

Патогенетическая и прогностическая значимость молекулярных маркеров ремоделирования миокарда у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург

Резюме. Известно, что существуют особенности ремоделирования миокарда при различных заболеваниях сердца. Однако влияние сигнальных регуляторных факторов в его развитии и их значимость в прогнозировании течения хронической сердечной недостаточности остаются неясными. Рассматривается значение ключевых маркеров апоптоза, внеклеточного матрикса, p-38α в миокарде у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью различной этиологии, в развитии сердечно-сосудистых осложнений после кардиохирургических операций. Установлено, что сочетание сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и клапанных пороков представляют собой специфические фенотипы с особенной реорганизацией миокарда. При сочетании сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца без сердечно-сосудистых осложнений в миокарде отмечалась более высокая активность caspase-9 и TIMP-1, а также выявлены отличия в морфометрических данных в сравнении с группой, страдающей сердечной недостаточностью и пороками сердца. В группах с неблагоприятным исходом кардиохирургических операций при сердечной недостаточности различной этиологии отличия в морфологических показателях и активности молекулярных маркеров миокарда отсутствовали. Данный факт позволяет рассматривать активацию caspase-9, MMP-9, p38α в миокарде в качестве прогностических маркеров неблагоприятного исхода кардиохирургических операций у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, независимо от этиологии. Более высокий процент сердечно-сосудистых осложнений при сочетании сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца связан, вероятно, с менее благоприятным фенотипом миокарда и нуждается в специфической фармакологической коррекции до проведения кардиохирургических операций.

Ключевые слова: ремоделирование миокарда, сердечная недостаточность, прогноз, caspase-9, bcl-2, матриксная металлопротеиназа-9, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, p-38α-митоген-активируемая протеинкиназа.

Введение. Ремоделирование миокарда включает комплекс молекулярных, клеточных и интерстициальных изменений, характеризующийся нарушением размера, формы и функции сердца в результате патологического воздействия [4]. Одним из наиболее ключевых негативных факторов реорганизации миокарда является гетерогенность электрического и структурного ремоделирования. Данный процесс может инициироваться ишемией, воспалением, гемодинамической перегрузкой и нейрогормональной активацией. Морфологическим субстратом ремоделирования сердца являются клеточные и тканевые изменения: гипертрофия, некроз, апоптоз сердечных миоцитов, пролиферация фибробластов, увеличение фибриллярного коллагена и фиброз миокарда [4, 16].

В настоящее время активно изучаются механизмы, ответственные за переход от компенсаторной гипертрофии к декомпенсации сердца с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН). В ряде исследований показано, что в формировании гипертрофии миокарда участвуют несколько сигнальных путей и факторов: семейство протеинкиназ В, митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК),

фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), инсулиноподобный фактор роста 1, гормон роста. При этом в развитии концентрической и эксцентрической гипертрофии миокарда центральная роль отводится семейству МАРК, а именно ERK и p38-киназам [11, 14, 15]. Динамические структурно-функциональные изменения во внеклеточном матриксе (ВМ) миокарда при ХСН также способствуют неблагоприятной миокардиальной реорганизации, включая увеличение количества стромальных клеток и нарушения в метаболизме коллагена I и III типа [7]. Матриксные металлопротеиназы (MMP) и их эндогенные тканевые ингибиторы (TIMP) играют важную роль в контроле ремоделирования ВМ. Показано, что при ХСН наблюдается нарушение баланса между MMP и TIMP, чаще всего между коллагеназами (MMP-1 и -8), желатиназами (MMP-2 и -9), стромелизином (MMP-3) и TIMP-1 и 2 [17]. При ХСН в миокарде одновременно наблюдаются активация апоптоза, некроза, аутофагии и воспалительных процессов, что приводит к потере массы сократительных миоцитов. Ключевыми участниками апоптоза являются митохондрии, про- и антиапоптотические белки семейства каспаз и bcl-2, апоптозиндуцирующий фактор, цитохром

С, эндонуклеазы, р53 и ряд других [10, 12]. Известно, что соотношение про- и антиапоптотических маркеров имеет важное значение и рассматривается как фактор структурного гомеостаза миокарда.

В настоящее время существует мнение, что, несмотря на общие закономерности ремоделирования сердца, существует ряд структурно-геометрических и молекулярных особенностей реорганизации миокарда, зависящих от этиологии ХСН [4]. Неоднозначные эффекты регуляторных сигнальных молекул, полученные в многочисленных работах [4, 16], обуславливают целесообразность проведения новых исследований, направленных на изучение их патогенетической и прогностической роли при ХСН различной этиологии.

