение миокарда. Компенсаторный характер замедленного расслабления проявляется в увеличении времени систолы, т.е. поддержании более длительного активного состояния миофибрилл (рис. 1). Кроме то-

го, ослабляется действие “восстанавливающей силы”, и открытие атриовентрикулярных клапанов возникает при еще незавершенном расслаблении, в результате чего повышается давление в начале диастолы ЛЖ.

Еще более очевидный вклад в компенсаторное изменение диастолы вносит повышение растяжимости миокарда, включающее механизм Старлинга, — увеличение растяжения миофибрилл. Это происходит за счет изменения свойств коннектина. В наших экспериментах свойства коннектина были исследованы у крыс, получавших доксорубицин (2 мг/кг) раз в неделю в течение 4-х нед. [8]. Содержание более податливой изоформы коннектина N2BA к упругой изоформе N2B в контрольных опытах составляло 14/86%. В миокарде доксорубициновых крыс оно было изменено в сторону преобладания податливой N2BA-изоформы; ее содержание составило $26 \pm 2\%$. Общий уровень фосфорилирования коннектина был увеличен на $60 \pm 18\%$ по сравнению с контролем. Степень фосфорилирования коннектина обратно коррелировала ($r = -0.94$) с содержанием упругой изоформы N2B, а как известно, фосфорилирование этой изоформы снижает ее жесткость, следовательно, увеличивается растяжимость миокарда, способствуя лучшему наполнению камеры желудочка [34]. В свою очередь, снижение упругости молекул коннектина замедляет расслабление, т.е. восстановление исходной длины саркомеров.

Анализ приведенных данных показывает, что основные изменения происходят в энергозависимых системах кардиомиоцитов, требующих либо расхода АТФ, либо фосфорилирования. Это кальциевая АТФаза саркоплазматического ретикулума — SERCA2a, фосфорилирование фосфоламбана и коннектина. Это позволяет предполагать первичность нарушений системы энергообра-

