УДК 616.124

ВОЗДЕЙСТВИЕ БОЛЬШИХ И МАЛЫХ ДОЗ АДРЕНАЛИНА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО И ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

[1]Вебер В.Р., [1]Рубанова М.П., [1]Губская П.М., [2]Карев В.Е., [1]Жмайлова С.В., [1]Евсеев М.Е.

[1]Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, e-mail: gogathejedi@gmail.com;
[2]Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

В данном исследовании изучено влияние больших и малых доз адреналина на ремоделирование левого и правого желудочков сердца крыс линии Вистар при моделировании различных вариантов хронического стресса. В эксперименте крысам линии Вистар интраперитонеально вводились большие и малые дозы адреналина в течение двух недель. Морфологические изменения в миокарде правого и левого желудочков анализировались через 2 недели от начала введения препарата и через 1 месяц после прекращения его введения. Было показано, что выраженные морфологические изменения (фиброз и отек внеклеточного матрикса) возникают при введении как малых, так и больших доз и не только развиваются в обоих желудочках уже через 2 недели, но и сохраняются через месяц. Более выраженные изменения наблюдаются в правом желудочке, где носят дозозависимый характер. В левом желудочке зависимости изменений от дозы адреналина выявлено не было.

Ключевые слова: ремоделирование миокарда, левый желудочек, правый желудочек, адреналин, кардиомиоциты, коллаген, внеклеточные пространства

MYOCARDIAL REMODELING OF THE LEFT AND RIGHT VENTRICLE OF WISTAR RATS FOLLOWING CHRONIC EPINEPHRINE ADMINISTRATION IN LARGE AND SMALL DOSES

[1]Veber V.R., [1]Rubanova M.P., [1]Gubskaya P.M., [2]Karev V.E., [1]Zhmaylova S.V., [1]Evseev M.E.

[1]Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Novgorod, e-mail: gogathejedi@gmail.com;
[2]Russian Research Institute of Childhood Infections, Saint-Petersburg, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

This study investigated the effect of large and small doses of epinephrine on the remodeling of the left and right ventricles of Wistar rats in different models of chronic stress. In the experiment, Wistar rats were injected intraperitoneally with large and small doses of epinephrine for two weeks. Morphological changes in the myocardium of the right and left ventricles were analyzed after 2 weeks from the start of epinephrine administration, and at 1 month after last administration. It has been shown that severe morphological changes (fibrosis and edema of the extracellular matrix) occur when epinephrine is administered in both small and large doses, and noted changes not only develop in both ventricles in 2 weeks, but persist in a month after. More pronounced changes were observed in the right ventricle, which are dose dependent. In the left ventricle no changes depending on the dose of adrenaline were noted.

Keywords: myocardium remodeling, left ventricle, right ventricle, adrenalin, epinephrine, cardiac myocytes, collagen, extracellular space

Вопросам ремоделирования сердца при артериальной гипертензии (АГ) и возможности их обратного развития в последние годы уделяется большое внимание [2, 3, 7, 9]. Сегодня показана роль стресса в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ [4, 5, 6, 8]. В ряде экспериментальных работ показано, что катехоламины могут вызывать развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) даже в дозах, не повышающих уровень артериального давления [10, 11].

Представляется интересным исследование особенностей ремоделирования сердца при хроническом стрессе, вызванном малыми и большими дозами катехоламинов.

Цель исследования: провести сравнительный анализ ремоделирования миокарда левого и правого желудочков сердца крыс линии Вистар под воздействием больших и малых доз адреналина

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на 30 крысах-самцах линии Вистар. Эксперимент проводился на крысах-самцах линии Вистар (питомник лабораторных животных «Рапполово»), сопоставимых по возрасту и массе (200 ± 20 г). Животные содержались в помещении с температурой воздуха 22 °C с 12-часовым циклом свет/темнота. Животные имели свободный доступ к воде и пище.

Экспериментальное исследование проводилось в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых в эксперименте (Директива 86/609/EEC). Протокол эксперимента, содержание животных и выведение их из опыта были составлены в соответствии с принципами биоэтики, изложенны-

ми в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и приказе МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Крысы были разделены на 3 серии:

I серия (малые дозы адреналина) – 10 крыс-самцов линии Вистар, которым на протяжении 2 недель 3 раза в день интраперитонеально вводились малые дозы адреналина из расчета 25 мкг/кг.

II серия (большие дозы адреналина) – 10 крыс-самцов линии Вистар, которым на протяжении 2 недель 3 раза в день интраперитонеально вводились большие дозы адреналина из расчета 50 мкг/кг (максимальная доза, не вызывающая некроз миокарда).