Цель исследования. Оценить особенности ремоделирования миокарда (по данным эхокардиографии и морфологических маркеров) и его влияние на прогноз у пациентов, страдающих ХСН различной этиологии, подвергшихся кардиохирургическим операциям (КХО).

Материалы и методы. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В исследование включены 43 мужчины, страдающие ХСН I–IIA стадией, I–III функциональным классом (ФК) по *New York Heart Association* (NYHA), госпитализированные в кардиохирургическое отделение для проведения плановой операции. В зависимости от этиологии ХСН пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составил 31 больной, страдающий ишемической болезнью сердца (ИБС). Во вторую группу вошли 12 пациентов, страдающих клапанными пороками сердца (ПС). Всем пациентам до КХО проводились физикальный осмотр, определение клинико-функционального состояния (проба с 6-минутной ходьбой (ПШХ), оценка клинического состояния по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) [5], эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах на аппарате «Acuson 128X10» (Япония) и стандартный объем лабораторно-инструментальных методов исследования.

Биоптаты миокарда ушка правого предсердия (УПП), полученные в процессе КХО, были изучены при помощи общегистологических, иммуногистохимических (оценка экспрессии синтеза белков caspase-9, bcl-2, MMP-9, TIMP-1 и p38 -митоген-активируемой протеинкиназы (p38) с использованием моноклональных антител и набора реактивов «Spring Bioscience» и «Sigma-Aldrich», Соединенные Штаты Америки – США) и морфометрических методов. Морфометрия осуществлялась в соответствии со сложившимися принципами системного количественного анализа [1] с применением программы «ImageJ 1,48v» (США). Экспрессию caspase-3, bcl-2 определяли как число окрашенных кардиомиоцитов (КМЦ), деленное на 1000 клеток в случайно выбранных 20 полях зрения. Оценку локализации и интенсивности иммунной реакции MMP-9, TIMP-1 и p38 проводили полуколичественным

методом +/-+++ в 20 случайно выбранных полях зрения (100%) под микровизором «mVizo-101». Диагноз ХСН установлен согласно рекомендациям общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов [5]. Все пациенты получали стандартную терапию согласно рекомендациям профессиональных сообществ [8].

У всех обследуемых на 10–14 сутки после операции оценивали частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Наличие хотя бы одного из осложнений относили к проявлению неблагоприятного госпитального исхода. Изучали взаимосвязи послеоперационных осложнений с данными ЭхоКГ и морфологическими изменениями в миокарде УПП с учетом этиологии ХСН. В исследование не включались пациенты с сопутствующими острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, иммунокомплексными заболеваниями и хроническими заболеваниями в стадии обострения. В качестве контроля использовались биоптаты УПП, полученные от 7 мужчин, погибших трагически и не имеющих патологии сердечно-сосудистой системы и значимой патологии со стороны других органов.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Statistica 7.0». Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что обследуемые обеих групп достоверно не отличались по тяжести ХСН (табл. 1). ЭхоКГ-показатели пациентов до КХО позволили выявить значимые отличия в группах ИБС/ПС по толщине межжелудочковой перегородки $12,74 \pm 1,71/14,4 \pm 2,11$ мм; массе миокарда (Мм) левого желудочка (ЛЖ) $312,30 \pm 85,06/389,14 \pm 97,5$ г; КДО правого предсердия $45,62 \pm 5,89/54,72 \pm 10,87$ мл; систолическому давлению в легочной артерии $29,04 \pm 7,03/37,6 \pm 15,58$ мм рт. ст. При этом линейные и объемные размеры полости ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, диастолическая функция достоверно в группах не отличались.

У всех обследованных наблюдались нарушения геометрической адаптации: во 2-й группе в 100% случаев определялась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, при этом в 1-й группе встречались и другие типы ремоделирования ЛЖ (рис. 1).

У пациентов после КХО имел место 1 (1,1%) летальный исход в связи с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности в группе больных, страдающих ИБС. Также у больных, страдающих ИБС, отмечалась более высокая частота ССО по сравнению с больными, страдающими ПС (рис. 2). После КХО в группах ИБС/ПС диагностированы следующие виды ССО: 4/1 случай пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, 1/0 пароксизм фибрилляции желудочков, 1/0 полной АВ блокады с постановкой кардиостимулятора, 1/0 инфаркта миокарда, 0/1 тампонады сердца.

