

УДК 616.127 : 599.325

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF624185>

Механизмы структурного ремоделирования миокарда на фоне воздействия вибрации

В.В. Воробьева^{1, 2}, О.С. Левченкова³, К.В. Ленская², П.Д. Шабанов¹¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;³ Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

АННОТАЦИЯ

В обзоре представлен анализ литературных источников, посвященных изучению структурных изменений со стороны сердца у пациентов с вибрационной болезнью, выявленных с помощью эхокардиографических методов исследования в виде концентрического ремоделирования камер левого желудочка и нарушения его диастолической функции, снижения интенсивности работы структур сердца по сравнению со здоровыми людьми в 1,2 раза ($p < 0,05$). Анализ морфометрических и биоэнергетических показателей кардиомиоцитов на фоне различных экспериментальных режимов вибрации (7 и 56 сеансов с частотой 8 Гц) подтверждает нарушение идеального соотношения между пространственной конфигурацией полостей сердца, способностью к сокращению и обеспеченностью энергетическим потенциалом. Утрата миофибрилл клетками сердца символизирует переход гипертрофии миокарда в стадию декомпенсации и нарастание дегенеративных (дистрофических) признаков, в частности утраты саркомеров кардиомиоцитов. Для реализации процессов патологической структурной (морфологической) и энергетической перестройки ткани под воздействием вибрационно-опосредованных гемодинамических и ишемических факторов необходимо вовлечение в процесс многочисленных посредников, регулирующих метаболизм, пролиферацию, рост и выживание клеток, таких как STIM (молекула стромального взаимодействия), SERCA (кальциевая аденозинтрифосфатаза эндо(сарко)плазматического ретикулума), IP3R (рецептор инозитол-1,4,5-трифосфата), Orai (белок, формирующий CRAC каналы), TRPC (канонические каналы транзитного рецепторного потенциала) и др. В качестве одного из важнейших звеньев структурного ремоделирования сердца выступает система деградации экстрацеллюлярного матрикса, включающая матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы, регулирующие скорость синтеза мРНК на матрице ДНК путем связывания со специфическими участками ДНК контроля сердечной трофики и пластичности. Большое количество проанализированных фактов позволяет объяснить некоторые закономерности развития ремоделирования сердца у пациентов с вибрационной болезнью и определить направленность патогенетически обоснованных подходов к терапии с учетом не только вибропротективного эффекта лекарственных препаратов, но и их способности торможения и регресса ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: вибрация; ремоделирование миокарда; прогипертрофические транскрипционные факторы; биомаркеры метаболизма коллагена; металлопротеиназы.

Как цитировать

Воробьева В.В., Левченкова О.С., Ленская К.В., Шабанов П.Д. Механизмы структурного ремоделирования миокарда на фоне воздействия вибрации // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2024. Т. 22. № 1. С. 17–32. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF624185>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF624185>

Mechanisms of vibration-induced structural myocardial remodeling

Viktoriya V. Vorobieva^{1, 2}, Olga S. Levchenkova³, Karina V. Lenskaya², Petr D. Shabanov¹¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;³ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

ABSTRACT

The review analyzes literature data on structural changes in the heart of patients with vibration disease, as detected by echocardiographic methods. Particularly, it highlights concentric remodeling of the left ventricle chambers and disturbances in diastolic function. The review also discusses a 1.2-fold decrease in heart structure intensity compared to healthy individuals ($p < 0.05$). Furthermore, it examines changes in morphometric and bioenergetic parameters of cardiomyocytes under different experimental vibration modes (7 and 56 sessions at a frequency of 8 Hz), confirming the disruptions in the relationship between the spatial configuration of the heart cavities, contractile ability, and energy supply potential. Loss of cardiac myofibrils represents the transition from myocardial hypertrophy to decompensation, accompanied by an increase in degenerative (dystrophic) signs such as the loss of sarcomeres in cardiomyocytes. Understanding these pathological (morphological) processes requires consideration of various mediators that regulate cell metabolism, proliferation, growth, and survival, including stromal interaction molecule, calcium ATPase of the endo(sarco)plasmic reticulum, inositol-1,4,5-triphosphate receptor, protein that forms CRAC channels, and transient receptor potential canonical. The degradation system of the extracellular matrix, including matrix metalloproteinases and tissue inhibitors, plays a crucial role in structural cardiac remodeling. This system regulates the rate of mRNA synthesis on the DNA matrix by binding to specific DNA regions that control cardiac nutrition and plasticity. The review suggests that these findings can help explain some patterns of cardiac remodeling development in patients with vibration disease and determine the direction of pathogenetically based therapy. This therapy should consider not only the vibration-protective effect of drugs but also their ability to inhibit and regress myocardial remodeling.

Keywords: vibration; myocardial remodeling; prohypertrophic transcription factors; biomarkers of collagen metabolism; metalloproteinases.

To cite this article

Vorobieva VV, Levchenkova OS, Lenskaya KV, Shabanov PD. Mechanisms of vibration-induced structural myocardial remodeling. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(1):17–32. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF624185>

Received: 03.12.2023

Accepted: 13.02.2024

Published: 29.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Обобщив данные по морфологическим и функциональным изменениям миокарда после перенесенного инфаркта миокарда, V. Dzau и E. Braunwald [1] пришли к формированию понятия «сердечно-сосудистого континуума», которое включает в себя непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе, протекающих по общим закономерностям и приводящих к терминальному поражению сердца с развитием сердечной недостаточности. В современной литературе, посвященной различным видам кардиологической патологии — аритмии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), артериальной гипертензии (АГ), постинфарктному кардиосклерозу), — появился термин «ремоделирование» сердца, который охватывает комплекс изменений размеров, формы, структуры, биохимических и функциональных свойств миокарда под влиянием различных факторов риска, среди которых можно назвать и вибрацию.

Накопленный к настоящему времени материал по функциональному состоянию сердца у пациентов с вибрационной болезнью (ВБ) [2] позволяет утверждать, что в условиях длительного воздействия вибрации создаются патофизиологические условия для ремоделирования миокарда [3, 4]. Прямое и опосредованное через нейрогуморальные факторы воздействие вибрационной энергии приводит к нарушению структурной организации мышечных волокон миокарда [5]. Эти факты требуют патогенетически обоснованных подходов к терапии, с учетом не только вибропротективного эффекта лекарственных препаратов, но и необходимости торможения и обратного развития ремоделирования миокарда с целью снижения инвалидизации и смертности у пациентов с ВБ [6].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА НА ФОНЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВИБРАЦИИ

В качестве ультраструктурных мишеней для воздействия вибрации выступают все органеллы и клетки, но наиболее чувствительны мембраны и митохондрии, нарушение функции которых проявляется в виде вибрационно-опосредованных цитопатий, мембранопатий и дисфункции митохондрий, ведущих к развитию хронической гипоксии [7, 8]. Фактор гипоксии играет ключевую роль в патогенетической, морфологической, электрофизиологической концепции «ремоделирования миокарда» [9, 10] и сопровождается модификацией метаболизма и структуры кардиомиоцитов [11].

Обязательным условием поддержания целостности клеточных и субклеточных структур являются эффективность биохимических реакций и константные уровни

реакций перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, нарушаемые при ВБ [12–14] и негативно влияющие на систему гомеостаза [13, 15].

Помимо прямого повреждающего действия и опосредованного, через активизацию прооксидантной системы в основе вибрационно-опосредованных изменений лежат нейрогуморальные [8, 16–19] и нейрорефлекторные нарушения [20, 21], усугубляющие гипоксию тканей [7]. У пациентов с ВБ наблюдаются изменения кальциевого гомеостаза, который находится под контролем глюкокортикоидов, соматотропина, кальцийрегулирующих гормонов (паратгормон, кальцитонин) и витамина D [22].

Фазные реакции гипоталамо-гипофизарно-адренортикаральной, адреногонадной и тиреоидной систем в ответ на стрессирующее вибрационное воздействие, согласуются со стадиями развертывания общего адаптационного синдрома [23]. Причем сами эти системы, ответственные за включение и реализацию программы адаптации, подвергаются повреждению, что объективно подтверждено экспериментальными исследованиями морфофункциональных изменений в гипофизе и надпочечниках [24]. Выраженность подобных нарушений может достигать до степени деструктуризации и паранекроза на фоне вибрационно-опосредованных расстройств кровообращения [25]. Немаловажную роль играют нарушения нервной трофики, обусловленные вовлечением в патогенез центральной и периферической нервной системы в ответ на вибрацию; одними из первых отмечают нарушения со стороны нервных сплетений сердца, доказана роль нейроаутоиммунной интеграции в патогенезе ВБ [20, 26, 27].

Гидродинамические силы, порождаемые вибрацией, вызывают колебания центрального и периферического внутрисосудистого давления, изменяют кровенаполнение миокарда и сердечный выброс, периферический кровотока и лимфоотток, пред- и постнагрузку на миокард. Повышение общего периферического сопротивления артерий и артериол со временем завершается значительными изменениями ультраструктуры клеток мышечного слоя, деградацией нейрогуморальной регуляции их тонуса [25]. Таким образом, совокупность патофизиологических факторов реализует комплекс структурно-морфологических, метаболических, электрофизиологических и биоэнергетических изменений, запуская процессы патологической структурной перестройки (ремоделирование) миокарда при ВБ.

МОРФОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА

Главной морфофункциональной единицей в процессах ремоделирования выступает кардиомиоцит. Наряду с субклеточными структурами (ядро, митохондрии, рибосомы, лизосомы) в саркоплазме кардиомиоцита локализованы

специфические белки (миоглобин, ферменты гликолиза, тканевого дыхания, кальмодулин и кальсеквестрин). Миофибриллярные сократительные белки представлены миозином (основа толстых нитей), актином, тропомиозином, тропонином (белок тонких нитей), способных обратимо связываться с ионами кальция и обеспечивать развитие геометрически сложных активных механических напряжений и деформаций в стенках камер сердца.