В I и II сериях эксперимента после прекращения введения препарата пятерым крысам производилась декапитация под эфирным наркозом и забор материала. Забор материала у оставшихся пяти крыс в каждой серии производился через 1 месяц после прекращения введения препарата, в течение которого крысы содержались без медикаментозных и стрессовых воздействий.

Контрольная серия – крысы, сопоставимые по возрасту и массе, которые содержались без медикаментозных и стрессовых воздействий.

Препараты вводились в дозах, не вызывающих некроз миокарда.

Через 2 недели введения препарата и после 1 месяца содержания крыс без медикаментозных и стрессовых воздействий под эфирным наркозом производилась декапитация и забор материала на исследование. Морфометрия парафиновых срезов, окрашенных по Ван-Гизону, проводилась с помощью сетки Г.Г. Автандилова [1] в 45 полях зрения в левом желудочке (ЛЖ) и в правом желудочке (ПЖ). В каждой серии эксперимента производился подсчет в объемных процентах (об.%) плотности кардиомиоцитов (КМЦ), коллагена и объема внеклеточного пространства (ВКП).

При статистической обработке полученных данных из методов непараметрической статистики нами использовался метод сравнения данных по медиане (M ± Sd) – критерий Фридмана с коэффициентом конкордации Кэндалла. Для визуализации полученных результатов исследования нами широко использовался графико-аналитический метод. Весь статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 99 (c) 1997 by StatSoft, Inc.

Результаты исследования и их обсуждение

Под влиянием малых доз адреналина в ЛЖ отмечено:

– уменьшение плотности КМЦ (рис. 1, а) с M = 77,87 ± 5,42 об.% в контрольной серии до M = 68,34 ± 10,85 об.% (χ^2 = 13,714; p = 0,00021);

– увеличение плотности коллагена (рис. 1, б) с M = 7,89 ± 4,02 об.% в контроле до M = 17,68 ± 9,01 об.% (χ^2 = 24,381; p = 0,00001);

– достоверное увеличение объема ВКП (рис. 1, в) с M = 6,83 ± 1,99 об.% до M = 10,76 ± 8,19 об.% соответственно (χ^2 = 4,667; p = 0,03076).

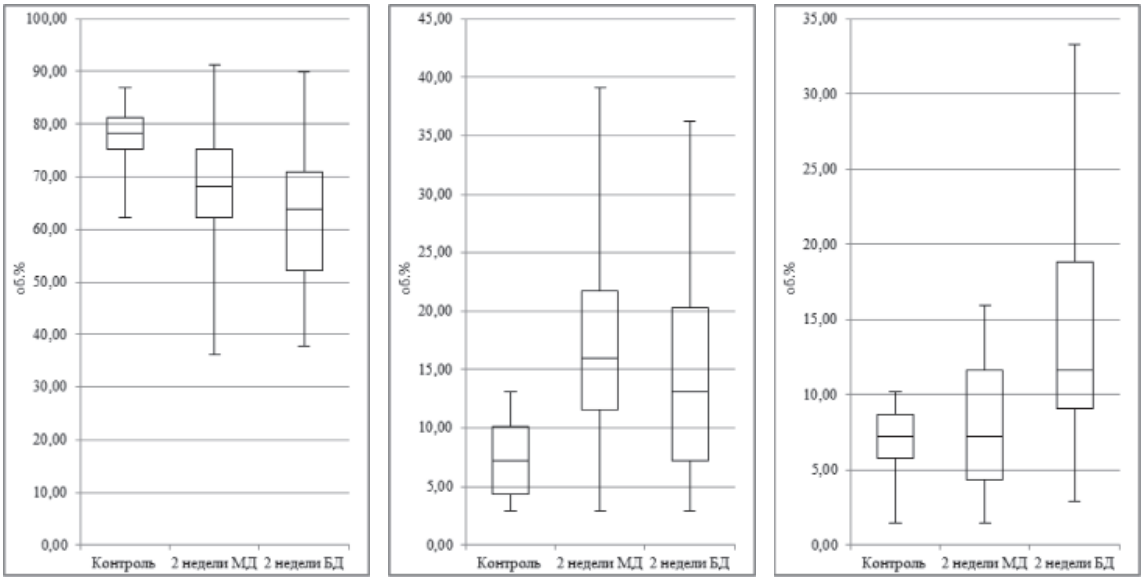
Таким образом, под влиянием малых доз адреналина значительно меняются структурные элементы внеклеточного матрикса, особенно ВКП.