При морфологическом исследовании миокарда УПП у пациентов обеих групп выявлялись структурно-

Таблица 1

Клинико-анамнестические показатели пациентов с ХСН, подвергшихся кардиохирургической операции, абс (%); M±m

Показатель	Группа	
	1-я	2-я
Возраст, лет	58,37±6,29	57,36±10,93
ИБС. Стенокардия: I ФК	2 (6,5)	–
II ФК	12 (38,7)	–
III ФК	16 (51,6)	–
IV ФК	1 (3,2)	–
ИМ в анамнезе	25 (58,1)	–
ФП постоянная форма	2 (6,5)	2 (16,6)
ФП пароксизмальная форма	10 (32,2)	7 (58,3)
АГ: 1 степени	6 (19,3)	8 (74,4)
2 степени	1 (3,2)	2 (16,6)
3 степени	24 (77,4)	2 (16,6)
ХРБС	–	3 (25)
Пороки сердца: МС	–	2 (16,6)
МН	–	6 (50)
АН	–	3 (25)
КПС	–	9 (75)
ХСН: I стадия	11 (35,5)	0
II A стадия	20 (64,5)	12 (100)
ХСН ФК по по NYHA: ФК I	5 (16,1)	0
ФК II	17 (54,8)	8 (72,7)
ФК III	9 (29,03)	3 (27,3)
ПШХ, м	335,4±78,1	329,7±90,9
ШОКС, балл	4,96±1,75	5,36±2,01

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий; АГ – артериальная гипертензия; ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца; МС – митральный стеноз; МН – митральная недостаточность; АН – аортальная недостаточность; КПС – комбинированный порок сердца.

функциональные изменения, выраженность которых достоверно не зависела от стадии и ФК ХСН. При этом во 2-й группе без ССО наблюдались достоверно более выраженная гипертрофия КМЦ, более высокая объемная плотность (ОП) капилляров и ОП КМЦ, меньшая степень миокардиального фиброза (табл. 2), что сопоставимо с данными ЭхоКГ. В 1-й группе без ССО отмечались достоверно более высокие ОП стромы, диаметр ядер КМЦ, индекс Керногана (отношение толщины сосудистой стенки артериол к радиусу их просвета) и более низкий трофический индекс (отношение удельного объема капилляров к удельному объему паренхимы). Чаше встречались участки мононуклеарной инфильтрации миокарда. В обеих группах с ССО выявлялись значимое уменьшение диаметра ядер КМЦ, ОП капилляров, увеличение индекса Керногана и ОП стромы.

Морфологические изменения экспрессии белков caspase-9, bcl-2, MMP-9, TIMP-1 и p38α в группах сопровождались разнородной иммуногистохимической (ИГХ) картиной миокарда УПП. Так, в 1-й группе с ССО отмечалось достоверное увеличение индекса апоптоза, высокая экспрессия MMP-9, TIMP-1 и p38 по сравнению с больными без ССО. Внутри 2-й группы наблюдалась похожая ИГХ картина. В 1-й группе с неблагоприятным исходом КХО индекс апоптоза сопровождался более высокой экспрессией p38α.

По мнению В.А. Казакова [2], В.А. Казакова и др. [3], морфофункциональное состояние миокарда УПП полностью отражает морфологические и ИГХ изменения в миокарде ЛЖ, то есть является своеобразным «зеркалом» последнего. Результаты, полученные в нашем исследовании, согласуются с данными вышеуказанных авторов. Значимая гипертрофия миокарда