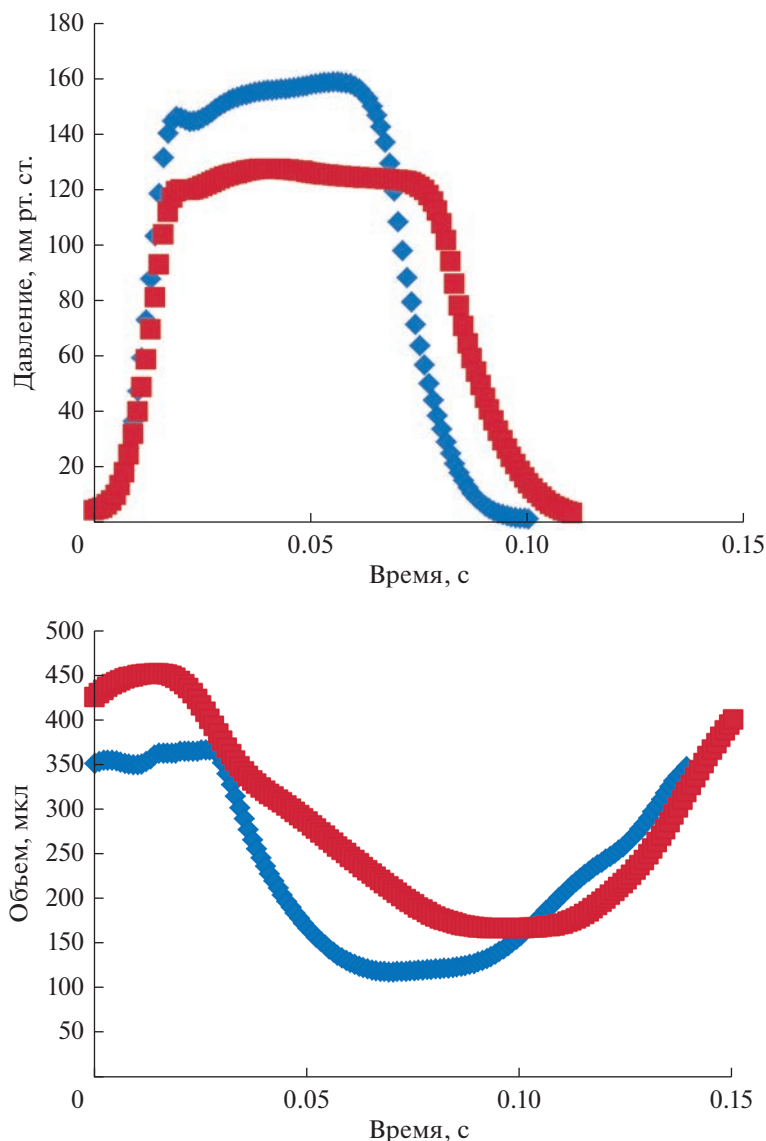


Рис. 1. Типичные кривые давления в ЛЖ (вверху) и динамика изгнания ударного объема (внизу) в контроле и при доксорубициновой ХСН. Контроль — синие кривые, доксорубицин — красные.

зования в кардиомиоцитах как основы последующего развития диастолической и систолической дисфункции при данных формах ХСН.

Об этом свидетельствуют результаты, полученные при исследовании энергетического метаболизма в миокарде доксорубициновых крыс [10]. Общее содержание адениннуклеотидов было весьма близко к контрольным показателям, но отношение фосфокреатина к АТФ, являющееся одним из основных показателей состояния энергетического обмена, было достоверно снижено на 37% за счет сниженного уровня фосфокреатина. Эти нарушения энергетического обеспечения кардиомиоцитов, отмеченные при систолической дисфункции, сочетались со значительным увеличением содержания лактата в миокарде. При диастоли-

ческой дисфункции изменения энергетического метаболизма были гораздо скромнее — повышалось лишь содержание лактата более чем в 5 раз [8].

Системный уровень компенсации направлен на увеличение притока к ЛЖ и уменьшение периферического сопротивления для облегчения выброса. В результате при доксорубициновой и изопроterenоловой кардиомиопатии артериальное давление было умеренно сниженным. Одновременно для увеличения притока к сердцу мобилизуется рефлекс Парина — (“снижение периферического сопротивления в большом круге сопровождается реципрокным повышением давления в малом круге”). Это проявляется в повышении максимальной скорости наполнения ЛЖ (табл. 2). Скорость быстрого наполнения ЛЖ оставалась на

уровне, близком к нормальному, несмотря на повышение начального диастолического давления в ЛЖ, что позволяет предполагать наличие повышенного давления в малом круге. Легочная гипертензия в клинике является практически обязательным симптомом для больных с диастолической или систолической дисфункцией ЛЖ [24, 40, 58]. Непосредственное сопоставление инвазивных и эхокардиографических данных в исследовании на 85 пациентах [59] показало высокую корреляцию величины пикового наполнения ЛЖ с константой времени изоволюмического расслабления ($r = 0.80$) и максимальной скоростью снижения давления в ЛЖ ($r = -0.64$). Авторы заключили, что константа изоволюмического расслабления является главным детерминантом пикового наполнения ЛЖ.

Вторым важным компенсаторным фактором является снижение периферического сопротивления, признаками которого являются сниженные величины давления в ЛЖ в начале и конце фазы изгнания, а также сниженная артериальная упругость (E_a – elasticity of arteries) [55]. Далее было установлено, что E_a может быть определена простым отношением конечного систолического давления и ударного объема [38]. Снижение постнагрузки является одним из первых факторов, включаемых системой при ослаблении сократимости миокарда. Так система кровообращения подстраивается под сниженные сократительные возможности ЛЖ.

У всех крыс, получавших доксорубицин, было отмечено достоверное снижение максимальной скорости подъема давления в аорте, характеризующей выброс из ЛЖ. По степени снижения эта величина (около 20%) точно совпадала со степенью снижения максимальной скорости развития давления в ЛЖ. Это привлекает внимание к изучению скорости подъема АД при неинвазивном исследовании в качестве маркера сократительной способности миокарда.

