

## ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ МІОКАРДІАЛЬНОГО ФІБРОЗУ: ФОКУС НА ЕКСТРАЦЕЛЮЛЯРНИЙ МАТРИКС

Проф. Т. М. АМБРОСОВА, проф. Т. В. АЩЕУЛОВА

*Харківський національний медичний університет, Україна*

**В огляді наведено дані щодо ролі екстрацелюлярного матриксу в розвитку міокардіального фіброзу в контексті розвитку діастолічної дисфункції у пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском. Висвітлено основні структури та функції екстрацелюлярного матриксу міокарда, його клітинні компоненти. Розглянуто питання формування різних типів міокардіального фіброзу.**

*Ключові слова: діастолічна дисфункція, естрацелюлярний матрикс, міокардіальний фіброз, кардіо-міоцити, фібробласти.*

Серцева недостатність як результат багатьох серцево-судинних захворювань характеризується морфологічними і функціональними розладами серця у відповідь на гемодинамічне перевантаження і пов'язана з ефектами нейроендокринної активації. Установлено, що комбінація хронічного гемодинамічного стресу та нейрогуморальних факторів (активації симпатичної нервової системи, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, інсуліну та інших факторів росту) сприяє збільшенню гіпертрофічної реакції міокарда, що зумовлено профібротичним впливом нейрогуморальних медіаторів [1].

Основні кардіоваскулярні захворювання впливають на процеси ремоделювання міокарда, що у подальшому сприяє формуванню систолічної або діастолічної дисфункції серця. Систолічна дисфункція (зі зниженою фракцією викиду) насамперед пов'язана з перебігом ішемічної хвороби серця, а діастолічна (зі збереженою фракцією викиду) асоційована з перебігом артеріальної гіпертензії, наявного супровідного ожиріння й найчастіше трапляється у жінок. Формування діастолічної дисфункції пов'язано з гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ), коли в умовах гемодинамічного навантаження, по-перше, підвищується ригідність стінки ЛШ, по-друге, формується його гіпертрофія. Одним із ключових факторів гіпертрофічного процесу є міокардіальний фіброз, зумовлений накопиченням колагену, що призводить до погіршення та уповільнення процесів релаксації та розтягнення ЛШ. Ремоделювання ЛШ відбувається у двох напрямках: з одного боку, визначається зростання кардіоміоцитів (гіпертрофія), з іншого боку – гіперплазія компонентів екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), що кардинально змінює структуру і функцію серцевого м'яза [2].

За даними епідеміологічних досліджень у США, 50% госпіталізацій із приводу серцевої недостатності пов'язані саме з діастолічною дисфункцією, а ризик смертності еквівалентний ризику у пацієнтів із систолічною дисфункцією [3]. За результатами дослідження EuroHeartSurvey, яке охоплювало 14 європейських країн, було встановлено, що хронічна серцева недостатність зі збе-

реженою фракцією викиду понад 50% становить приблизно третину усіх випадків, особливо серед людей похилого віку [4]. Однак що саме впливає на виникнення того чи іншого виду формування варіанта перебігу серцевої недостатності, особливо-сті ремоделювання ЛШ або інші ускладнення при артеріальній гіпертензії, остаточно не з'ясовано.

На ранніх стадіях серцево-судинного континууму гіпертрофія міокарда є адаптаційною реакцією на підвищене функціональне навантаження, яка зменшує напруження стінки ЛШ і його метаболічні потреби. Прогресування гіпертрофії ЛШ призводить до нівелювання захисного ефекту за рахунок зростання метаболічних потреб гіпертрофованого міокарда. Показано, що не тільки збільшення маси міокарда, а й особливості ремоделювання ЛШ впливають на серцево-судинну смертність, і навіть несуттєва зміна маси ЛШ у межах нормальних значень може слугувати прогностичною ознакою збільшення кардіоваскулярного ризику [5].

Термін «ремоделювання серця» був запропонований N. Sharp наприкінці 1970-х рр. для позначення структурних і геометричних змін після гострого інфаркту міокарда. Раніше ремоделювання серця трактували як структурно-геометричні зміни ЛШ, що включають процеси гіпертрофії міокарда і дилатації серця і призводять до зміни його геометрії й порушення систолічної та/або діастолічної функції. У 2000 р. було опубліковано Консенсус Міжнародного форуму з ремоделювання серця, який визначав його як групу молекулярних, клітинних та інтерстиціальних змін, що клінічно виявляються змінами розміру, форми та функції серця у результаті пошкодження серцевого м'яза [6].