Таблица 2

Структурно-функциональные изменения миокарда УПП у пациентов обеих групп, M±m

Показатель	Контрольная группа, n=7	Благоприятный исход КХО		Неблагоприятный исход КХО	
		1-я группа, n=23	2-я группа, n=10	1-я группа, n=8	2-я группа, (n=2)
Морфометрические показатели миокарда УПП в группах					
d КМЦ, мкм	12,14±3,52	15,09±3,88*	17,39±4,31^#	13,28±2,46	13,25±3,42
d ядра КМЦ, мкм	4,92±1,09	6,46±1,77*	6,04±1,73^#	5,03±1,15	5,37±1,58\$
ОП КМЦ, объемные об.%	79,08±7,36	62,08±8,21*	67,08±7,95^#	51,93±10,78	56,75±6,66
ОП стромы, об.%	16,96±5,38	36,31±8,07*	29,58±7,29^#	48,06±10,78	43,25±6,53\$
ПСО	3,96±0,98	1,69±1,08*	2,34±0,34^#	1,1±0,6	1,38±0,32\$
ОП капилляров, об.%	27,75±2,26	16,49±4,59	19,15±3,47#	15,17±3,72	16,97±4,26\$
Трофический индекс	0,56±0,08	0,36±0,04*	0,47±0,04^#	0,31±0,09	0,34±0,06
Индекс Керногана	0,51±0,66	1,02±0,5*	0,86±0,4^	1,94±0,5	1,54±0,41\$
Иммуногистохимические показатели миокарда УПП в группах					
Caspase-9, ‰	0,01±0,001	2,11±0,24	1,65±0,32#	5,78±0,87*	5,21±0,64^\$
Bcl-2, ‰	0,03±0,001	0,26±0,29	0,32±0,26#	0,23±0,15	0,27±0,24^
MMP-9	++/+++ (20/80%)	+/++ (66/34%)	+/++ (67/33%)	++/+++ (31/69%)*	++/+++ (30/70%)^
TIMP-1	+/+++ (20/80%)	++/+++ (43/57%)	+/++ (39/61%)#	++/+++ (6/94%)*	++/+++ (2/98%)^
p38α	++/+++ (20/80%)	++/+++ (67/33%)	++/+++ (64/36%)	++/+++ (25/75%)*	++/+++ (35/64%)^\$

Примечание: * – различия внутри 1-й группы с благоприятным и неблагоприятным исходом КХО; ^ – внутри 2-й группы с благоприятным и неблагоприятным исходом КХО; # – между 1-й и 2-й группами с благоприятным исходом КХО; \$ – между 1-й и 2-й группами с неблагоприятным исходом КХО.

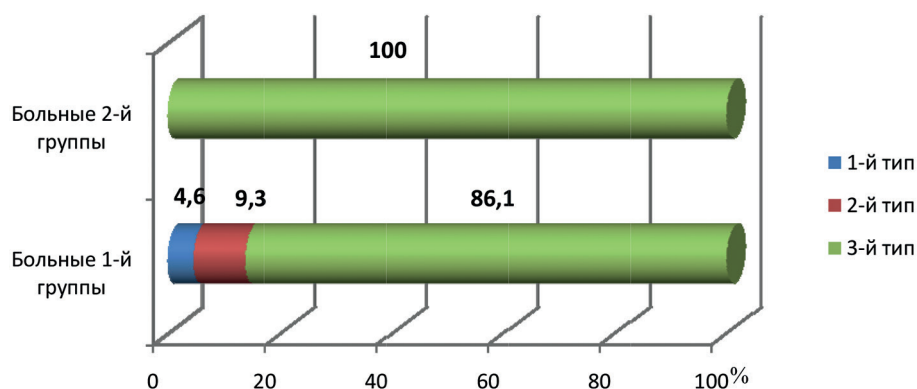


Рис. 1. Сравнительная характеристика типов ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов, страдающих ХСН, до КХО: 1-й тип – концентрическое ремоделирование; 2-й тип – концентрическая гипертрофия; 3-й тип – эксцентрическая гипертрофия

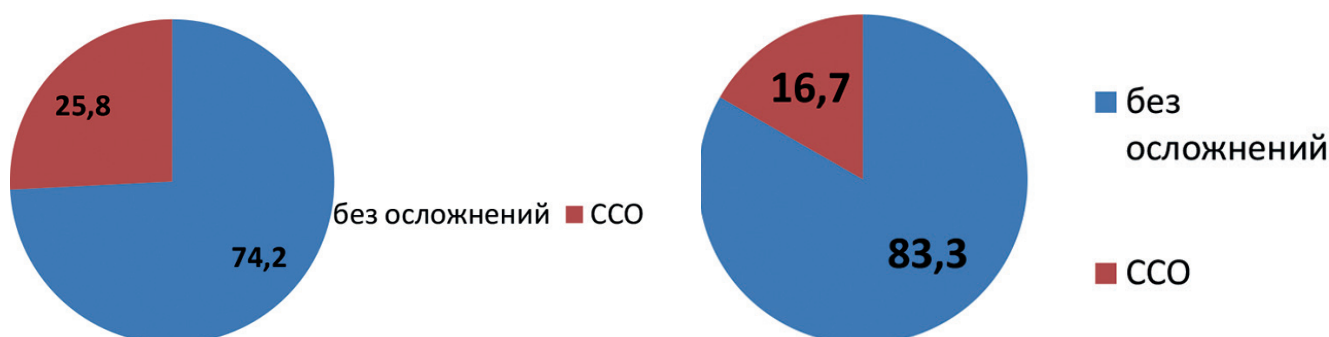


Рис. 2. Частота (%) ССО на 10–14 сут в обеих группах после КХО: а – больные, страдающие ИБС; б – больные, страдающие ПС