Альфа-актинин входит в Z-линию саркомера и фиксирует там тонкие нити, длина которых регулируется с помощью б-актинина. Фиксация и длина толстых нитей связана с особыми белками типа MD и CD, опосредующими быстрые и медленные ответы активного механического напряжения на изменение длины мышцы, а также расслабление. Между Z-линиями соседних миофибрилл содержится десмин, обеспечивая совпадение границ всех саркомеров. Митохондрии в мышечном волокне располагаются цепочками вдоль миофибрилл, тесно прилегая к мембранам ретикулума. В зрелом миокарде преобладает функциональная активность тяжелой бета-цепи сердечного миозина с низкой аденозинтрифосфатазной активностью.

Каждая миофибрилла окружена элементами саркоплазматического ретикулума, пространственно разделяющего течение различных биохимических реакций и состоящего из системы продольных и поперечных трубочек, мембран, пузырьков, находящихся внутри саркоплазмы. Желудочковые кардиомиоциты, являясь более крупными (25 мкм в диаметре и до 140 мкм в длину) и функционально более нагруженными, чем рабочие миоциты предсердий, имеют хорошо развитую систему Т-трубочек, которая участвует в распространении волны электрофизиологического возбуждения от наружной мембраны волокна к внутренним его зонам, к везикулам и цистернам саркоплазматического ретикулума. Мембраны пузырьков, прилегающих к миофибриллам, содержат белки (в частности, кальсеквестрин), связывающие ионы Ca^{2+} .

В плазматической мембране кардиомиоцитов фиксируют все основные ионные токи, обеспечивающие фазы сердечного потенциала действия (токи Na^+ , K^+ , Ca^{2+}). Среди шести типов Ca^{2+} -каналов (L, N, P, Q, R и T) наибольшую функциональную нагрузку несут потенциалуправляемые каналы L- и T-типа, активирующиеся при деполяризации мембраны. Разнообразии структуры и функции кальциевых каналов представлены в обзоре, посвященном биохимическим механизмам энергопротективного действия блокаторов медленных высокопороговых кальциевых каналов L-типа [22].

Уровни свободного кальция в цитоплазме кардиомиоцита регулируются с помощью специфических белков, таких как STIM (молекула стромального взаимодействия), SERCA [кальциевая аденозинтрифосфатаза (АТФаза) эндо(сарко)плазматического ретикулума], IP3R (рецептор инозитол-1,4,5-трифосфата), Orai1 (белок, формирующий каналы, активируемые высвобождением кальция), TRPC

(канонические каналы транзитного рецепторного потенциала) и др. [28]. Сарколеммная Ca^{2+} -АТФаза [29], кальциевый митохондриальный унипорт и сарколеммный Na^+/Ca^{2+} -обменник активно участвуют в регуляции энергетического потенциала кардиомиоцитов и управлении взаимодействия системы актин – миозин. Если актин и миозин обеспечивают сократительные функции, то тропомиозин и тропонины (I, C, T) выполняют основные регуляторные, а миомезин, креатинкиназа, белки M, C, F, H, I, актинины a, b, g, филламин, пататропомиозин — второстепенные (минорные) регуляторные функции.

Одно из исследований, выполненное на биопсийном материале сердца пациентов, подвергнутых операции аортокоронарного шунтирования, было посвящено определению уровней экспрессии Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического/эндоплазматического ретикулума, активности сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы, а также интенсивности процессов окислительного фосфорилирования [17]. Доказано, что формирование сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца и СД 2-го типа, представляющей собой результат ремоделирования миокарда, приводит к снижению экспрессии Ca^{2+} -АТФазы (*SERCA2a*) и, соответственно, к уменьшению Ca^{2+} -депонирующих свойств кардиомиоцитов [17]. В процессах ремоделирования функциональная активность Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума определяется энергетической обеспеченностью ткани [30, 31] и дисфункцией рианодиновых рецепторов [32].

Миофибриллы кардиомиоцитов расположены упорядоченно, придавая миокарду поперечную исчерченность. Границами клеток являются вставочные диски, образованные плазматическими мембранами двух соседних кардиомиоцитов, которые содержат десмосомы, обеспечивающие фиксацию клеток и миофибрилл в нексусы (участки тесного контакта с низким электрическим сопротивлением). Типичные кардиомиоциты образуют основную массу сердечной мышцы стенок предсердий и желудочков, обеспечивая их сократительную активность. Но часть кардиомиоцитов предсердий, преимущественно правого, обладает способностью к секреции, вырабатывая натрийуретический пептид, ставший объектом для фармакологического воздействия с помощью современного комбинированного препарата сакубитрил/вальсартан.

Мышечные слои в стенке желудочка сердца по спирали окружают его полость, поэтому расположение клеток в мышце сердца близко к тангенциальному, создавая наименее энергоемкую геометрическую конфигурацию полостей сердца [33]. Моделирование функции наиболее функционально нагруженного левого желудочка (ЛЖ) позволяет создать механический блок математической модели его работы, основанный, в свою очередь, на модели механики миокарда. В рамках этой модели миокард рассматривается как трансверсально-изотропная несжимаемая сплошная среда, в которой развиваются пассивные и активные, вызванные внутриклеточными

механохимическими процессами, напряжения в ответ на деформацию. Достоинство данной модели заключается в связи макроскопических величин (напряжение и деформация) с микроскопическими величинами (концентрациями химических веществ и механическими смещениями сократительных белков) [34].

Под воздействием многочисленных патологических факторов может происходить нарушение физических (напряжение и деформация) и биохимических (концентрация ионов кальция) параметров функционирования кардиомиоцита. Однако независимо от этиологического фактора, гипертрофия клеток миокарда и полиплоидизация представляют собой компенсаторный механизм, приспособляющий сердце к новым гемодинамическим условиям функционирования. Имеются работы, доказывающие факт гипертрофии кардиомиоцитов исключительно на фоне вибрационного воздействия, вне связи с гипертензией и атеросклеротической окклюзией коронарных сосудов [24, 35]. Как правило, гипертрофию миокарда оценивают по нарастанию диаметра кардиомиоцитов, но также доказана взаимосвязь роста длины гипертрофированных клеток и дилатации полости желудочка [36].

Подобно тому, как результат воздействия вибрации напрямую зависит от физических характеристик данного фактора (частота, амплитуда, ускорение, вектор воздействия), так и перестройка структурного материала миокарда (белки актина и миозина, белок титина и др.) происходит не хаотично, а в строгом соответствии с определенными законами, в частности, с законом Лапласа (рис. 1).

При условии, что геометрическая модель желудочка имеет форму цилиндра, в которой изменение желудочкового объема связано только с изменением величины радиуса, можно сделать вывод, что общее напряжение стенки желудочка на единицу длины стенки вдоль оси цилиндра зависит как от внутрижелудочкового давления (P), так и от внутреннего радиуса желудочка (r), что выражается уравнением $T = P \times r$ [36]. Поэтому систолический стресс стенки желудочка [37, 38] прямо пропорционален давлению крови, радиусу полости и обратно пропорционален толщине стенки желудочка. По мере увеличения радиуса (объема) желудочка каждый кардиомиоцит должен генерировать большую силу для создания заданного внутрижелудочкового давления. Утолщение стенки желудочка нормализует ее систолический стресс, компенсируя увеличение давления крови или объема полости, однако при пролонгированных гемодинамических нагрузках процесс гипертрофии клеток, отражающий адаптацию на гистологическом уровне, сменяется несбалансированным расширением полости желудочка, при котором отношение радиуса полости желудочка к толщине стенки увеличивается и нарушается идеальное соотношение между пространственной конфигурацией полостей сердца, способностью к сокращению и обеспеченностью энергетическим потенциалом.

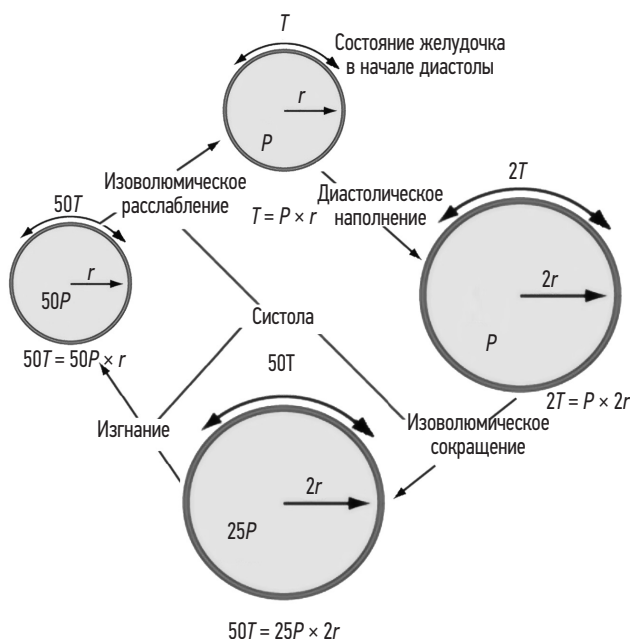


Рис. 1. Взаимосвязь изменений длины и напряжения кардиомиоцитов, давления в желудочке и его объема (радиуса) во время сердечного цикла в соответствии с законом Лапласа (по: [37]). P — давление в желудочке; r — радиус желудочка; T — общее напряжение стенки желудочка

Fig. 1. Relationship between alterations in cardiomyocyte length and tension, ventricular pressure, and volume (radius) during the cardiac cycle according to Laplace's law (according to [37]). P — ventricle pressure; r — radius of the ventricle; T — myocardial wall tension

Увеличение толщины стенки гипертрофированного желудочка может быть результатом увеличения диаметра кардиомиоцита, а расширение полости желудочковой камеры — результатом роста сократительной клетки миокарда в длину [39]. В эксперименте установлено, что на компенсаторной стадии концентрической гипертрофии миокарда клетки преимущественно увеличивают поперечный размер (диаметр), а в дилатированном желудочке на стадии декомпенсации кардиомиоциты растут преимущественно в длину [40].