Визначено, що фіброз є ранньою морфологічною ознакою пошкодження у пацієнтів із перевантаженням ЛШ тиском, а також фактором, який сприяє розвитку діастолічної і систолічної дисфункції. Таким чином, компенсаторна гіпертрофія ЛШ трансформується у серцеву недостатність через розвиток фіброзу, який пов'язаний зі збільшенням кількості волокон колагену, а також у результаті порушення його властивостей, що призводить до збільшення жорсткості міокарда. Крім

того, при гіпертрофічних процесах зменшується вміст еластичного колагену III типу та збільшується вміст жорсткого колагену I типу.

Діагностичні підходи щодо ремоделювання міокарда ґрунтуються на використанні сучасних методів візуалізації — ехокардіографії, магнітно-резонансної та електронно-променевої комп'ютерної томографії, які дають змогу встановити характер ремоделювання серця і визначити його геометрію.

Із позицій прогностичної значущості формування та перебігу серцевої недостатності вважають, що особливу увагу слід приділяти не тільки вивченню структурно-функціональних властивостей міокарда за даними інструментальних методів візуалізації, а також із діагностичної точки зору — процесам тканинних механізмів пошкодження як кардіоміоцитів, так і ЕЦМ. Останнім часом значно розширилися наукові уявлення про роль ЕЦМ у процесах формування міокардіального фіброзу. Фіброз серця — це процес патологічного ремоделювання позаклітинного матриксу, що призводить до відхилень у його складі та якості й порушення функції серцевого м'яза [7].

Спочатку проліферація ЕЦМ є захисним механізмом і може бути корисною для загоєння ран та регенерації тканин. Однак надмірне та безперервне відкладення ЕЦМ, особливо секреція колагену I типу, зумовлюють порушення функції тканин серця [8].

Із сучасних позицій ЕЦМ розглядають як метаболічно активний макромолекулярний комплекс, який має здатність до тканинної відповіді у вигляді проліферації, диференціації, міграції, інтенсивності біотрансформації колагену та апоптозу, які лежать в основі тканинного ремоделювання міокарда. ЕЦМ відіграє ключову роль у процесах органогенезу та посттравматичного загоювання при тканинних пошкодженнях. Він складається з білків (колаген, еластин, фібронектин, ламінін тощо), глюкозаміногліканів (вуглеводи, пов'язані зі складними білками — протеогліканами) і глікокон'югатів (вуглеводи, ковалентно пов'язані з іншими молекулами). Проте склад та якість міжклітинних компонентів міокардіального матриксу змінюються залежно від віку та фізіологічного стану міокарда (старіння, пошкодження, запалення тощо). Компоненти ЕЦМ здебільшого секретуються фібробластиами. Основним компонентом ЕЦМ серця є фібрилярний колаген I типу (85%), на колаген III типу припадає 11% [9]. Процеси синтезу та розпаду колагену регулюються фібробластиами. До теперішнього часу точну кількість фібробластів у серці людини не визначено; однак в експериментальних дослідженнях на серцях дорослих мишей було підтверджено, що близько 15% становлять серцеві фібробласти. Вони відповідають за фізіологічний та патологічний синтез ЕЦМ у серцевому м'язі та відіграють важливу роль у структурній, механічній і електричній перебудові міокарда [9, 10].

Серцевий м'яз складається з різних типів клітин. Лише 25–35% усіх клітин дорослого сер-

цевого м'яза представлено кардіоміоцитами [11]. В ембріональному періоді серцеві клітини-попередники диференціюються в кардіоміоцити, які потім починають розмножуватися [12]. Зростання серця плода є результатом проліферації кардіоміоцитів, однак у серці дорослої людини процес оновлення кардіоміоцитів дуже обмежений, якщо він взагалі існує. Незабаром після народження дитини клітини виходять із клітинного циклу, було продемонстровано, що коефіцієнт оновлення кардіоміоцитів у дорослому серці людини становить менше 1% на рік [13].