Под влиянием больших доз адреналина в миокарде ЛЖ также отмечалось:

– значительное уменьшение плотности КМЦ (рис. 1, а) с 77,87 ± 5,41 об.% в контрольной серии до 62,38 ± 11,81 об.% (χ^2 = 33,800; *p* = 0,00001);

– увеличение плотности коллагена (рис. 1, б) с 7,89 ± 4,02 об.% в контроле до 14,94 ± 9,28 об.% (χ^2 = 8,804; p = 0,003);

– увеличение объема ВКП (рис. 1, в) с 6,83 ± 1,99 об.% до 16,62 ± 9,99 об.%; (χ^2 = 29,878; p = 0,00001).



а б в

Рис. 1. Изменение плотности кардиомиоцитов (а), коллагена (б) внеклеточных пространств (в) в об.% в миокарде левого желудочка через 2 недели введения малых (МД) и больших (БД) доз адреналина

То есть изменение структурных элементов миокарда ЛЖ под влиянием больших доз адреналина имело ту же направленность, что и после двухнедельного введения малых доз адреналина.

При сравнении влияния на структурные элементы миокарда ЛЖ больших и малых доз адреналина выявлена тенденция к более значительному снижению плотности КМЦ на больших дозах адреналина (M = 62,37 ± 11,81 об.%) по сравнению с малыми дозами адреналина (M = 68,34 ± 10,85 об.%), χ2 = 3,428; p = 0,064). Увеличение плотности коллагена было примерно одинаковым на малых и больших дозах адреналина. Объем ВКП был значительно больше на больших дозах адреналина (M = 16,62 ± 9,99 об.%) по сравнению с малыми дозами (M = 10,76 ± 8,19 об.%), χ2 = 11,756; p = 0,00061.

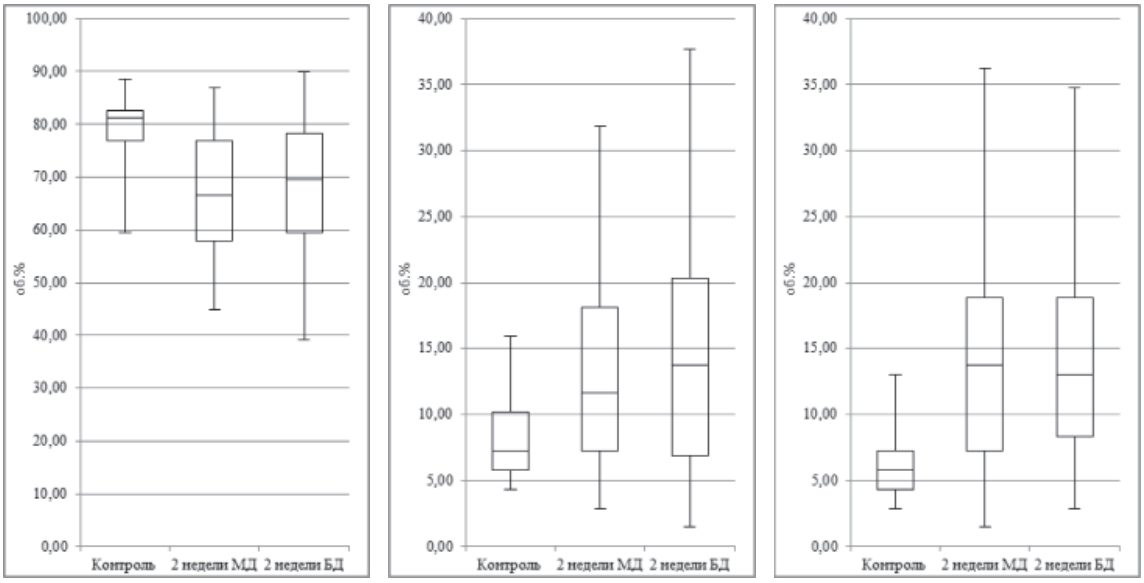
При сравнении влияния малых и больших доз адреналина на структурное ремоделирование миокарда левого желудочка особого внимания заслуживает достоверно более значительное повышение объема ВКП после введения больших доз адреналина, что, вероятно, связано с токсическим влиянием больших доз адреналина на миокард и более выраженным отеком внеклеточных пространств миокарда ЛЖ.

После двухнедельного введения малых доз адреналина в ПЖ отмечено:

– уменьшение плотности КМЦ (рис. 2, а) с 79,78 ± 5,92 об.% в контрольной серии до 66,63 ± 11,91 об.% (χ^2 = 13,091; p = 0,0003);

– увеличение плотности коллагена на 63,57% (рис. 2, б) с M = 8,20 ± 3,08 об.% в контроле до M = 13,97 ± 8,78 об.% (χ^2 = 11,000; p = 0,00091);

– увеличение объема ВКП в 2,4 раза (рис. 2, в) с M = 6,06 ± 2,26 об.% в контроле до M = 14,29 ± 8,53 об.% (χ^2 = 17,819; p = 0,00002).