Патоморфологическая перестройка различных тканей на фоне воздействия ишемии изучена авторами в различных моделях и представлена динамикой морфометрических параметров [41], объективизируя экспериментальные данные функционального характера. Целенаправленный анализ морфометрических показателей кардиомиоцитов на фоне низкочастотной вибрации (8 Гц) на протяжении 56 сеансов воздействия фиксирует рост диаметра и длины ядер клеток и толщину клеток (табл. 1). Имеются исследования, подтверждающие корреляции между средним диаметром их ядра и средним диаметром кардиомиоцита, а также между размером ядра клетки, массой миокарда ЛЖ и миокардиальным стрессом [36]. Однако между увеличенной массой ЛЖ и его сократительной активностью доказана обратно пропорциональная зависимость [36].

Таблица 1. Морфометрические показатели кардиомиоцитов на фоне воздействия 7 и 56 сеансов вибрации с частотой 8 Гц (по: Воробьева В.В., Шабанов П.Д., 2015 [24])

Table 1. Morphometric parameters of cardiomyocytes after exposure to 7 and 56 sessions of vibration at a frequency of 8 Hz (as per Vorobyova V.V., Shabanov P.D., 2015 [24])

Морфометрические показатели	7 сеансов вибрации 8 Гц	56 сеансов вибрации 8 Гц
Диаметр ядра кардиомиоцита с признаками набухания, мкм	3,61	5,66*
Длина ядра кардиомиоцита с признаками набухания, мкм	8,83	12,67*
Диаметр ядра с плотным расположением хроматина, мкм	2,57	4,66*
Длина ядра с плотным расположением хроматина, мкм	8,23	11,82*
Толщина клетки с плотной цитоплазмой без дистрофии, мкм	8,07	12,67*

* $p < 0,05$ по сравнению с группой 7 сеансов вибрации 8 Гц.

Процесс увеличения диаметра кардиомиоцита происходит параллельно увеличению размера ядер и опережает увеличение длины клеток, которая лишь позже достигает уровня, соответствующего увеличенному размеру ядра и диаметра и, тем самым, завершает морфогистологический этап компенсаторно-приспособительных изменений на уровне структурно-функциональной единицы миокарда [36]. Верхний предел увеличения диаметра клетки при развитии гипертрофии, возможно, обусловлен отклонением соотношения объемных (пропорционально r^3) и поверхностных (пропорционально r^2) характеристик от оптимальных значений [39]. Предполагают роль разных механизмов в процессе изменения диаметра и длины клеток: диаметр прямо коррелирует с диаметром клеточных ядер, а длина увеличивается по мере расширения зон утраты миофибрилл [36].

В патоморфологическую перестройку с феноменом утраты миофибрилл вступают гипертрофированные клетки после завершения их поперечного роста. Утрата миофибрилл символизирует переход гипертрофии миокарда в стадию декомпенсации и нарастание дегенеративных (дистрофических) признаков в клетках, в частности утраты саркомеров [42]. Параллельно в этих клетках наблюдается усиление структур общего характера [36] и реактивация эмбриональных генов [43], что свидетельствует об адаптивной перестройке клеточного материала с ослаблением тканеспецифичных признаков [15, 36]. Суть подобной адаптационной стратегии на структурном уровне ткани миокарда заключается в снижении сократительной функции клеток и, соответственно, энергетического дефицита, но неизбежно ведет к снижению сократительной активности ЛЖ, повышению миокардиального систолического стресса и формированию сердечной недостаточности.

Изменение формы и увеличение объема камер сердца направлено на поддержание сердечного выброса в патологических условиях и требует активизации процессов окислительного фосфорилирования для обеспечения энергией системы актин – миозин. Однако формирующийся на фоне вибрационного воздействия гипоксический тип клеточного метаболизма и биоэнергетическая гипоксия,

препятствует полноценной энергетической обеспеченности ткани [7]. Вибрационно-опосредованное гипоксическое (ишемическое) состояние несомненно усугубляет процессы патологической структурной перестройки миокарда, снижает устойчивость ткани к гемодинамическим нагрузкам, ускоряет трансформацию размеров и геометрии полостей сердца, ухудшает систолическую и диастолическую функции, прежде всего, ЛЖ, а также увеличивает риск развития аритмий [44].

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА И СИСТЕМА КОНТРОЛЯ СЕРДЕЧНОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ

Известно, что белки стромы миокарда представлены коллагеном и эластином, а белки цитоскелета — это тайтин-1, тайтин-2, небулин, винкулин, десмин (скелетин), виментин, синемин, Z-протеин, Z-nip, дистрофин. Равновесие между синтезом и распадом коллагена, предотвращает развитие фиброза во внеклеточном матриксе. Для реализации процессов патологической структурной (морфологической) и энергетической перестройки ткани под воздействием гемодинамических и ишемических факторов, необходимо вовлечение в процесс многочисленных посредников, регулирующих метаболизм, пролиферацию, рост и выживание клеток (табл. 2).

Доказано, что в механизмах ремоделирования определенную функцию выполняют следующие ферменты: фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K) и протеинкиназы В-альфа (продукт гена *AKT1*), mTOR (mammalian target of rapamycin) комплекса 1, митоген-активируемых киназ ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2) и АМФ-активируемой протеинкиназы [45]. Внутриклеточный передатчик инозитол-1,4,5-трисфосфат (IP3-R), встроенный в ядерную мембрану, во-первых, модулируют трансмембранный ток ионов Ca^{2+} , защищая ядро кардиомиоцита от перегрузки ионами во время систолы, во-вторых, регулируют активность различных семейств транскрипционных факторов — миоцитарного энхансера фактора-2 (Mef2) и ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT) [46, 47].

Таблица 2. Факторы, регулирующие скорость синтеза мРНК на матрице ДНК путем связывания со специфическими участками ДНК (сигнал-зависимые транскрипционные факторы) контроля сердечной трофики и пластичности

Table 2. Factors regulating the mRNA synthesis rate on DNA matrix by binding to specific DNA sites (signal-dependent transcription factors) to control cardiac nutrition and plasticity

Фактор	Роль
AP-1 (activation protein-1) — активирующий протеин-1. Состоит из гомодимеров или гетеродимерных комплексов белков семейств Fos (с-Fos, FosB, Fra1, Fra2), Jun (с-Jun, JunB, JunD), а также субсемейств активирующего транскрипционного фактора (ATFa, ATF-2 и ATF-3) и белков димеризации Jun (JDP-1 и JDP-2). Был открыт W. Lee и соавт. в 1987 г.	Транскрипционный фактор, специфичный к последовательности ДНК, представляет собой мишень для соединений, вызывающих клеточную пролиферацию или дифференцировку, играет ключевую роль в регуляции экспрессии генов провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, матриксных металлопротеаз, генов иммунного ответа. Участвует в процессах роста, дифференцировки и апоптоза клеток
NF-κB (nuclear factor κB) — ядерный фактор каппа-би. Семейство включает пять белков: NF-κB1, RelA, NF-κB2, RelB и с-Rel (NF-κB2, RelB и с-Rel содержатся только в лимфоцитах и клетках лимфатической ткани). Идентифицирован R. Sen и D. Baltimore в 1986 г.	Контролирует экспрессию генов иммунного ответа и системы воспаления, апоптоза и клеточного цикла (p53, циклина D1, фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста и др.)
MEF2 (myocyte enhancer factor-2) — мышечно-специфический фактор транскрипции класса MADS box. Обнаружен N.J. Brand в 1997 г.	Прогипертрофический транскрипционный фактор связан с контролем пролиферации миоцитов сердца и дифференцировки резидентных стволовых клеток сердца в КМЦ
SRF (serum response factor) — чувствительный к сыворотке активатор промотора гена <i>c-fos</i> . Идентифицирован в 1988 г.	Классифицируется как фактор транскрипции класса MADS box, представляющего собой одну из ключевых ядерных мишеней для передачи сигналов регуляции клеточного роста, дифференцировки и трансформации, связывается с элементом ответа сыворотки (SRE) в промоторной области генов-мишеней. Прогипертрофический фактор
GATA4 — фактор транскрипции, включающий в себя 6 транскрипционных факторов (GATA 1–6), содержащих общий ДНК-фрагмент и концевой цинксодержащий домен, впервые подвергнутый анализу и идентификации G. Samarigi и соавт. в 2001 г.	Прогипертрофический транскрипционный фактор. Регулирует гены, кодирующие белки, критичные для дифференциации (в том числе стволовых клеток в кардиомиоциты в присутствии белка Vaf60c) и функционирования КМЦ, в частности тропонин С, тяжелая альфа-цепь миозина и мозговой натрийуретический пептид
NFAT (nuclear factor of activated T-cells) — ядерный фактор активированных Т-клеток, представленный членами NFATc1-c4 и NFAT5, идентифицированный A. Rao и соавт. в 1997 г.	Участвует в реализации иммунных реакций организма, поддержании кальциевого гомеостаза в КМЦ, а также росте и пролиферации КМЦ. Играет роль прогипертрофического транскрипционного фактора
CREB (cAMP response element-binding protein) — цАМФ-зависимый транскрипционный фактор, впервые идентифицирован M.R. Montminy и L.M. Bilezikjian в 1987 г.	Резидентный ядерный фактор, регулирует работу генов соматостатина, <i>c-fos</i> , <i>zif 268</i> , пептидных антиоксидантов (Trx1, SOD1), антиапоптотических факторов семейства Bcl-2
Белок p53 — транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, идентифицирован D.P. Lane в 1990 г.	При активации происходит остановка клеточного цикла и репликации ДНК; при сильном стрессовом сигнале — запуск апоптоза
DREAM (downstream regulatory element antagonist modulator) — репрессор транскрипции, подавляющий транскрипционную активность генов, связанных с клеточным циклом в состоянии покоя, обнаружен A.M. Carrion и соавт. в 1998 г.	Будучи модулятором антагонистом нисходящих регуляторных элементов, подавляет транскрипционную активность генов, связанных с клеточным циклом в состоянии покоя

Примечание. КМЦ — кардиомиоцит

Семейство транскрипционных факторов NFAT, представленное рядом белков (NFATc1-c4 и NFAT5), участвуют в поддержании кальциевого гомеостаза в кардиомиоцитах и транскрипции генов, экспрессирующих ростовые факторы [46]. Многочисленное семейство транскрипционных факторов MEF₂ (Mef2a, -2b, -2c и -2d) выступает в роли ключевых регуляторов экспрессии сердечных генов [48].