СПЕЦИФИКА ФОРМ ХСН

Компенсация сниженной насосной функции при инфаркте миокарда также включает сердечный и системный уровни. Выпадение из акта сокращения части кардиомиоцитов требует их восполнения, но, поскольку кардиомиоциты не делятся, происходит их утолщение и удлинение в интактной части ЛЖ – развивается гипертрофия стенок. Одновременно развивается заместительный фиброз, закрывающий потенциально опасный для разрыва поврежденный участок миокарда. При этом повышается упругость стенки ЛЖ, что способствует более эффективному развитию напряжения стенки и развитию давления при сокращении.

Системный уровень компенсации при инфаркте прежде всего реализуется за счет повышения давления в малом круге. Оно повышается уже в первые минуты развития инфаркта, когда из-за ослабленного выброса в камеру ЛЖ значительно повышается диастолическое давление. В результате при стабилизации диастолической дисфункции скорость наполнения ЛЖ возрастает более чем вдвое, а наличие увеличенной камеры ЛЖ способствует значительному повышению скорости выброса из ЛЖ (табл. 2). При этом важно отметить, что артериальная упругость сохраняется на нормальном уровне при условии, что реактивный фиброз не распространится на стенку аорты.

Диабет 1 типа значительно отличается от рассмотренных выше видов диастолической дисфункции. Сократимость миокарда остается нормальной, несмотря на некоторые изменения энергетического метаболизма. В миокарде диабетических крыс установлено снижение суммы адениннуклеотидов на 21% и содержания АТФ на 29% [9]. Было нарушено также образование фосфокреатина, о чем свидетельствует сниженное более чем вдвое отношение фосфокреатина к свободному креатину – при диабете оно составляло $9 \pm 3\%$, а в контроле $22 \pm 4\%$ ($p < 0.05$). Таким образом, несмотря на достаточное снабжение миокарда кислородом и энергетическим субстратом в виде свободных жирных кислот, энергетический метаболизм кардиомиоцитов при диабете 1 типа изменен и не всегда достаточен. Причина несомненно связана с состоянием митохондрий в кардиомиоцитах, этот аспект подробно рассмотрен в обзоре [20]. Они оказываются менее эффективны и продуцируют меньшее количество АТФ при достаточном кислородном снабжении [16, 45], и характеризуются более высокой продукцией АФК и МДА [52]. Это особенно ярко проявляется в межфибриллярных митохондриях, в которых нарушается и транспорт жирных кислот в митохондрии, и количество белков цикла Кребса [12], и снижение содержания кардиолипина в мембранах с последующим нарушением синтеза АТФ [22].

При данной патологии действующим фактором патогенеза по-видимому является повышенная артериальная ригидность (табл. 2). Она является проявлением тотального повреждения сосудов продуктами гликирования глюкозы – глиоксалем и метилглиоксалем. Повышенная ригидность артерий развивается под влиянием гипергликемии практически сразу – при перфузии изолированного сердца раствором с высоким содержанием глюкозы (33 мМ) значительно возрастает тонус коронарных сосудов [18]. Непосредственной причиной вероятно является резкое повышение содержания активных форм кислорода [61]. В условиях постоянной гипергликемии в системе кровообращения нарушается функция эндотелия и повышается чувствительность сократительного аппарата гладкомы-

шечных клеток к Ca^{2+} [2]. В результате повышенный тонус сосудов стабилизируется, что создает определенное затруднение выбросу из сердца. В сердце возникает кальцификация коронарных сосудов и снижение их реактивности [51], что проявляется уменьшением коронарного резерва у пациентов [53].