У серці присутня значна кількість неміоцитів. Їх популяція включає судинні та лімфатичні ендотеліальні клітини, фібробласти, гладком'язові клітини судин, перицити, тканинні макрофаги та лейкоцити (включаючи міелоїдні клітини, Т-клітини та В-клітини). В експериментальних моделях було показано, що близько 64% популяції неміоцитарних клітин у миші та 54% у серці людини є ендотеліальними клітинами, приблизно 9% та 3% лейкоцитів виявлено у серці мишей та людини відповідно [14].

Серцевий фіброз — це рубцева подія в серцевому м'язі, яка характеризується підвищеним відкладенням колагену I типу, а також активацією та диференціюванням серцевих фібробластів у міофібробласти [9, 15]. Ці патологічні зміни призводять до підвищеної жорсткості матриксу та відхилень у роботі серця. Визначено три типи фіброзу міокарда: реактивний інтерстиціальний, інфільтративний інтерстиціальний і фіброз заміщення [16].

Реактивний інтерстиціальний фіброз формується при патологічних процесах, пов'язаних із перевантаженням тиском та при кардіоміопатіях [17–19], при цьому гістологічно посилюються проліферативні процеси в ЕЦМ без значної втрати кардіоміоцитів [16].

Інфільтративний інтерстиціальний фіброз характеризується тим, що гліколіпід накопичується в різних клітинах серця, що може спостерігатися у пацієнтів із рідкісною генетичною хворобою Фабрі, що включає дисфункціональний метаболізм сфінголіпідів [14].

Замісний фіброз виникає після пошкодження серця, такого, як інфаркт міокарда, де пошкоджені/некротизовані кардіоміоцити заміщуються переважно колагеном I типу (постінфарктне ремоделювання серця) [13].

Текстура фіброзу в пошкодженому серці сильно варіюється. Гістологічна оцінка за допомогою фарбування колагеном I типу людських фіброзних сердець виявила чотири різні типи фіброзних структур: інтерстиціальні, компактні, дифузні та плямисті [16]. Інтерстиціальний фіброз — це переважно скупчення колагенів між групами клітин. Компактний фіброз характеризується відкладенням великих і щільних колагенових структур, які повністю позбавлені кардіоміоцитів. Короткі ділянки фіброзу є характерними для дифузного

типу, тоді як довгі нитки колагенових волокон між пучками міокарда — для плямистого [16, 20].

Зазначене свідчить про ключову роль компонентів ЕЦМ у процесах міокардіального фіброзу, коли молекулярні механізми міжклітинної комунікації обумовлюють формування жорсткого колагенового каркасу та є початковим етапом розвитку дисфункції серця. Значущість компонентів ЕЦМ як основних біорегуляторів процесів ремоделювання на основі нових даних стає науково об-

грунтованим напрямком досліджень. Організація ЕЦМ та механізми клітинно-рецепторної взаємодії між клітинними та позаклітинними компонентами ЕЦМ визначають зміни електричних і механічних властивостей серця. Вивчення міжклітинних взаємодій ЕЦМ дає змогу краще зрозуміти механізми зміни геометрії та функції серця, а вивчення активності компонентів матриксу відкриє нові можливості таргетного терапевтичного впливу на молекулярні механізми ремоделювання серця.