Имеются данные, что сигма-рецепторы подтипа σ1-R экспрессируются не только в нейронах коры головного мозга, полосатого тела, гиппокампа, но также в клетках грудного отдела аорты и в кардиомиоцитах, осуществляя внутриядерный контроль экспрессии гена антиапоптотического белка Bcl-2 путем активации ядерного транскрипционного фактора каппа-би — NF-κB [49, 50]. Показано, что в условиях реперфузионного повреждения миокарда

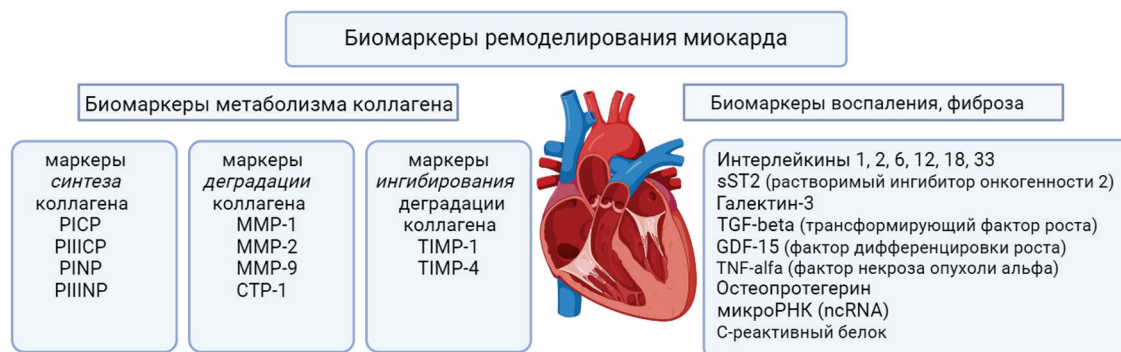


Рис. 2. Некоторые биомаркеры ремоделирования миокарда. PCP и PNP — карбокси- и аминокпропептиды проколлагена; MMP (ММП) — матриксные металлопротеиназы; TIMP (ТИМП-1) — тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ; CTP-1 — C-телопептид коллагена I

Fig. 2. Biomarkers associated with myocardial remodeling. PCP and PNP — carboxy and aminopropeptides of procollagen; MMP — metalloproteinases; TIMP — tissue inhibitors of metalloproteinases; CTP-1 — C-telopeptide of type I collagen

активированные рецепторы $\sigma 1$ -R подавляют апоптоз кардиомиоцитов, снижая уровни экспрессии гена проапоптотического белка *Bax*, а также каспазы-3. Предполагается, что этот эффект обусловлен активацией $\sigma 1$ -R PI3K/Akt/eNOS-сигнального пути [51].

Известно, что функционирование компонентов генных сетей и молекулярно-генетических систем, обеспечивающих механизм контроля генной экспрессии в кардиомиоците, сопряжено с системой контроля «сердечной пластичности» и эндогенного коллагенолиза. Биомаркеры метаболизма коллагена можно классифицировать следующим образом (рис. 2).

Одним из важнейших звеньев структурного ремоделирования органов-мишеней выступает система деградации экстрацеллюлярного матрикса, включающая матриксные ММП и их тканевые ингибиторы (ТИМП) [52–55], уровень которых (ММП-9 и ТИМП-1) возможно оценить в клинических условиях с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с применением стандартных тест-наборов [56]. Коллаген и другие составляющие внеклеточного матрикса [57] активируют провоспалительные и профибротические факторы, а высокая активность матриксных ММП усиливает прогрессирование миокардиального фиброза [53, 54, 58–60]. Регуляторами концентрации и взаимодействия матриксных ММП и их ингибиторов выступают факторы транскрипции: нуклеарный фактор κB , активатор-протеин-1, гепаринсвязывающий эндотелиальный фактор роста, T-ростовой фактор и др. [61].

Сывороточные маркеры синтеза коллагена, такие как карбокситерминальный пропептид I и III типов (PIICP и PIIICP) и аминокпропептид проколлагена I и III типов (PINP и PIIINP), указывают на преобладание во внеклеточном матриксе синтеза коллагена над его деградацией, активацию провоспалительных и профибротических факторов, прогрессирование миокардиального фиброза [55, 57, 61], рост диастолической жесткости миокарда, ведущей к нарушению внутрисердечной гемодинамики, электрофизиологической, диастолической, а затем и систолической дисфункции [62].

Некоторые исследования демонстрируют столь высокую степень активности образования фиброзной ткани, что увеличение пространства внеклеточного матрикса достигает значительных отличий (в 8 раз) по сравнению с нормой [56], создавая высокий риск развития внезапной сердечной смерти у молодых пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [56], а у пациентов старшего возраста — конечной стадии сердечной недостаточности [63].

Если обратиться к литературным источникам, освещающим состояние сигнал-зависимых транскрипционных факторов контроля сердечной пластичности при ВБ, то возможно найти лишь некоторые, иногда косвенные, сведения, например, об уровнях провоспалительных цитокинов [18, 26]. Имеются данные о носительстве гена *ID* полиморфизма rs 3834129 гена *CASPS*, который является маркером, ассоциированным с устойчивостью к формированию ВБ и с низким уровнем активности фибропластических процессов, задействованных в ремоделировании [64]. Описано, что носительство определенных аллелей G894T гена эндотелиальной дисфункции предрасполагает к кардиоваскулярным заболеваниям на фоне не только метаболического синдрома, но и воздействия вибрации [65]. Однако не систематизированы данные по вибрационно-опосредованным структурно-функциональным нарушениям со стороны миокарда в экспериментальных и клинических исследованиях, не уточнены системные механизмы ремоделирования, такие как эндотелиальные, окислительно-метаболические, иммунновоспалительные.

ПРИЗНАКИ СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ ЭХОКАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Гипертрофия кардиомиоцитов, возникающая на фоне вибрационно-опосредованных стрессирующих воздействий, является следствием ряда гемодинамических (перегрузка давлением и объемом, жесткость сосудистой

стенки, вязкость крови, нарушение сердечного ритма) и негемодинамических (нейрогуморальная активация, генетическая предрасположенность, гипоксия и снижение активности энергетического обмена) причин [16]. Параллельно формируются структурные нарушения периферических сосудов в виде утолщения медиального слоя их стенки, уменьшения просвета и возникновения эндотелиальной дисфункции [25].

С целью определения размеров, объемов и сократительной функции ЛЖ используют такие диагностические методы, как двухмерная эхокардиография (Эхо-КГ), магнитно-резонансная томография, радионуклидная вентрикулография. Для оценки жизнеспособности миокарда проводят стресс-Эхо-КГ с добутамином и дипиридамолом, сцинтиграфию миокарда, магнитно-резонансную и позитронно-эмиссионную томографию. В качестве радиофармакологических препаратов, используемых для оценки жизнеспособности ткани сердечной мышцы, применяют маркеры мембранной АТФазы кардиомиоцитов, такие как ¹⁹⁹TlCl и ²⁰¹TlCl [66].

Благодаря комплексной оценке сердечной деятельности, проведенной методом ультразвукового исследования, были получены данные о состоянии сердца у пациентов с ВБ I и II степени [3]. Умеренное увеличение массы миокарда ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ при возрастании общего объема ЛЖ и объема миокарда на фоне повышения систолического внутрижелудочкового давления у пациентов с ВБ I степени отражают наличие ЛЖ-дисфункции, преобладающим вариантом которой является относительно устойчивая компенсация к долговременной дисфункции при умеренной гипертрофии миокарда.

Информативность и прогностическая значимость перечисленных показателей (табл. 3) имеет высокую статистическую значимость, так как доказана связь повышения конечно-систолического, конечно-диастолического объема

ЛЖ с уменьшением фракции выброса и развитием тяжелой сердечной недостаточности, эмболическим инсультом, риском повторного инфаркта вплоть до внезапной сердечно-сосудистой смерти.

В миокарде пациентов с ВБ наблюдается увеличение стрессов и напряжения ЛЖ в диастолу в кольцевом и меридиональном направлениях. Повышение массы миокарда направлено на уменьшение напряжения его стенки, однако приводит к снижению интенсивности работы структур сердца по сравнению со здоровыми в 1,2 раза ($p < 0,05$) за счет снятия части нагрузки на единицу массы сердца (табл. 3). Это создает предпосылки к нарушению геометрии и массы миокарда ЛЖ в виде концентрического ремоделирования камеры ЛЖ. Указанные изменения создают предпосылки к нарушению диастолической функции ЛЖ — E/A — отношение между наполнением ЛЖ в диастолу (пик E) и систолу предсердий (пик A) [56]. В основе подобных Эхо-КГ функциональных нарушений значительную роль играют мембранные и ионные нарушения, зависящие от субстратной и энергетической обеспеченности кардиомиоцитов [22].