а б в

Рис. 2. Изменение плотности кардиомиоцитов (а), коллагена (б) внеклеточных пространств (в) в об.% в миокарде правого желудочка через 2 недели введения малых (МД) и больших (БД) доз адреналина

Под влиянием больших доз адреналина в ПЖ также отмечалось:

– снижение плотности КМЦ (рис. 2, а) с М = 80,27 ± 5,24 об.% в контрольной серии до М = 66,71 ± 15,65 об% через 2 недели введения больших доз адреналина (χ^2 = 9,000; р = 0,0027);

– увеличение плотности коллагена на 62,5% (рис. 2, б) с М = 8,33 ± 2,96 об% в контрольной серии до M = 14,37 ± 9,25 об.% (χ^2 = 4,000; p = 0,046);

– увеличение объема ВКП более чем в 2 раза (рис. 2, в) с 5,52 ± 1,76 об.% в контроле до 13,41 ± 7,69 об.% под влиянием двухнедельного введения адреналина (χ^2 = 11,111; р = 0,00086).

При сравнении влияния больших и малых доз адреналина на миокард ПЖ выявлено, что уменьшение плотности кардиомиоцитов и увеличение плотности коллагена с объемом ВКП в миокарде ПЖ происходило в одинаковой степени независимо от

дозы вводимого в хроническом эксперименте адреналина.

Таким образом, как малые, так и большие дозы адреналина вызывали ремоделирование всех структурных элементов миокарда ЛЖ и ПЖ, но отличие состояло в том, что в ЛЖ отек интерстициальной ткани, проявляющийся увеличением объема ВКП, был более значительным при введении больших доз адреналина, а в ПЖ выраженность структурных изменений миокарда не зависела от дозы адреналина и была на малых дозах столь же значительной, как и на больших дозах, что может свидетельствовать о большей чувствительности правого желудочка к действию катехоламинов при моделировании хронического адренергического стресса.

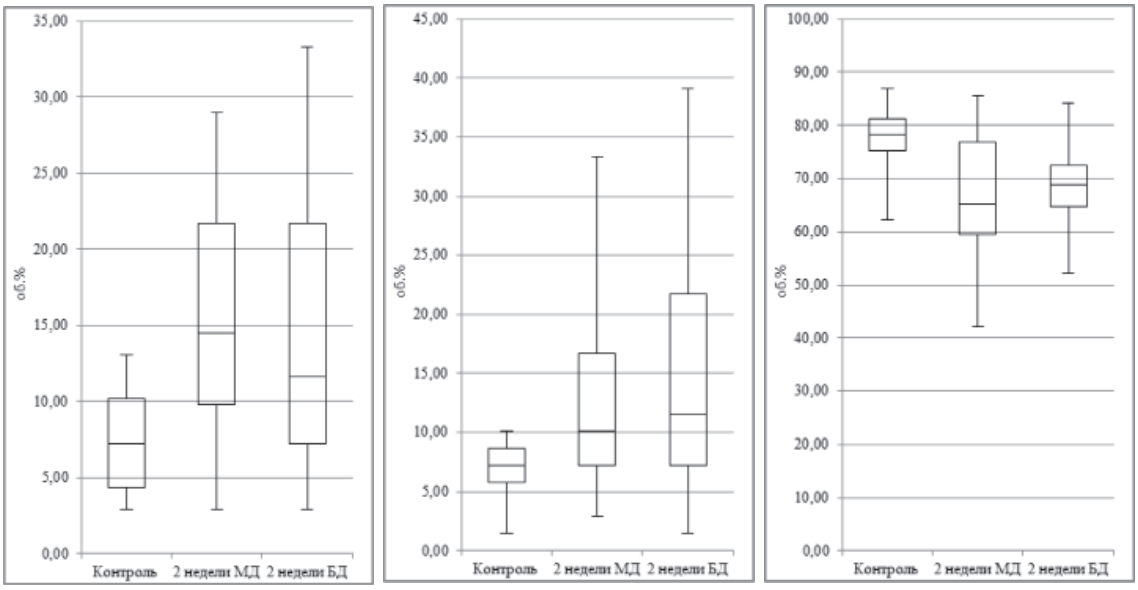
При сравнении влияния малых доз адреналина на миокард ЛЖ и ПЖ не выявлено достоверных различий по плотности КМЦ, но в то же время отмечалась значительно большая плотность коллагена в ЛЖ ($M = 17{,}68 \pm 9{,}01$ об.%), по сравнению с ПЖ ($M = 13{,}97 \pm 8{,}78$ об.%; $\chi^2 = 5{,}488$; $p = 0{,}019$). Объем же ВКП, напротив, был достоверно выше в ПЖ ($M = 14{,}29 \pm 8{,}53$ об.%), нежели в ЛЖ ($M = 10{,}76 \pm 8{,}19$ об.%; $\chi^2 = 5{,}233$; $p = 0{,}022$).