В этих условиях включение сердечного механизма компенсации помогает мобилизовать механизм Старлинга посредством повышения растяжимости миокарда. Исследование свойств коннектина при диабете 1 типа показало увеличение содержания менее упругой (более эластичной) N2BA-изоформы: ее содержание возросло с $21 \pm 1.1\%$ в контроле до $27 \pm 1.0\%$ в группе диабета ($p < 0.001$). Степень фосфорилирования коннектина возросла на $30 + 7.5\%$ ($p < 0.05$) в основном за счет изоформ N2B (+15%) и NT (+12%). Таким образом, были обнаружены изменения, подобные наблюдавшимся при доксорубициновой кардиомиопатии, они также направлены на увеличение растяжимости миокарда для облегчения наполнения ЛЖ и повышенной мобилизации длины саркомеров. Вместе с тем интересно отметить, что повышенная ригидность аорты способствует повышению давления в коронарных сосудах, которые также характеризуются повышенной упругостью. Таким образом, данный компонент может рассматриваться не только как патогенетический, но и как компенсаторный.

Каждый из перечисленных компенсаторных факторов имеет ограниченный ресурс, используемый главным образом вегетативной нервной системой. Степень ее мобилизации, а также общее состояние организма в значительной мере определяют развитие диастолической или систолической дисфункции при ХСН.

Материалы данного обзора свидетельствуют, что понятие “диастолическая дисфункция” объединяет весьма разные формы ХСН. Каждая из них имеет свою специфику, и мобилизующиеся компенсаторные факторы должны учитываться при выборе средств терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность 2000. Т. 1. С. 40.
- Болеева Г.С., Мочалов С.В., Тарасова О.С. Функциональные изменения артериальных сосудов при экспериментальном сахарном диабете 1 типа // Успехи физиологических наук, 2014. Т. 45. № 2. С. 20.
- Капелько В.И., Горина М.С., Новикова Н.А. Сравнительная оценка сокращения и расслабления сердечной мышцы при уменьшении концентрации кальция в перфузате, ацидозе и метаболической блокаде // В сб. “Метаболизм миокарда”. М.: Медицина, 1983. С. 45.
- Капелько В.И., Новикова Н.А. Функциональные признаки энергодифицитной и гипокальциевого недостаточности сердца // В сб. “Новое в кардиологии” (ред. Чазов Е.И.). М.: Медицина, 1985. С. 90.
- Капелько В.И. Редокс-регуляция ритма сердца // Биохимия. 2012. Т. 77. № 11. С. 1491.
- Капелько В.И., Лакомкин В.Л., Лукошкова Е.В. и др. Систематическое исследование сердца крыс при поражении изопроterenолом // Кардиология. 2014. Т. 54. № 3. С. 46.
- Капелько В.И. Роль титина в сократительной функции сердца (обзор) // Успехи физиологических наук. 2022. Т. 53. № 2. С. 1.
- Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Студнева И.М. и др. Ранние изменения энергетического метаболизма и изоформного состава и уровня фосфорилирования титина при диастолической дисфункции // Кардиология. 2020. Т. 60. № 2. С. 4.
- Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Лукошкова Е.В., Капелько В.И. Гемодинамика и сократительная функция сердца при диабете 1 типа // Кардиология. 2022. Т. 62. № 8. С.33.
- Студнева И.М., Лакомкин В.Л., Просвирнин А.В. и др. Энергетический статус миокарда при систолической дисфункции // Кардиологический вестник. 2018. № 3. С. 31.
- Allawadhi P., Khurana A., Sayed N., Kumari P., Godugu C. Isoproterenol-induced cardiac ischemia and fibrosis: Plant-based approaches for intervention // Phytother. Res. 2018. V. 32. № 106. P. 1908. <https://doi.org/10.1002/ptr.6152>
- Baseler W.A., Dabkowski E.R., Williamson C.L. et al. Proteomic alterations of distinct mitochondrial subpopulations in the type 1 diabetic heart: Contribution of protein import dysfunction // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2011. V. 300. P. R186. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00423.2010>
- Beznak M., Hacker P. Hemodynamics during the chronic stage of myocardial damage caused by isoproterenol // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1964. V. 42. P. 269.
- Brecher G.A. Experimental evidence of ventricular diastolic suction // Circ. Res. 1956. V. 4. P. 513. <https://doi.org/10.1161/01.res.4.5.513>
- Brooks W.W., Conrad C.H. Isoproterenol-Induced Myocardial Injury and Diastolic Dysfunction in Mice: Structural and Functional Correlates // Comp. Med. 2009. V. 59. № 4. P. 339.
- Bugger H., Chen D., Riehle C. et al. Tissue-specific remodeling of the mitochondrial proteome in type 1 diabetic akita mice // Diabetes. 2009. V. 58. P. 1986. <https://doi.org/10.2337/db09-0259>
- Cazorla O., Freiburg A., Helmes M. et al. Differential expression of cardiac titin isoforms and modulation of cellular stiffness // Circ. Res. 2000. V. 86. № 1. P. 59.
- Ceriello A., Quagliaro L., D'Amico M. et al. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat // Diabetes 2002. V. 51. № 4. P. 1076. PMID: . <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.4.107611916928>
- Chung C.S., Granzier H.L. Contribution of titin and extracellular matrix to passive pressure and measurement