Анализ механической активности правых отделов сердца свидетельствует об удлинении периода напряжения правого желудочка (у больных ВБ I степени на 20 %), что связано с достоверным возрастанием давления в легочной артерии (на 39,9 %) и повышением постнагрузки для правого желудочка в 1,8 раза. Несомненно, гипоксический тип метаболизма, гиперкальциемия и гиперкальцигестия [22], характерные для патологической физиологии вибрационной болезни, нарушают электрофизиологические характеристики клеток проводящей системы сердца и кардиомиоцитов.

У пациентов с ВБ II степени вследствие морфофункциональной перестройки сердца расход энергии за одно

Таблица 3. Некоторые показатели функционального состояния левого желудочка у пациентов с вибрационной болезнью I степени в сравнении со здоровыми людьми, $M \pm \delta$

Table 3. Functional state of the left ventricle in patients with stage I vibration disease in comparison with healthy individuals, $M \pm \delta$

Показатель	Здоровые	Пациенты с вибрационной болезнью I степени
Общий объем, мл	207,08 ± 30,07	238,86 ± 31,94*
Масса миокарда, г	107,7 ± 16,6	131,6 ± 15,7*
Индекс массы миокарда, г/м ²	67,6 ± 10,9	75,6 ± 7,8*
Систолическое внутрижелудочковое давление, дин/см ²	109,2 ± 14,4	125,5 ± 23,1*
Внутримиокардиальный меридиональный диастолический стресс, дин/см ²	47,2 ± 5,4	103,0 ± 15,5*
Циркулярный внутримиокардиальный систолический стресс, дин/см ²	91,2 ± 12,0	217,9 ± 44,8*
Конечно-диастолическое давление, мм рт. ст.	8,9 ± 1,1	10,1 ± 1,3*
Средняя скорость расслабления задней стенки, см/с	6,3 ± 1,4	4,1 ± 1,0
Соотношение скоростей раннего и предсердного наполнений	1,5 ± 0,3	1,3 ± 0,2
Фаза раннего предсердного наполнения, с	0,15 ± 0,03	0,19 ± 0,03

*Отличия статистически достоверны при $p < 0,05$ (приведены данные из работы Третьяков С.В. и соавт., 2003 [3])

сокращение увеличивается в 1,2 раза, что соответствует не только ухудшению диастолической функции миокарда (снижение диастолического резерва), но и сократительной функции ЛЖ (насосной функции сердца). Даже в постконтактном периоде происходит дальнейшее прогрессирование гипертрофии [4] и это крайне неблагоприятный фактор, так как известно, что наличие гипертрофии ЛЖ является независимым фактором риска внезапной кардиальной смерти, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, желудочковых аритмий и приводит к значительному повышению общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Параллельно идущие процессы функциональной, морфологической и электрофизиологической трансформации кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса составляют основу патологического процесса при многих заболеваниях миокарда. Развивающаяся гипертрофия кардиомиоцитов и увеличение размера клеточного ядра сопровождается постепенной утратой миофибрилл, лишь на определенном этапе адаптации предотвращая клетки от энергетического дефицита. Однако компенсаторно-приспособительные изменения кардиомиоцитов на фоне стрессирующих воздействий физической, гемодинамической, нейрогуморальной и биоэнергетической природы неизбежно завершаются дизадаптацией, неконтролируемым апоптозом и некрозом ткани [24]. Повреждение кардиомиоцитов сопровождается нарушениями в системе тканевой пластичности в виде активизации выработки коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса, тем самым символизируя структурно-функциональную многомерность процесса ремоделирования.

По мере накопления сведений о механизмах ремоделирования не только обогащается теоретическое направление исследований, но возникает возможность прикладного их использования, например оценка соотношения ММП и ТИМП, уровней провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1. В частности, благодаря выявлению зон отсроченного накопления хелатных солей гадолиния (late gadolinium enhancement, LGE) в ходе магнитно-резонансной томографии сердца появилась практическая возможность детектировать патологические скопления коллагена, а методом T1-картирования — количественно оценить степень интерстициального фиброза миокарда. Стрейн-эластография позволяет измерить эластичность миокарда и косвенно оценить коллагеновый и эластиновый компоненты внеклеточного матрикса. Особый вид современной Эхо-КГ может отслеживать траекторию движения акустических маркеров миокарда в ходе сердечного цикла, получить цифровые значения и сделать вывод о глобальной и региональной деформации ЛЖ в продольном, циркулярном и радиальном направлениях [57].

Помимо известных (тропонин I, С-реактивный белок, мозговой натрийуретический пептид (BNP), креатинфосфокиназа, щелочная фосфатаза) начинают выявлять новые биомаркеры (ММП, галектин-3, GDF-15, sST2, микроРНК), указывающие на воспаление, нарушение иммунного ответа, дегенерацию ткани и фиброз при ремоделировании, ведущего к хронической застойной недостаточности [58, 59]. На основе циркулирующих биомаркеров P13P, P111NP и С-терминального телопептида (СТП) возможно определить соотношение синтеза коллагена I и коллагена III, указывающее на зависимость экспрессии различных изоформ коллагена от этиологических факторов.

Анализ литературных источников о процессах ремоделирования миокарда у пациентов с ВБ свидетельствует об отсутствии систематизированных данных по структурно-функциональным нарушениям со стороны миокарда в экспериментальных и клинических исследованиях, системных механизмах ремоделирования, включающих эндотелиальные, окислительно-метаболические, иммунновоспалительные механизмы. Не изучены изменения адреномедуллина, системы предсердного натрийуретического пептида, регулирующего патологическую активизацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатического отдела вегетативной нервной системы. Углубление фундаментальных знаний о вибрационно-опосредованной патологии определяет не только развитие и внедрение новых методов исследования в клинику профессиональной патологии, но и точки-мишени для фармакологического воздействия лекарственных препаратов, способных тормозить и вызывать регресс структурного ремоделирования миокарда и сосудов, как то ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов в комбинации с ингибитором неприлизина [67–71], блокаторы кальциевых каналов [72], а также пероральные сахароснижающие лекарственные средства [73, 74].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: В.В. Воробьева, О.С. Левченкова, К.В. Ленская — написание статьи, анализ данных; П.Д. Шабанов — редактирование статьи, разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis,

interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: V.V. Vorobieva, O.S. Levchenkova, K.V. Lenskaya — manuscript

drafting, writing and pilot data analyses; P.D. Shabanov — paper reconceptualization and general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement // *Am Heart J.* 1991. Vol. 121, N. 4 Pt 1. P. 1244–1263. doi: 10.1016/0002-8703(91)90694-d
2. Коротенко О.Ю., Филимонов Е.С. Деформация миокарда и параметры диастолической функции левого желудочка у работников с артериальной гипертензией угледобывающих предприятий Кузбасса // *Медицина труда и промышленная экология.* 2020. Т. 60, № 3. С. 151–156. EDN: VJOEKO doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-3-151-156
3. Третьяков С.В., Шпагина Л.А., Войтович Т.В. К вопросу ремоделирования сердца при вибрационной болезни // *Медицина труда и промышленная экология.* 2003. № 3. С. 18–23.
4. Третьяков С.В., Шпагина Л.А. Перспективы изучения структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией // *Медицина труда и промышленная экология.* 2017. № 12. С. 30–34. EDN: ZXHFVB
5. Сааркопель Л.М., Кирьяков В.А., Ошкодеров О.А. Роль современных биомаркеров в диагностике вибрационной болезни // *Медицина труда и промышленная экология.* 2017. № 2. С. 6–11.
6. Горчакова Т.Ю., Чуранова А.Н. Современное состояние смертности населения трудоспособного возраста в России и странах Европы // *Медицина труда и промышленная экология.* 2020. Т. 60, № 11. С. 756–759. EDN: EPVWTD doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-11-756-759
7. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Клеточные механизмы формирования гипоксии в тканях экспериментальных животных на фоне варьирования характеристик вибрационного воздействия // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2019. Т. 17, № 3. С. 59–70. EDN: QGQZKH doi: 10.17816/RCF17359-70
8. Кирьяков В.А., Павловская Н.А., Лапко И.В., и др. Воздействие производственной вибрации на организм человека на молекулярно-клеточном уровне // *Медицина труда и промышленная экология.* 2018. № 9. С. 34–43. EDN: YJGVAD doi: 10.31089/1026-9428-2018-9-34-43
9. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Ле Т.Г. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда при сердечной недостаточности и различных заболеваниях сердца // *Анналы аритмологии.* 2010. Т. 7, № 4. С. 41–48. EDN: NWFNTH
10. Jiang M., Fan X., Wang Y., Sun X. Effects of hypoxia in cardiac metabolic remodeling and heart failure // *Exp Cell Res.* 2023. Vol. 432, N. 1. P. 113763. doi: 10.1016/j.yexcr.2023.113763
11. Heusch G., Libby P., Gersh B., et al. Cardiovascular remodeling in coronary artery disease and heart failure // *Lancet.* 2014. Vol. 383, N. 9932. P. 1933–1943. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60107-0
12. Шишкина Л.Н., Климович М.А., Козлов М.В. Новый подход к анализу участия окислительных процессов в регуляции метаболизма в тканях животных // *Биофизика.* 2014. Т. 59, № 2. С. 308–386. EDN: SDGXKT doi: 10.1134/S0006350914020249
13. Потеряева Е.Л., Смирнова Е.Л., Никифорова Н.Г. Прогнозирование формирования и течения вибрационной болезни на основе изучения геномметаболических факторов // *Медицина труда и промышленная экология.* 2015. № 6. С. 19–22. EDN: UBEMIT
14. Малютин Н.Н., Болотова А.Ф., Еремеев Р.Б., и др. Антиоксидантный статус крови у пациентов с вибрационной болезнью // *Медицина труда и промышленная экология.* 2019. Т. 59, № 12. С. 978–982. EDN: ZPVTXP doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982
15. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Тканеспецифические особенности вибрационно-опосредованной гипоксии сердца, печени и почки кролика // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2016. Т. 14, № 1. С. 46–62. EDN: VVEOGN doi: 10.17816/RCF14146-62
16. Атаманчук А.А., Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., Коляскина М.М. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии гипертонической болезни у работающих, подвергающихся воздействию физических факторов промышленности // *Медицина труда и промышленная экология.* 2019. Т. 59, № 12. С. 972–977. EDN: RPZIJZ doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-12-972-977
17. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Егорова М.В., и др. Особенности сопряжения функционального и метаболического ремоделирования миокарда при коморбидном течении ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет.* 2019. Т. 22, № 1. С. 25–34. EDN: ZDDIEP doi: 10.14341/DM9735
18. Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Новикова И.И., и др. Клинико-функциональная и молекулярная характеристика вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией // *Медицина труда и промышленная экология.* 2022. Т. 62, № 3. С. 146–158. EDN: CNLUQW doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-3-146-158
19. Шпигель А.С., Вакурова Н.В. Нейрогормональная дисрегуляция при вибрационной болезни (особенности реагирования гормональных комплексов на введение тиролиберина) // *Медицина труда и промышленная экология.* 2022, Т. 61, № 1. С. 29–35. EDN: DEGJGA doi: 10/31089/1026-9428-2022-62-129-35
20. Мелентьев А.В., Серебряков П.В., Жеглова А.В. Влияние шума и вибрации на нервную регуляцию сердца // *Медицина труда и промышленная экология.* 2018. № 9. С. 19–23. EDN: YJGUST doi: 10.31089/1026-9428-2018-9-19-23
21. Ямщикова А.В., Флейшман А.Н., Гидаева М.О., и др. Особенности вегетативной регуляции у больных вибрационной болезнью на основе активной ортостатической пробы // *Медицина труда и промышленная экология.* 2018. № 6. С. 11–14. EDN: XQMXAL doi: 10.31089/1026-9428-2018-6-11-15
22. Воробьева В.В., Левченкова О.С., Шабанов П.Д. Биохимические механизмы энергопротективного действия блокаторов медленных высокопороговых кальциевых каналов L-типа //

Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20, № 4. С. 395–405. EDN: YECCVH doi: 10.17816/RCF204395-405

23. Григорьев А.И., Тоневицкий А.Г. Молекулярные механизмы адаптации к стрессу: гены раннего ответа // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2009. Т. 95, № 10. С. 1041–1057. EDN: OIZSVD

24. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Вибрация и вибропротекторы. Т. 6. В кн.: Фармакология экстремальных состояний: в 12 т. / под ред. П.Д. Шабанова. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 416 с.

25. Бондарев О.И., Бугаева М.С., Михайлова Н.Н. Патоморфология сосудов сердечной мышцы у работников основных профессий угольной промышленности // Медицина труда и промышленная экология. 2019. Т. 59, № 6. С. 335–341. EDN: GSSKJG doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-6-335-341

26. Рукавишников В.С., Бодиенкова Г.М., Курчеченко С.И., и др. Роль нейроаутоиммунной интеграции в патогенезе вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 1. С. 17–20. EDN: XYEXFZ

27. Воробьева В.В., Левченкова О.С., Шабанов П.Д. Роль биоэнергетической гипоксии в развитии нарушений со стороны нервной ткани у экспериментальных животных, подвергнутых вибрационному воздействию // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2020. Т. 18, № 3. С. 213–224. EDN: ANNCVO doi: 10.17816/RCF183213-224

28. Nattel S., Li D. Ionic remodeling in the heart: pathophysiological significance and new therapeutic opportunities for atrial fibrillation // Circ Res. 2000. Vol. 87, N. 6. P. 440–447. doi: 10.1161/01.res.87.6.440

29. Ginsburg K.S., Bers D.M. Modulation of excitation contraction coupling by isoproterenol in cardiomyocytes with controlled SR Ca²⁺ load and Ca²⁺ current trigger // J Physiol. 2004. Vol. 556, Pt 2. P. 463–480. doi: 10.1113/jphysiol.2003.055384

30. Talukder M.A., Kalyanasundaram A., Zuo L., et al. Is reduced SERCA2a expression detrimental or beneficial to postischemic cardiac function and injury? Evidence from heterozygous SERCA2a knockout mice // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008. Vol. 294, N. 3. P. 1426–1434. doi: 10.1152/ajpheart.01016.2007

31. Lou Q., Janardhan A., Efimov I.R. Remodeling of calcium handling in human heart failure // Adv Exp Med Biol. 2012. Vol. 740. P. 1145–1174. doi: 10.1007/978-94-007-2888-2_52

32. Yano M., Yamamoto T., Ikeda Y., Matsuzaki M. Mechanisms of Disease: ryanodine receptor defects in heart failure and fatal arrhythmia // Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2006. Vol. 3, N. 1. P. 43–52. doi: 10.1038/ncpcardio0419

33. Ткаченко С.Б., Берестень Н.Ф. Тканевое доплеровское исследование миокарда. Москва: Реальное время, 2006. 215 с.

34. Семин Ф.А., Хабибулина А.П., Цатурян А.К. Численное моделирование работы левого желудочка сердца в системе кровообращения: эффекты изменения частоты сокращений и апикального инфаркта миокарда // Биофизика. 2022. Т. 67, № 4. С. 763–775. EDN: IULMNY doi: 10.31857/S0006302922040159

35. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Морфологические изменения миокарда, печени и почек кролика на фоне вибрации и фармакологической защиты янтарной кислотой // Морфологические ведомости. 2011. N. 1. С. 16–20. EDN: NMZIUV

36. Егорова И.Ф., Сухачева Т.В., Серов Р.А., и др. Структурная перестройка кардиомиоцитов у больных с дилатационной кардиомиопатией и клапанными пороками сердца // Архив патологии. 2012. Т. 74, № 4. С. 3–7. EDN: PEIWQT

37. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. Санкт-Петербург. Питер, 2000. 249 с.

38. Braunwald E. Biomarkers in heart failure // New Engl J Med. 2008. Vol. 358, N. 20. P. 2148–2159. doi: 10.1056/NEJMra0800239

39. Gerdes A.M. Cardiac myocyte remodeling in hypertrophy and progression to failure // J Card Fail. 2002. Vol. 8, N. 6. P. S264–S268. doi: 10.1054/jcaf.2002.129280

40. Wu Q.Q., Xiao Y., Yuan Y., et al. Mechanisms contributing to cardiac remodeling // Clin Sci (Lond). 2017. Vol. 131, N. 18. P. 2319–2345. doi: 10.1042/CS201711676

41. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Корнева Ю.С., и др. Комбинированное прекодиционирование ослабляет негативное влияние церебральной ишемии на морфофункциональное состояние ЦНС // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. Т. 171, № 4. С. 507–512. EDN: NAETUN doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-4-507-512

42. Hein S., Arnon E., Kostin S., et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms // Circulation. 2003. Vol. 107, N. 7. P. 984–991. doi: 10.1161/01.cir.0000051865.66123.b7

43. Razeghi P., Young M.E., Alcorn J.L., et al. Metabolic gene expression in fetal and failing human heart // Circulation. 2001. Vol. 104, N. 24. P. 2923–2931. doi: 10.1161/hc4901.1005269

44. Sutton M.J.G.St., Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction // Circulation. 2004. Vol. 101, N. 25. P. 2981–2986. doi: 10.1161/01.cir.101.25.2981

45. Spaich S., Katus H.A., Backs J. Ongoing controversies surrounding cardiac remodeling: is it black and white — or rather fifty shades of gray? // Front Pharmacol. 2015. Vol. 6. P. 202. doi: 10.3389/fphys.2015.00202

46. Hohendanner F., McCulloch A., Blatter L., Michailova A. Calcium and IP3 dynamics in cardiac myocytes: experimental and computational perspectives and approaches // Front Pharmacol. 2014. Vol. 5. P. 35. doi: 10.3389/fphar.2014.00035

47. Климанова Е.А., Сидоренко С.В., Тверской А.М., и др. Поиск внутриклеточных сенсоров, вовлеченных в функционирование одновалентных катионов как вторичных мессенджеров // Биохимия. 2019. Т. 84, № 11. С. 1592–1609. EDN: KMNUCT doi: 10.1134/S032097251911006X

48. Guo Y., Kühl S.J., Pfister A.S. Comparative analysis reveals distinct and overlapping functions of Mef2c and Mef2d during cardiogenesis in *Xenopus laevis* // PLoS One. 2014. Vol. 9, N. 1. P. e87294. doi: 10.1371/journal.pone.0087294

49. Meunier J., Hayashi T. Sigma-1 receptors regulate Bcl-2 expression by reactive oxygen species-dependent transcriptional regulation of nuclear factor kappa B // J Pharmacol Exp Ther. 2010. Vol. 332, N. 2. P. 388–397 doi: 10.1124/jpet.109.160960