То есть под влиянием малых доз адреналина в ПЖ в большей степени увеличивается объем ВКП, а в ЛЖ – плотность коллагена.

Сравнительный анализ изменений плотности КМЦ, коллагена, объема ВКП через 2 недели введения больших доз адреналина достоверных различий между ЛЖ и ПЖ не выявил.

Через 1 месяц после прекращения введения крысам адреналина стоило бы ожидать регресс структурного ремоделирования миокарда. Однако результаты исследования показали, что в ЛЖ через месяц после прекращения введения адреналина плотность КМЦ (рис. 3, а) оставалась значительно меньше значений контрольной серии, причем достоверных различий на малых и больших дозах адреналина не было выявлено (плотность КМЦ через 1 месяц после введения малых доз адреналина составила $M = 66{,}67 \pm 10{,}64$ об.%, а после введения больших доз $M = 68{,}84 \pm 8{,}55$ об.% ($p > 0{,}05$). Плотность коллагена (рис. 3, б) и объем ВКП (рис. 3, в) через месяц введения как малых, так и больших доз адреналина в ЛЖ оставались значительно выше значений контрольной серии. Дозозависимого влияния адреналина на все структурные элементы миокарда ЛЖ через месяц введения адреналина не выявлено.

Таким образом, через 1 месяц «отдыха» после введения адреналина структурные изменения в миокарде ЛЖ сохранялись, причем они были практически одинаковы как на малых, так и на больших дозах адреналина. То есть, как это не покажется парадоксальным, но отдаленные последствия ремоделирования миокарда одинаковы на малых и больших дозах, и можно предположить, что под влиянием двухнедельного введения адреналина запускаются механизмы ремоделирования всех структурных элементов миокарда, которые продолжаются, несмотря на прекращение введения препарата и носят дозонезависимый характер.



а б в

Рис. 3. Изменение плотности кардиомиоцитов (а), коллагена (б) внеклеточных пространств (в) в об.% в миокарде левого желудочка через 1 месяц после введения малых (МД) и больших (БД) доз адреналина

В ПЖ через месяц после прекращения введения больших доз адреналина плотность КМЦ (рис. 4, а) была значительно меньше, чем через месяц после введения малых доз (М = 62,28 ± 12,15 об.% и М = 75,56 ± 11,55 об.% соответственно, χ^2 = 9,000; p = 0,002). Плотность коллагена (рис. 4, б) через месяц после прекращения хронического эксперимента на больших дозах адреналина была достоверно больше (М = 18,66 ± 8,17 об.%), чем на малых дозах (М = 10,89 ± 8,73 об.%), χ^2 = 11,111; p = 0,0009. Объем ВКП (рис. 4, в) через месяц после введения больших доз адреналина был в 7 раз больше (М = 13,85 ± 7,5 об.%), нежели после введения малых доз адреналина (М = 2,05 ± 1,31 об.%; χ^2 = 32,111; p = 0,0001).

Таким образом, выявлены значительные структурные изменения в миокарде ПЖ через месяц после введения адреналина, свидетельствующие об отсутствии регресса ремоделирования миокарда ПЖ, развившегося под влиянием хронического адренергического стресса.

Сравнительный анализ отдаленных структурных изменений в миокарде ЛЖ и ПЖ через месяц после прекращения введения малых доз адреналина показал, что плотность КМЦ в ЛЖ оставалась значительно ниже (М = 66,67 ± 10,64 об.%), нежели в ПЖ (М = 75,56 ± 11,55 об.%), χ^2 = 13,444; p = 0,00025. Плотность коллагена в ЛЖ и в ПЖ достоверно не различалась. Объем ВКП в ЛЖ был значительно выше (М = 14,25 ± 9,97 об.%), чем в ПЖ (М = 2,05 ± 1,31 об.%; χ^2 = 36,000; p = 0,0001).

Отдаленные последствия введения больших доз адреналина касались достоверно меньшей плотности КМЦ в ПЖ (М = 62,28 ± 12,15 об.%) по сравнению с ЛЖ (М = 68,84 ± 8,55 об.%), χ^2 = 4,235; p = 0,04 и значительно большей плотности коллагена в ПЖ – М = 20,41 ± 9,79 об.%), нежели в ЛЖ – М = 14,13 ± 8,59 об.% (χ^2 = 6,429; p = 0,01). По объему ВКП и плотности сосудов между ЛЖ и ПЖ достоверных различий не было выявлено.