- of sarcomere length in the mouse left ventricle // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2011. V. 50. № 4. P. 731.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.01.005>
20. Cieluch A., Uruska A., Zozulinska-Ziolkiewicz D. Can We Prevent Mitochondrial Dysfunction and Diabetic Cardiomyopathy in Type 1 Diabetes Mellitus? Pathophysiology and Treatment Options // *International Journal of Molecular Sciences* 2020. V. 21. P. 2852.
<https://doi.org/10.3390/ijms21082852>
 21. Clementi M.E., Giardina B., Di Stasio E., Mordente A., Misiti F. Doxorubicin-derived metabolites induce release of cytochrome C and inhibition of respiration on cardiac isolated mitochondria // *Anticancer Res.* 2003. V. 23. P. 2445. PMID: 12894526
 22. Croston T.L., Shepherd D.L., Thapa D. et al. Evaluation of the cardiolipin biosynthetic pathway and its interactions in the diabetic heart // *Life Sci.* 2013. V. 93. P. 313.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.07.005>
 23. Eskander M., Kern M.J. Invasive Hemodynamics of Myocardial Disease: Systolic and Diastolic Dysfunction (and Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy) // *Interv. Cardiol. Clin.* 2017. V. 6. № 3. P. 297.
<https://doi.org/10.1016/j.iccl.2017.03.001>
 24. Farr G., Shah K., Markley R. et al. Development of Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010. V. 59. № 1. P. 52.
<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.06.002>
 25. Feng W., Li W. The study of ISO induced heart failure rat model // *Exp. Mol. Pathol.* V. 2010. № 88. P. 299.
<https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2009.10.011>
 26. Frederiksen J.W., Weiss J.L., Weisfeldt M.L. Time constant of isovolumic pressure fall: determinants in the working left ventricle // *Am. J. Physiol.* 1978. V. 235. P. H701.
 27. Fujita H., Labeit D., Gerull B., Labeit S., Granzier H.L. Titin isoform-dependent effect of calcium on passive myocardial tension // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2004. V. 287. № 6. P. H2528.
 28. Fukuda N., Sasaki D., Ishiwata S., Kurihara S. Length dependence of tension generation in rat skinned cardiac muscle: role of titin in the Frank-Starling mechanism of the heart // *Circulation.* 2001. V. 104. P. 1639.
 29. Fukuda N., Wu Y., Nair P., Granzier H.L. Phosphorylation of titin modulates passive stiffness of cardiac muscle in a titin isoform dependent manner // *J. Gen. Physiol.* 2005. V. 125. P. 257. PMID: 15738048
 30. Gerber Y., Weston S.A., Berardi C. et al. Contemporary trends in heart failure with reduced and preserved ejection fraction after myocardial infarction: a community study // *Am. J. Epidemiol.* 2013. V. 178. P. 1272.
 31. Gille L., Nohl H. Analyses of the molecular mechanism of adriamycin-induced cardiotoxicity // *Free Radic. Biol. Med.* 1997. V. 23. P. 775.
[https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(97\)00025-7](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(97)00025-7)
 32. Granzier H.L., Irving T.C. Passive Tension in Cardiac Muscle: Contribution of Collagen, Titin, Microtubules, and Intermediate Filaments // *Biophysical Journal.* 1995. V. 68. P. 1027.
 33. Granzier H., Helmes M., Trombitas K. Nonuniform Elasticity of Titin in Cardiac Myocytes: A Study Using Immunoelectron Microscopy and Cellular Mechanics // *Biophysical Journal.* 1996. V. 70. P. 430.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(96\)79586-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(96)79586-3)
 34. Granzier H.L., Labeit S. The giant protein titin: a major player in myocardial mechanics, signaling, and disease // *Circ. Res.* 2004. V. 94. P. 284.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000117769.88862.F8>
 35. Helmes M., Trombitas K., Granzier H. Titin develops restoring force in rat cardiac myocytes // *Circ. Res.* 1996. V. 79. P. 619.
<https://doi.org/10.1161/01.res.79.3.619>
 36. Hershko C., Pinson A., Link G. Prevention of anthracycline cardiotoxicity by iron chelation // *Acta Haematol.* 1996. V. 95. P. 87.
<https://doi.org/10.1159/000203954>
 37. Katz L.N. The role played by the ventricular relaxation process in filling the ventricle // *Am. J. Physiol.* 1930. V. 95. P. 542.
 38. Kelly R.P., Ting C.T., Yang T.M. et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans // *Circulation.* 1992. V. 86. № 2. P. 513. PubMed: 16387199
 39. Ladeiras-Lopes R., Ferreira-Martins J., Leite-Moreira A.F. Acute neurohumoral modulation of diastolic function // *Peptides.* 2009. V. 30. P. 419.
 40. Lam C.S., Roger V.L., Rodeheffer R.J. et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. V. 53. № 13. P. 1119.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.051>
 41. Maruyama K., Natori R., Nonomura Y. New Elastic Protein From Muscle // *Nature.* 1976. V. 262. № 5563. P. 58.
<https://doi.org/10.1038/262058a0>
 42. Marwick T.H. Ejection Fraction Pros and Cons: JACC State-of-the-Art Review // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. V. 72. № 19. P. 2360.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2162>
 43. Matsuyoshi Y.N., Nishiyama A., Takaki M. et al. Left ventricular function of isoproterenol-induced hypertrophied rat hearts perfused with blood: mechanical work and energetics // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009. V. 297. P. H1736.
 44. Olson R.D., Mushlin P.S. Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses // *FASEB J.* 1992. V. 4. P. 3076. PMID: 2210154
 45. Pham T., Loiselle D., Power A., Hickey A.J. Mitochondrial inefficiencies and anoxic ATP hydrolysis capacities in diabetic rat heart // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2014. V. 307. P. C499.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00006.2014>
 46. Preetha N., Yiming W., Helmes M. et al. Restoring force development by titin/connectin and assessment of Ig domain unfolding // *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2005. V. 26. P. 307.
<https://doi.org/10.1007/s10974-005-9037-2>
 47. Prunier F., Gaertner R., Louedec L. et al. Doppler echocardiographic estimation of left ventricular end-diastolic pressure after MI in rats // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002. V. 283. P. H346.
 48. Rona G., Chappel G.I., Balazs T., Gaudry R. An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations

- produced by isoproterenol in the rat // *Arch. Pathol.* 1959. V. 67. P. 443.
49. Rona G. Catecholamine cardiotoxicity // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1985. V. 17. № 4. P. 291. PMID: [https://doi.org/10.1016/s0022-2828\(85\)80130-9](https://doi.org/10.1016/s0022-2828(85)80130-9) 93894676
 50. Sarvazyan N. Visualization of doxorubicin-induced oxidative stress in isolated cardiac myocytes // *Am. J. Physiol.* 1996. V. 271. P. H2079. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1996.271.5.H2079>
 51. Schnell O., Cappuccio F., Genovese S. et al. Type 1 diabetes and cardiovascular disease // *Cardiovasc Diabetol.* 2013. V. 28. № 12. P. 156. PMID: PMC3816572 <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-15624165454>
 52. Semaming Y., Kumfu S., Pannangpetch P., Chattipakorn S.C., Chattipakorn N. Protocatechuic acid exerts a cardioprotective effect in type 1 diabetic rats // *J. Endocrinol.* 2014. V. 223. P. 13. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0273>
 53. Shivu G.N., Phan T.T., Abozguia K. et al. Relationship between coronary microvascular dysfunction and cardiac energetics impairment in type 1 diabetes mellitus // *Circulation.* 2010. V. 121. № 10. P. 1209. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873273>
 54. Suga H., Goto Y., Igarashi Y. et al. Ventricular suction under zero source pressure for filling // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1986. V. 251. P. H47. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1986.251.1.H47>
 55. Sunagawa K., Maughan W.L., Burkhoff D., Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle // *Am. J. Physiol.* 1983. V. 245. № 5. Pt. 1. P. H773. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1983.245.5.H773>
 56. Takaki M. Cardiac mechanoenergetics for understanding isoproterenol-induced rat heart failure // *Pathophysiology.* 2012. V. 19. № 3. P. 163. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2012.04.004>
 57. Trombitas K., Freiburg A., Centner T., Labeit S., Granzier H. Molecular Dissection of N2B Cardiac Titin's Extensibility // *Biophysical Journal.* 1999. V. 77. P. 3189.
 58. Vachiéry J.L., Adir Y., Barberà J.A. et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. V. 62. № 25. Suppl. P. 100. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.033>
 59. Wakami K., Ohte N., Sakata S., Kimura G. Myocardial radial strain in early diastole is useful for assessing left ventricular early diastolic function: comparison with invasive parameters // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008. V. 21. № 5. P. 446. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.08.002>
 60. Yellin E.L., Hori M., Yoran C. et al. Left ventricular relaxation in the filling and non-filling intact canine heart // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1986. V. 250. P. H620. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1986.250.4.H620>
 61. Xia S., Bornfeldt K.E. Mouse models for studies of cardiovascular complications of type 1 diabetes // *Ann. N Y Acad. Sci.* 2007. V. 1103. P. 202. PMID: <https://doi.org/10.1196/annals.1394.00417376839>