у пациентов с клапанными ПС установлена как по данным ЭхоКГ, так и по показателям морфометрии миокарда УПП. Известно, что гипертрофия миокарда – это компенсаторно-приспособительный ответ на увеличивающуюся на него нагрузку, поддерживающую систолическую функцию сердца [4, 16]. При этом достоверное уменьшение доли гипертрофированных КМЦ и активация апоптоза в обеих группах с ССО сопровождалась значимым увеличением ОП соединительной ткани и снижением трофического индекса, отражающего критическое состояние микроциркуляторного русла миокарда. Данные изменения свидетельствуют о развитии очагового кардиосклероза и регенераторно-пластической недостаточности миокарда, способствующей переходу от компенсаторной гипертрофии к его дисфункции [6, 9]. Избыточную экспрессию p38 α , наблюдаемую в обеих группах с ССО, ряд авторов связывают с гипертрофией миокарда, ишемией/реперфузионным повреждением в сердце и патологическим ремоделированием [15]. Известно, что p38 α индуцирует апоптоз и аутофагию, отрицательно влияя на сократимость миокарда [14, 15], что согласуется с результатами нашего исследования.

В миокарде УПП пациентов с ССО происходила существенная реорганизация как КМЦ, так и немы-

шечных клеток. В настоящее время ключевую роль в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса в сердце отводят семейству MMP/TIMP [16, 17]. Исследования L. Schirone et al. [16] показали, что MMP гидролизуют не только ключевые белки ВМ, но и многочисленные саркомерные и белки цитоскелета КМЦ. Дисбаланс активности MMP и TIMP может коррелировать со степенью гипертрофии и фиброза миокарда, что наблюдалось в миокарде у пациентов, страдающих ХСН. В обеих группах с ССО отмечалась активация экспрессии как MMP-9, так и TIMP-1. T. Morishita et al. [13] показали, что высокие значения MMP-9 и нарушение баланса MMP-9/TIMP-1 являются независимыми предикторами неблагоприятных событий у пациентов, страдающих ХСН, что также согласуется с результатами нашего исследования.

Закключение. Установлены явные отличительные особенности в ремоделировании миокарда ишемического и клапанного генезов у пациентов, страдающих ХСН. Пациенты, имеющие сочетание ИБС и клапанных ПС, вероятно, представляют собой специфические фенотипы с особенной реорганизацией миокарда. Больные, страдающие ИБС, с благоприятным исходом КХО по сравнению с больными, страдающими

ПС, характеризовались более высокой активностью проапоптотического маркера caspase-9 и TIMP-1, а также имели значимые отличия в морфометрических данных. Важным фактом является и то, что в обеих группах с неблагоприятным исходом КХО различия в морфологических и ИГХ характеристиках миокарда достоверно не определялись. При этом наблюдался неблагоприятный фенотип миокарда, характеризующийся для обеих групп высоким индексом апоптоза, высокой экспрессией MMP-9, TIMP-1 и p38. Можно предположить, что более высокий процент ССО при ИБС связан с исходно менее благоприятным фенотипом миокарда. Пациенты, страдающие ИБС, нуждаются в специфической фармакологической коррекции до проведения КХО.

Таким образом, продемонстрирована важность изучения этиологических особенностей в развитии ремоделирования и ХСН. Активация caspase-9, MMP-9, p38 в миокарде УПП может рассматриваться в качестве прогностического маркера неблагоприятного исхода КХО у пациентов, страдающих ХСН независимо от этиологии.