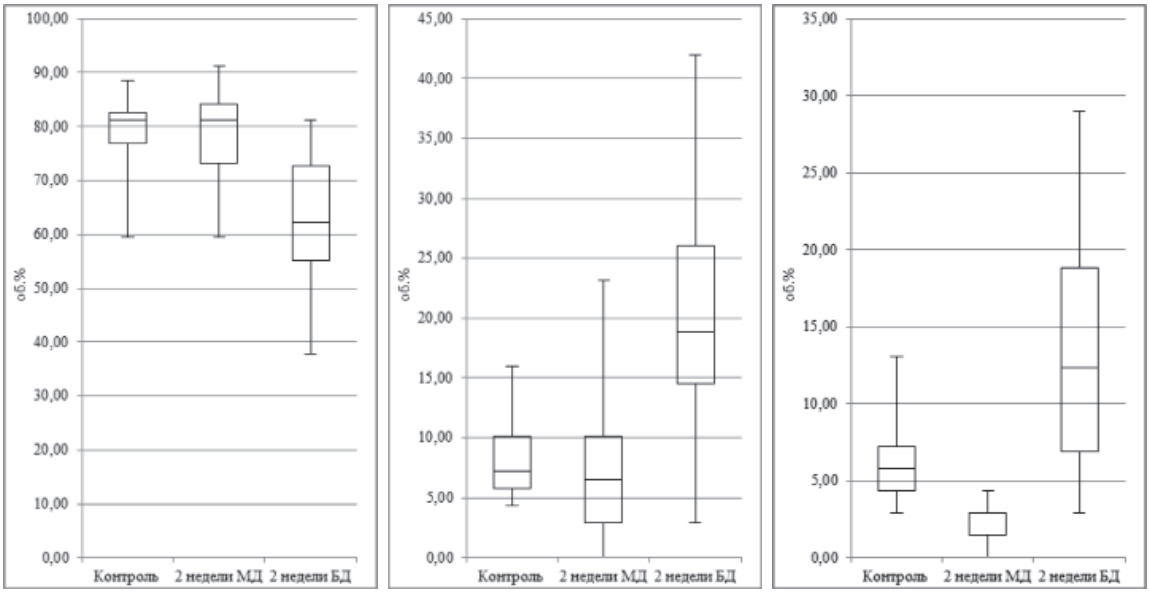


Рис. 4. Изменение плотности кардиомиоцитов (а), коллагена (б) внеклеточных пространств (в) в об.% в миокарде правого желудочка через 1 месяц после введения малых доз (МД) и больших доз (БД) адреналина

Несмотря на 1 месяц «отдыха», регресса структурных изменений, возникших в миокарде ЛЖ под влиянием малых доз адреналина, не произошло. Плотность КМЦ, коллагена, ВКП и сосудов в миокарде ЛЖ через месяц остается на том же уровне, что и сразу после двух недель введения малых доз адреналина.

В ПЖ, в отличие от ЛЖ, через месяц «отдыха» по сравнению со структурными изменениями, вызванными двухнедельным введением малых доз адреналина в ПЖ, повысилась плотность КМЦ с М = 68,34 ± 10,85 об.% через 2 недели до М = 75,56 ± 11,55 об.% через 1 месяц (χ^2 = 15,364; p = 0,00009), снизилась плотность коллагена с М = 13,92 ± 9,52 об.% до М = 10,89 ± 8,73 об.% соответственно (χ^2 = 7,364; p = 0,007), значительно уменьшался объем ВКП с 14,30 ± 9,14 до 2,05 ± 1,31 об.% (χ^2 = 66,364; p = 0,00001.

Таким образом, через 1 месяц после прекращения хронического эксперимента в ЛЖ регресса структурных изменений в миокарде, вызванных введением малых доз адреналина, не отмечалось. В ПЖ через месяц после прекращения введения малых доз адреналина плотность КМЦ и плотность коллагена восстановились до значений контрольной серии. Обращает на себя внимание значительное уменьшение объема ВКП через месяц «отдыха» по сравнению со значениями этого показателя через 2 недели введения малых доз адреналина и по сравнению со значениями контрольной серии. Столь выраженные изменения внеклеточных пространств, видимо, будут способствовать развитию нарушений микроциркуляции в миокарде ПЖ.

При сравнении отдаленных последствий ремоделирования миокарда и структурных изменений, вызванных двухнедельным введением больших доз адреналина в миокарде ЛЖ, значение медианы показателя плотности КМЦ увеличилось с M = 62,37 ± 11,81 об.% через 2 недели до M = 68,84 ± 8,55 об.% через месяц «отдыха» (χ^2 = 7,529; p = 0,006). Плотность коллагена, объем ВКП оставались такими же, как через 2 недели введения больших доз адреналина.