The Compensatory Alterations of the Relaxability and Distensibility of the Myocardium at Weakening of Its Contractility

V. I. Kapelko*

Smirnov Institute of Experimental Cardiology, Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, 121552 Russia

*e-mail: valk69@yandex.ru

Abstract—The contractile function of the heart is carried out due to the coordinated interaction of the basic properties of the myocardium — distensibility, contractility and relaxability. Violation of myocardial contractility due to any reason creates a situation of chronic heart failure (CHF). The severity of CHF is determined by the ability of the circulatory system to a certain extent to compensate for the weakening of the contractility of the heart, the criterion of which is the value of the ejection fraction. The form of CHF with preserved ejection fraction is defined as diastolic dysfunction. It is the first stage of CHF, its distinctive features are delayed relaxation and increased diastolic pressure in the left ventricle. The review is devoted to the consideration of the structure of diastole in 4 types of CHF — ischemic heart disease in myocardial infarction or microinfarctions caused by isoproterenol, myocardial damage induced by doxorubicin and type 1 diabetes. A common sign of all types of CHF is an increase in myocardial extensibility and a slowdown in relaxation. It has been shown that they are based on a change in the properties of connectin (titin) — a sacromeric protein that connects the ends of myosin filaments with the boundaries of the sarcomere. Its properties determine the distensibility and relaxation of the myocardium, and these changes underlie the primary compensatory reaction of the heart at weakening its contractility. Also mechanisms are mobilized that increase the inflow to the heart and reduce peripheral resistance. The degree of their mobilization depends on the degree of reduction in myocardial contractility. Along with this, each form of CHF has its own specifics, which must be taken into account when choosing the means of therapy.

Keywords: contractile function of the heart, properties of the myocardium, chronic heart failure, diastolic dysfunction, connectin (titin), compensatory mechanisms