Литература

1. Автандилов, Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина. – 1984. – 285 с.
2. Казаков, В.А. Морфологические аспекты послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией / В.А. Казаков // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 376–383.
3. Казаков, В.А. Корреляционные взаимосвязи гистоморфометрических показателей миокарда различных отделов сердца в норме и при хронической сердечной недостаточности / В.А. Казаков [и др.] // Бюлл. сиб. мед. – 2009. – № 3. – С. 43–48.
4. Калюжин, В.В. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? / В.В. Калюжин [и др.] // Бюлл. сиб. мед. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 120–139.
5. Мареев, В.Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пере-
смотреть) / В.Ю. Мареев [и др.] // Журн. сер. недостат. – 2013. – Т. 14, № 7. – С. 379–472.
6. Непомнящих, Л.М. Регенераторно-пластическая недостаточность сердца: морфологические основы и молекулярные механизмы / Л.М. Непомнящих, Е.Л. Лушникова, Д.Е. Семенов. – М.: РАМН. – 1998. – 183 с.
7. Осипова, О.А. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца / О.А. Осипова [и др.] // Журн. сер. недостат. – 2016. – Т. 17, № 5. – С. 357–364.
8. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 / Росс. кардиол. журн. – 2017. – Т. 141, № 1. – С. 7–81.
9. Саликова, С.П. Морфологические аспекты ремоделирования сердца при хронической сердечной недостаточности / С.П. Саликова, А.А. Стадников, А.П. Семагин // Морфология. – 2002. – Т. 122, № 5. – С. 60–62.
10. De Meyer, G.R. Role of autophagy in heart failure associated with aging / G.R. De Meyer, G.W. De Keulenaer, W. Martinet // Heart Fail. Rev. – 2010. – Vol. 15, № 5. – P. 423–430.
11. Dorn, G.W. 2nd. Protein kinase cascades in the regulation of cardiac hypertrophy / G.W. 2nd Dorn, T. Force // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 527–537.
12. Gerald, W. Apoptotic and non-apoptotic programmed cardiomyocyte death in ventricular remodeling / W. Gerald, I.I. Dorn // Cardiovas. Res. – 2009. – Vol. 81, № 3. – P. 465–473.
13. Morishita, T. Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure / T. Morishita [et al.] // ESC Heart Failure. – 2017. – Vol. 4, № 3. – P. 321–330.
14. Muslin, A.J. MAPK Signaling in Cardiovascular Health and Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets / A.J. Muslin // Clin. Sci. (Lond). – 2008. – Vol. 115, № 7. – P. 203–218.
15. Nishida, K. p38 Mitogen-activated protein kinase plays a critical role in cardiomyocyte survival but not in cardiac hypertrophic growth in response to pressure overload / K. Nishida [et al.] // Mol. Cell. Biol. – 2004. – Vol. 24, № 24. – P. 10611–10620.
16. Schirone, L.A. Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling / L.A. Schirone [et al.] // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2017. – Vol. 2017, ID 3920195. – P. 1–16.
17. Spinale, F.G. Matrix Metalloproteinases: Regulation and Dysregulation in the Failing Heart / F.G. Spinale // Circ. Res. – 2002. – Vol. 90, № 5. – P. 520–530.

Yu. V. Liskova

Pathogenetic and prognostic significance of molecular markers of myocardial remodeling in patients suffering from chronic heart failure

Abstract. It is known that there are features of myocardial remodeling in various heart diseases. However, the influence of signaling regulatory factors in its development and their significance in predicting a course of chronic heart failure remains unclear. The importance of key markers of apoptosis, extracellular matrix, p-38 α in myocardium of patients with chronic heart failure of different etiology in the development of cardiovascular complications after cardiac surgery is considered. It has been established that the combination of heart failure with coronary heart disease, heart failure with valvular defects are specific phenotypes with a special reorganization of myocardium. With the combination of heart failure with coronary heart disease without cardiovascular complications in the myocardium, higher activity of caspase-9 and TIMP-1 was noted, and differences in morphometric data were revealed in comparison with the group of heart failure with valvular defects. In groups with an unfavorable outcome of cardiosurgical operations of different etiology of chronic heart failure, there were no differences in the morphological indices and activity of molecular markers of the myocardium. This fact allows one to consider the activation of caspase-9, MMP-9, p38 α in the myocardium as prognostic markers of the unfavorable outcome of cardiac surgery in patients suffering from heart failure regardless of etiology. A higher percentage of cardiovascular complications in the combination of chronic heart failure with coronary heart disease is probably associated with a less favorable myocardial phenotype and requires a specific pharmacological correction before cardiac surgery.

Key words: myocardial remodeling, heart failure, prognosis, caspase-9, bcl-2, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinases-1, p-38 α -mitogen-activated protein kinase.

Контактный телефон: 8-912-846-86-46; e-mail: liskovaj@bk.ru