#### Список літератури

1. *Bauml M. A., Underwood D. A.* Left ventricular hypertrophy: an overlooked cardiovascular risk factor // *Cleveland. Clin. J. Med.* 2010. Vol. 77 (6). P. 381–387. doi: <https://doi.org/10.3949/ccjm.77a.09158>
2. *Cacciapuoti F.* Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy (LVH) in systemic hypertension (SH)-possible therapeutic perspectives // *J. Am. Soc. Hypertens.* 2011. Vol. 5 (6). P. 449–455. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jash.2011.08.006>
3. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Molecular Pathways of the Aging Myocardium / F. S. Loffredo, A. P. Nikolova, J. R. Pancoast, R. T. Lee // *Circ. Res.* 2014. Vol. 115. P. 97–107. doi: <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.302929>
4. The Euro Heart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis / J. G. F. Cleland et al. // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24 (5). P. 442–463. doi: 10.1016/s0195-668x(02)00823-0
5. Diastolic heart failure — evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction / R. Martos et al. // *Circulation.* 2007. Vol. 115. P. 888–895. doi: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.638569>
6. *Cohn J. N., Ferrari R., Sharpe N. J.* Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling // *Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 35 (3). P. 569–582. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00630-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00630-0)
7. Assessment of nonischemic myocardial fibrosis / C. Jellis, J. Martin, J. Narula, T. H. Marwick // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 56. P. 89–97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.047>
8. The processes and mechanisms of cardiac and pulmonary fibrosis / L. A. Murtha et al. // *Front. Physiol.* 2017. Vol. 8. P. 121–132.
9. *Souders C. A., Bowers S. L. K., Baudino T. A.* Cardiac fibroblast // *Cell.* 2009. Vol. 105. P. 1164–1176. doi: <https://doi.org/10.1161/circresaha.109.209809>
10. *Zeisberg E. M., Kalluri R.* Origins of cardiac fibroblasts // *Circ. Res.* 2010. Vol. 107. P. 1304–1312. doi: <https://doi.org/10.1161/circresaha.110.231910>
11. Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens / J. G. Travers et al. // *Circ. Res.* 2016. Vol. 118. P. 1021–1040.
12. *Takahashi K., Yamanaka S.* Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors // *Cell.* 2006. Vol. 126. P. 663–676. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
13. Cardiac regeneration lessons from development / F. X. Galdos et al. // *Circ. Res.* 2017. Vol. 120. P. 941–959.
14. Revisiting cardiac cellular composition / A. R. Pinto et al. // *Circ. Res.* 2016. Vol. 118. P. 400–409.
15. Imaging of myocardial fibrosis in patients with end-stage renal disease: current limitations and future possibilities / P. M. Grahamown et al. // *Biomed. Res. Int.* 2017. Vol. 2017. P. 1–14.
16. Fibrosis and cardiac arrhythmias / S. de Jong, T. A. B. van Veen, H. V. M. van Rijen, J. M. T. de Bakker // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2011. Vol. 57. P. 630–638. doi: <https://doi.org/10.1097/fjc.0b013e318207a35f>
17. Phenotyping of myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. Influence on clinical outcome / B. Ravassa et al. // *J. Hypertension.* 2017. Vol. 35. P. 853–861. doi: <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001258>
18. Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study / H. Izawa et al. // *Circulation.* 2005. Vol. 112. P. 2940–2945. doi: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.571653>
19. *Echegaray K.* Role of myocardial collagen in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction and symptoms of heart failure / K. Echegaray et al. // *Rev. Esp. Cardiol (English ed).* 2017. Vol. 70. P. 832–840. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.12.038>
20. *Zeisberg M., Kalluri R.* Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 1. Common and organ-specific mechanisms associated with tissue fibrosis // *Am. J. Physiol. Cell.* 2013. Vol. 304. P. 216–225. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00328.2012>

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА: ФОКУС НА ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ МАТРИКС

Т. Н. АМБРОСОВА, Т. В. АЩЕУЛОВА

В обзоре приведены данные о роли экстрацеллюлярного матрикса в развитии миокардиального фиброза в контексте развития диастолической дисфункции у пациентов с повышенным артери-

альным давлением. Освещены основные структуры и функции экстрацеллюлярного матрикса миокарда, его клеточные компоненты. Рассмотрены вопросы формирования различных типов миокардиального фиброза.

*Ключевые слова: диастолическая дисфункция, экстрацеллюлярный матрикс, миокардиальный фиброз, кардиомиоциты, фибробласты.*

**PATHOGENETIC ROLE OF MYOCARDIAL FIBROSIS:  
FOCUS ON EXTRACELLULAR MATRIX**

T. M. AMBROSOVA, T. V. ASHCHEULOVA

The review presents data on the role of extracellular matrix in development of myocardial fibrosis in the context of developing diastolic dysfunction in the patients with high blood pressure. The main structures and functions of extracellular matrix of myocardium, its cellular components have been highlighted. The formation of different types of myocardial fibrosis has been considered.

*Key words: diastolic dysfunction, extracellular matrix, myocardial fibrosis, cardiomyocytes, fibroblasts.*

Надійшла 03.09.2020