Таким образом, в ЛЖ через 1 месяц после прекращения введения больших доз адреналина увеличилась плотность КМЦ, при этом не достигая значений контрольной серии, сохранялись высокие значения медианы показателя плотности коллагена и объема ВКП и значительно уменьшилась плотность сосудов.

В ПЖ через месяц после окончания больших доз адреналина, по сравнению с изменениями в миокарде в контрольной точке 2 недели, плотность КМЦ по-прежнему оставалась на низком уровне, а плотность коллагена продолжала значительно нарастать (M = 20,41 ± 9,79 об.%), как относительно контрольной серии (M = 8,33 ± 2,96 об.%; χ^2 = 25,000, p = 0,006), так и значений плотности коллагена через 2 недели введения больших доз адреналина (M = 14,37 ± 9,25 об.%; χ^2 = 8,000, p = 0,005). То есть процесс фиброгенеза в ПЖ продолжается и через месяц после прекращения введения адреналина. Объем ВКП через 1 месяц (M = 13,85 ± 7,50 об.%) оставался на уровне значений медианы объема ВКП через 2 недели введения больших доз адреналина (M = 13,41 ± 7,69; p > 0,05) и был значительно выше значений контрольной серии (M = 5,51 ± 1,76 об.%; χ^2 = 13,444; p = 0,0003).

Таким образом, отдаленные последствия ремоделирования ПЖ под влиянием больших доз адреналина были гораздо тяжелее, чем в ЛЖ, поскольку отмечался значительный рост плотности коллагена, что, по сути, определяет ведущий патологический процесс в ПЖ, а самое главное, что в отличие от ЛЖ процессы фиброгенеза в ПЖ продолжают прогрессировать.

Выводы

1. Как малые, так и большие дозы адреналина вызывали ремоделирование всех структурных элементов миокарда ЛЖ и ПЖ, но отличие состояло в том, что на малых дозах адреналина объем ВКП больше увеличивался в ПЖ, а плотность коллагена – в ЛЖ, кроме того, в ЛЖ отек интерстициальной ткани, проявляющийся увеличением объема ВКП, был более значительным при введении больших доз адреналина, а в ПЖ выраженность структурных изменений миокарда не зависела от дозы адреналина и была на малых дозах столь же значительной, как и на больших дозах, что может свидетельствовать о большей чувствительности правого желудочка к действию катехоламинов при моделировании хронического адренергического стресса.

2. Через 1 месяц «отдыха» после введения адреналина структурные изменения в миокарде как ЛЖ, так и ПЖ сохранялись, причем в ЛЖ они были практически одинаковы как на малых, так и на больших дозах адреналина, а в ПЖ наиболее выраженные изменения отмечались через месяц после прекращения введения больших доз адреналина. Можно предположить, что под влиянием двухнедельного введения адреналина в миокарде обоих желудочков запускаются механизмы ремоделирования всех структурных элементов миокарда, которых продолжаются, несмотря на прекращение введения препарата, и в ЛЖ носят дозонезависимый характер.

3. Сравнительный анализ структурных отдаленных изменений в миокарде ЛЖ и ПЖ через месяц после прекращения хронического эксперимента показал, что изменения плотности КМЦ и объема ВКП на малых дозах адреналина были более выражены в ЛЖ, нежели в ПЖ, а после двухнедельного воздействия больших доз адреналина изменения плотности кардиомиоцитов и коллагена преобладали в ПЖ по сравнению с ЛЖ.

4. Через 1 месяц после прекращения введения малых доз адреналина регресса структурных изменений в миокарде ЛЖ не отмечалось. В ПЖ через месяц после прекращения введения малых доз адреналина

обращало на себя внимание значительное уменьшение объема ВКП как по сравнению со значениями этого показателя через 2 недели введения малых доз адреналина, так и по сравнению со значениями контрольной серии. Столь выраженные изменения внеклеточных пространств, видимо, будут способствовать развитию нарушений микроциркуляции в миокарде ПЖ.

5. Через 1 месяц после прекращения введения больших доз адреналина в ЛЖ увеличилась плотность КМЦ, при этом не достигая значений контрольной серии, сохранялись высокие значения показателя медианы плотности коллагена и объема ВКП. Отдаленные последствия ремоделирования ПЖ под влиянием больших доз адреналина были гораздо тяжелее, чем в ЛЖ, поскольку отмечался значительный рост плотности коллагена, что свидетельствует о прогрессировании процессов фиброгенеза в миокарде ПЖ.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. – М.: Медицина, 1990. – С. 204–205.

2. Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Иванова С.В. и др. Структурно-функциональные изменения правого желудочка при артериальной гипертензии – причина или следствие хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность – 2005. – Т.6. № 3. – С. 117–119.

3. Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В., Копина М.Н. Диастолическая функция левого и правого желудочка у больных артериальной гипертонией и возможности ее коррекции // Сердечная недостаточность – 2005. – № 3(31). – С. 107–109.

4. Никитина Ю., Копылов Ф. Психосоматические аспекты ишемической болезни сердца // Врач. – 2008. – № 4. – С. 2–5.

5. Оганов Р.Г., Погосова Г.В. Стресс: что мы знаем сегодня об этом факторе риска // Рациональная фармакотерапия в кардиологи. – 2007. – № 3. – С. 60–67.

6. Погосова Г.В. Признание значимости психоэмоционального стресса в качестве сердечно-сосудистого фактора риска первого порядка // Кардиология. – 2007. – № 2. – С. 65–72.

7. Чазова И.Е., Дмитриева В., Толпыгина С., Ратова Л. Структурно-функциональные изменения миокарда при артериальной гипертонии и их прогностическое значение. // Тер. арх. – 2002. – № 9. – С. 50–56.

8. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: результаты многоцентрового исследования // Кардиология. – 2007. – № 3. – С. 28–37.

9. Шляхто Е.В. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни – патогенетические факторы и прогностическое значение // Кардиология СНГ. – 2003. – Т. 1. – № 1. – С. 13–18.

10. Laks M.N., Morady F. Norepinephrine the myocardial hypertrophy hormone // Amer. Heart J. – 1976. – Vol. 91. – P. 674–675.

11. Simpson P. Norepinephrin – stimulated hypertrophy of cultured rate myocardial cells is an alpha-1 adrenergic response // J clin invest. – 1983. – Vol. 72. – P. 732–738.

References

1. Avtandilov G.G. Medicinskaja morfometrija. Rukovodstvo M.: Medicina, 1990. pp. 204–205.

2. Vasjuk Ju.A., Hadzegova A.B., Ivanova S.V. i dr. Strukturno-funkcional'nye izmenenija pravogo zheludochka pri arterial'noj gipertenzii prichina ili sledstvie hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti // Serdechnaja nedostatochnost' 2005. T.6. no. 3. pp. 117–119.

3. Veber V.R., Rubanova M.P., Zhmajlova S.V., Kopina M.N. Diastolicheskaja funkcija levogo i pravogo zheludochka u bol'nyh arterial'noj gipertoniej i vozmozhnosti ee korrekcii // Serdechnaja nedostatochnost' 2005. no. 3(31). pp. 107–109.

4. Nikitina Ju., Kopylov F. Psihosomaticheskie aspekty ishemicheskoj bolezni serdca // Vrach. 2008. no. 4. pp. 2–5.

5. Oganov R.G., Pogosova G.V. Stress: chto my znaem segodnja ob jetom faktore riska // Racional'naja farmakoterapija v kardiologi. 2007. no. 3. pp. 60–67.

6. Pogosova G.V. Priznanie znachimosti psihojemocional'nogo stressa v kachestve serdechno-sosudistogo faktora riska pervogo porjadka // Kardiologija. 2007. no. 2. pp. 65–72.

7. Chazova I.E., Dmitrieva V., Tolpygina S., Ratova L. Strukturno-funkcional'nye izmenenija miokarda pri arterial'noj gipertonii i ih prognosticheskoe znachenie. // Ter. arh. 2002. 9. pp. 50–56.

8. Chazov E.I., Oganov R.G., Pogosova G.V. i dr. Kliniko jepidemiologicheskaja programma izuchenija depressii v kardiologicheskoj praktike: u bol'nyh arterial'noj gipertoniej i ishemicheskoj bolezn'ju serdca: rezul'taty mnogocentrovogo issledovanija // Kardiologija. 2007. no. 3. pp. 28–37.

9. Shljahto E.V. Remodelirovanie serdca pri gipertonicheskoj bolezni — patogeneticheskie faktory i prognosticheskoe znachenie // Kardiologija SNG. 2003. T. 1. no. 1. pp. 13–18. Laks M.N., Morady F. Norepinephrine the myocardial hypertrophy hormone // Amer. Heart J. 1976. Vol. 91. pp. 674–675.

10. Laks M.N., Morady F. Norepinephrine the myocardial hypertrophy hormone // Amer. Heart J. 1976. Vol. 91. pp. 674–675.

11. Simpson P. Norepinephrin stimulated hypertrophy of cultured rate myocardial cells is an alpha-1 adrenergic response // J clin invest. 1983. Vol. 72. pp. 732–738.

Рецензенты:

Рыбакова М.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург;

Прошина Л.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой морфологии человека ИМО, НовГУ им. Ярослава Мудрого, г. Великий Новгород.

Работа поступила в редакцию 04.09.2014.