50. Tagashira H., Bhuiyan M.S., Shinoda Y., et al. Sigma-1 receptor is involved in modification of ER-mitochondria proximity and Ca²⁺ homeostasis in cardiomyocytes // J Pharmacol Sci. 2023. Vol. 151, N. 2. P. 128–133. doi: 10.1016/j.jphs.2022.12.005

51. Gao Q.J., Yang B., Chen J., et al. Sigma-1 Receptor Stimulation with PRE-084 Ameliorates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats // Chin Med J (Engl). 2018. Vol. 131, N. 5. P. 539–543. doi: 10.4103/0366-6999.226076

52. Briasoulis A., Tousoulis D., Papageorgiou N., et al. Novel therapeutic approaches targeting matrix metalloproteinases in car-

diovascular disease // *Curr Top Med Chem*. 2012. Vol. 12, N. 10. P. 1214–1221. doi: 10.2174/1568026611208011214

53. Ponikowska B., Iwanek G., Zdanowicz A., et al. Biomarkers of Myocardial Injury and Remodeling in Heart Failure // *J Pers Med*. 2022. Vol. 12, N. 5. P. 799. doi: 10.3390/jpm12050799

54. Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Биомаркеры повреждения и ремоделирования миокарда в диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса // *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2019. Т. 3, № 10–1. С. 23–26. EDN: PTQLAC

55. González A., Richards A.M., de Boer R.A., et al. Cardiac remodeling — Part 1: From cells and tissues to circulating biomarkers. A review from the Study Group on Biomarkers of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur J Heart Fail*. 2022. Vol. 24, N. 6. P. 927–943. doi: 10.1002/ejhf.2493

56. Богатырева Ф. М., Каглунова В. Ю., Кожевникова М. В. и др. Взаимосвязь маркеров фиброза и ремоделирования миокарда у пациентов с различными вариантами течения гипертрофической кардиомиопатии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022. Т. 21, № 3. С. 3140. EDN: EKFOO doi: 10.15829/1728-8800-2022-3140

57. Илов Н.Н., Арнаудова К.Ш., Нечепуренко А.А., и др. Роль внеклеточного матрикса сердца в возникновении и прогрессировании хронической сердечной недостаточности // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26(2S). С. 4362. EDN: ELODLF doi: 10.15829/1560-4071-2021-4362

58. Zambrano M.A., Alcaide P. Immune cells in cardiac injury repair and remodeling // *Curr Cardiol Rep*. 2023. Vol. 25, N. 5. P. 315–323. doi: 10.1007/s11886-023-01854-1

59. O'Meara E, Zannad F. Fibrosis biomarkers predict cardiac reverse remodeling // *JACC Heart Fail*. 2023. Vol. 11, N. 1. P. 73–75. doi: 10.1016/j.jchf.2022.11.011

60. Cieplak P., Strongin A.Y. Matrix metalloproteinases — From the cleavage data to the prediction tools and beyond // *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017. Vol. 1864, N. 11 Pt A. P. 1952–1963. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.03.0109

61. Deschamps A., Spinale F. Pathways of matrix metalloproteinase induction in heart failure: Bioactive molecules and transcriptional regulation // *Cardiovasc Res*. 2006. Vol. 69, N. 3. P. 666–676. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.10.004

62. Koduri H., Ng J., Cokic I., et al. Contribution of fibrosis and the autonomic nervous system to atrial fibrillation electrograms in heart failure // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012. N. 5, N. 4. P. 640–649. doi: 10.1161/CIRCEP.111.970095

63. Galati G., Leone O., Pasquale F., et al. Histological and histometric characterization of myocardial fibrosis in end-stage hypertrophic cardiomyopathy: a clinical-pathological study of 30 explanted hearts // *Circ Heart Fail*. 2016. Vol. 9, N. 9. P. e003090. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003090

64. Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Иванова А.А., и др. Ассоциация ID-полиморфизма гена *CASPS* с вибрационной болезнью // *Медицина труда и промышленная экология*. 2022. Т. 62, № 12. С. 809–813. EDN: SRSPYJ doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-12-809-813

65. Чистова Н.П. Роль полиморфизмов генов кандидатов эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при воздействии производственных факторов // *Медицина труда и промышленная экология*. 2022. Т. 62, № 5. С. 331–336. EDN: JDNWU doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-5-331-336

66. Усов В.Ю., Богунецкий А.А. Оценка жизнеспособности ишемически поврежденного миокарда: возможности магнитно-резонансной и эмиссионной томографии // *Бюллетень сибирской медицины*. 2013. Т. 12, № 6. С. 154–166. EDN: RUENRN doi: 10.20538/1682-0363-2013-6-154-166

67. McMurray J.J. Nephilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances // *Eur J Heart Fail*. 2015. Vol. 17, N. 3. P. 242–247 doi: 10.1002/ejhf.250

68. Sacharczuk W., Dankowski R., Ozegowski S., et al. Evaluation of early left-sided cardiac reverse remodeling under combined therapy of sacubitril-valsartan and spironolactone compared with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone // *Front Cardiovasc Med*. 2023. Vol. 10. P. 1103688. doi: 10.3389/fcvm.2023.1103688

69. Carluccio E., Dini F.L., Correale M., et al. Effect of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling compared with other renin-angiotensin system inhibitors: a difference-in-difference analysis of propensity-score matched samples // *Clin Res Cardiol*. 2023. doi: 10.1007/s00392-023-02306-0

70. Leancă S.A., Afrăsânie I., Crișu D., et al. Cardiac reverse remodeling in ischemic heart disease with novel therapies for heart failure with reduced ejection fraction // *Life*. 2023. Vol. 13, N. 4. P. 1000. doi: 10.3390/life13041000

71. Álvarez-Zaballos S., Martínez-Sellés M. Angiotensin-converting enzyme and heart failure // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2023. Vol. 28, N. 7. P. 150. doi: 10.31083/j.fbl2807150

72. Nishiya D., Enomoto S., Omura T., et al. The long-acting Ca²⁺-channel blocker azelnidipine prevents left ventricular remodeling after myocardial infarction // *J Pharmacol Sci*. 2007. Vol. 103, N. 4. P. 391–397. doi: 10.1254/jphs.fp0061139

73. Spasov A.A., Vassiliev P.M., Lenskaya K.V., et al. Hypoglycemic potential of cyclic guanidine derivatives // *Pure and Applied Chemistry*. 2017. Vol. 89, N. 8. P. 1007–1016. doi: 10.1515/pac-2016-1024

74. Huang Yl, Xu Xz, Liu J, et al. Effects of new hypoglycemic drugs on cardiac remodeling: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):293. doi: 10.1186/s12872-023-03324-6

REFERENCES

1. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991;121(4 Pt 1):1244–1263. doi: 10.1016/0002-8703(91)90694-d

2. Korotenko OYu, Filimonov ES. Myocardial deformation and parameters of diastolic function of the left ventricle in workers of coal mining enterprises in the South of Kuzbass with arterial hyperten-

sion. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2020;60(3):151–156. doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-3-151-156

3. Tret'yakov SV, Shpagina LA, Vojtovich TV. To the question of heart remodeling in vibration disease. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2003;(3):18–23. (In Russ.)

4. Tret'yakov SV, Shpagina LA. Prospects of studying structural and functional state of cardiovascular system in vibration disease

- patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017;(12):30–34.
5. Saarkopel LM, Kir'ykov VA, Oshkoderov OA. Role of contemporary biomarkers in vibration disease diagnosis. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017;(2):6–11.
 6. Gorchakova TYu, Churanova AN. Current state of mortality of the working-age population in Russia and Europe. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2020;60(11):756–759. doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-11-756-759
 7. Vorobieva VV, Shabanov PD. Cellular mechanisms of hypoxia development in the tissues of experimental animals under varying characteristics of vibration exposure. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(3):59–70. (In Russ.) doi: 10.17816/RCF17359-70
 8. Kiryakov VA, Pavlovskaya NA, Lapko IV, et al. Impact of occupational vibration on molecular and cell level of human body. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018;9:34–43. doi: 10.31089/1026-9428-2018-9-34-43
 9. Bockeria LA, Bockeria OL, Le TG. Electrophysiological remodeling of the myocardium in heart failure and various heart diseases. *Annaly aritmologii*. 2010;4:41–48. (In Russ.)
 10. Jiang M, Fan X, Wang Y, Sun X. Effects of hypoxia in cardiac metabolic remodeling and heart failure. *Exp Cell Res*. 2023;432(1):113763. doi: 10.1016/j.yexcr.2023.113763
 11. Heusch G, Libby P, Gersh B, et al. Cardiovascular remodeling in coronary artery disease and heart failure. *Lancet*. 2014;383(9932):1933–1943. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60107-0
 12. Shishkina LN, Klimovich MA, Kozlov MV. A new approach to analysis of participation of oxidative processes in regulation of metabolism in animal tissues. *Biophysics*. 2014;59(2):904–909. doi: 10.1134/S0006350914020249
 13. Poteriaeva EL, Smirnova EL, Nikiforova NG. Forecasting the formation and course of vibration disease on basis of genetic metabolic markers study. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2015;(6):19–22. EDN: UBEMIT
 14. Malyutina NN, Bolotova AF, Ereemeev RB et al. Antioxidant status of blood in patients with vibration disease. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;(12):978–982. EDN: ZPVTXP doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982
 15. Vorobieva VV, Shabanov PD. Tissue specific peculiarities of vibration-induced hypoxia of the rabbit heart, liver and kidney. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(1):46–62. EDN: VVEOGN doi: 10.17816/RCF14146-62
 16. Atamantchuk AA, Kuzmina LP, Khotuleva AG, Kolyaskina MM. Polymorphism of genes of renin-angiotensin-aldosterone system in the development of hypertension in workers exposed to physical factors. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;59(12):972–977. EDN: RPZIZJ doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-12-972-977
 17. Afanasiev SA, Kondratieva DS, Egorova MV, et al. Features the interaction of functional and metabolic remodeling of myocardium in comorbid course of ischemic heart disease and 2 type diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(1):25–34. EDN: ZDDIEP doi: 10.14341/DM9735
 18. Shpagina LA, Gerasimenko ON, Novikova II, et al. Clinical, functional and molecular characteristics of vibration disease in combination with arterial hypertension. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2022;62(3):146–158. EDN: CNLUQW doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-3-146-158
 19. Shpigel AS, Vakurova NV Neurohumoral dysregulation in vibration disease (response features of hormonal complexes to the introduction of tyroliberin). *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2022;61(1):29–35. EDN: DEGJGA doi: 10/31089/1026-9428-2022-62-129-35
 20. Melentev AV, Serebryakov PV, Zheglova AV. Influence of noise and vibration on nervous regulation of heart. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018;(9):19–23. EDN: YJGUST doi: 10.31089/1026-9428-2018-9-19-23
 21. Yamshchikova AV, Fleishman AN, Gidayatova MO, et al. Features of vegetative regulation in vibration disease patients, studied on basis of active orthostatic test. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018;(6):11–14. EDN: XQMXAL doi: 10.31089/1026-9428-2018-6-11-15
 22. Vorobieva VV, Levchenkova OS, Shabanov PD. Biochemical mechanisms of the energy-protective action of blockers of slow high-threshold L-type calcium channels. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022; 20(4):395–405. (In Russ.) EDN: YECCVH doi: 10.17816/RCF204395-405
 23. Grigoriev AI, Tonevitsky AG. Molecular mechanisms of stress adaptation: immediate early genes. *Russian journal of physiology*. 2009;95(10):1041–1057. EDN: OIZSVD
 24. Vorobieva VV, Shabanov PD. Vibration and vibroprotectors. Vol. 6. In: Pharmacology of extreme conditions: in 12 volumes. Ed. by P.D. Shabanov. Saint Petersburg: Inform-Navigator, 2015. 416 p. (In Russ.)
 25. Bondarev OI, Bugaeva MS, Mikhailova NN. Pathomorphology of heart muscle vessels in workers of the main professions of the coal industry. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;59(6):335–341. EDN: GSSKJG doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-6-335-341
 26. Rukavishnikov VS, Bodienkova GM, Kurchevenko SI, et al. Role of neuroautoimmune integration in pathogenesis of vibration disease. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017;1:17–20. EDN: XYEXFZ
 27. Vorobieva VV, Levchenkova OS, Shabanov PD. Pathophysiological mechanisms of neurological disorders in experimental animals exposed to vibration. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(3):213–224. EDN: ANNCVO doi: 10.17816/RCF183213-224
 28. Nattel S, Li D. Ionic remodeling in the heart: pathophysiological significance and new therapeutic opportunities for atrial fibrillation. *Circ Res*. 2000;87(6):440–447. doi: 10.1161/01.res.87.6.440
 29. Ginsburg KS, Bers DM. Modulation of excitation contraction coupling by isoproterenol in cardiomyocytes with controlled SR Ca²⁺ load and Ca²⁺ current trigger. *J Physiol*. 2004;556(Pt 2):463–480. doi: 10.1113/jphysiol.2003.055384
 30. Talukder MA, Kalyanasundaram A, Zuo L, et al. Is reduced SERCA2a expression detrimental or beneficial to postischemic cardiac function and injury? Evidence from heterozygous SERCA2a knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 294(3):H1426–H1434. doi: 10.1152/ajpheart.01016.2007
 31. Lou Q, Janardhan A, Efimov IR. Remodeling of calcium handling in human heart failure. *Adv Exp Med Biol*. 2012;740:1145–1174. doi: 10.1007/978-94-007-2888-2_52
 32. Yano M, Yamamoto T, Ikeda Y, Matsuzaki M. Mechanisms of Disease: ryanodine receptor defects in heart failure and fatal arrhythmia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(1):43–52. doi: 10.1038/ncpcardio0419

33. Tkachenko SB, Beresten NF. Tissue Doppler study of myocardium. Moscow: Real'noe vremya; 2006. 215 p. (In Russ.)
34. Syomin FA, Khabibullina AR, Tsureyan AK. Numerical modeling of the work of the left ventricle of the heart in the circulatory system: the effects of changes in the frequency of contractions and apical myocardial infarction. *Biophysics*. 2022;67(4):763–775. EDN: IULMNY doi: 10.31857/S0006302922040159
35. Vorobieva VV, Shabanov PD. Morphological changes in the myocardium, liver and kidneys of rabbits after exposure of general vibration and pharmacological defense with succinate. *Morphological Newsletter*. 2011;(1):16–20. EDN: NMZIUV
36. Egorova IF, Sukhacheva TV, Serov RA, et al. Cardiomyocyte structural rearrangement in patients with dilated cardiomyopathy and valvular heart disease. *Arkhiv Patologii*. 2012;74(4):3–7. EDN: PEIWQT
37. Mohrman DE, Heller L. Cardiovascular physiology. Saint Petersburg: Peter; 2000. 249 p.
38. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *New Engl J Med*. 2008;358(20):2148–2159. doi: 10.1056/NEJMra0800239
39. Gerdes AM. Cardiac myocyte remodeling in hypertrophy and progression to failure. *J Card Fail*. 2002;8(6):S264–S268. doi: 10.1054/jcaf.2002.129280
40. Wu QQ, Xiao Y, Yuan Y, et al. Mechanisms contributing to cardiac remodelling. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(18):2319–2345. doi: 10.1042/CS201711676
41. Levchenkova OS, Novikov VE, Parfenov EA, et al. Combined preconditioning reduces the negative influence of cerebral ischemia on the morphofunctional condition of CNS. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;171(4):489–493. EDN: NAETUN doi: 10.1007/s10517-021-05257-6
42. Hein S, Arnon E, Kostin S, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation*. 2003;107(7):984–991. doi: 10.1161/01.cir.0000051865.66123.b7
43. Razeghi P, Young ME, Alcorn JL, et al. Metabolic gene expression in fetal and failing human heart. *Circulation*. 2001;104(24):2923–2931. doi: 10.1161/hc4901.1005269
44. Sutton MJ, St. Norman S. Left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation*. 2004;101:2981–2986. doi: 10.1161/01.cir.101.25.2981
45. Spaich S, Katus HA, Backs J. Ongoing controversies surrounding cardiac remodeling: is it black and white — or rather fifty shades of gray? *Front Pharmacol*. 2015;6:202. doi: 10.3389/fphys.2015.00202
46. Hohendanner F, McCulloch A, Blatter L, Michailova A. Calcium and IP3 dynamics in cardiac myocytes: experimental and computational perspectives and approaches. *Front Pharmacol*. 2014;5:35. doi: 10.3389/fphar.2014.00035
47. Klimanova EA, Sidorenko SV, Tverskoi AM, et al. Search for intracellular sensors involved in the functioning of monovalent cations as secondary messengers. *Biokhimiya*. 2019;84(11):1592–1609. EDN: KMNUCT doi: 10.1134/S032097251911006X
48. Guo Y. Comparative analysis reveals distinct and overlapping functions of Mef2c and Mef2d during cardiogenesis in *Xenopus laevis*. *PLoS One*. 2014;9(1):e87294. doi: 10.1371/journal.pone.0087294
49. Meunier J, Hayashi T. Sigma-1 receptors regulate Bcl-2 expression by reactive oxygen species-dependent transcriptional regulation of nuclear factor kappa B. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;332(2):388–397 doi: 10.1124/jpet.109.160960
50. Tagashira H, Bhuiyan MS, Shinoda Y, et al. Sigma-1 receptor is involved in modification of ER-mitochondria proximity and Ca²⁺ homeostasis in cardiomyocytes. *J Pharmacol Sci*. 2023;151(2):128–133. doi: 10.1016/j.jphs.2022.12.005
51. Gao QJ, Yang B, Chen J, et al. Sigma-1 receptor stimulation with PRE-084 ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(5):539–543. doi: 10.4103/0366-6999.226076
52. Briasoulis A, Tousoulis D, Papageorgiou N, et al. Novel therapeutic approaches targeting matrix metalloproteinases in cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem*. 2012;12(10):1214–1221. doi: 10.2174/1568026611208011214
53. Ponikowska B, Iwanek G, Zdanowicz A, et al. Biomarkers of myocardial injury and remodeling in heart failure. *J Pers Med*. 2022;12(5):799. doi: 10.3390/jpm12050799
54. Serezshina EK, Obrezan AG Myocardial damage and remodelling biomarkers in the diagnosis of heart failure with a preserved ejection fraction. *RMJ. Medical Review*. 2019;3(10(1)):23–26. (In Russ.) EDN: PTQLAC
55. González A, Richards AM, de Boer RA, et al. Cardiac remodeling — Part 1: From cells and tissues to circulating biomarkers. A review from the Study Group on Biomarkers of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(6):927–943. doi: 10.1002/ejhf.2493
56. Bogatyreva FM, Kaplunova VYU, Kozhevnikova MV, et al. Correlation between markers of fibrosis and myocardial remodeling in patients with various course of hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3140. EDN: EKFOVO doi: 10.15829/1728-8800-2022-3140
57. Ilov NN, Arnaudova KS, Nechepurenko AA, et al. Role of the cardiac extracellular matrix in the onset and progression of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2S):4362. EDN: ELODLF doi: 10.15829/1560-4071-2021-4362
58. Zambrano MA, Alcaide P. Immune cells in cardiac injury repair and remodeling. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(5):315–323. doi: 10.1007/s11886-023-01854-1
59. O'Meara E, Zannad F. Fibrosis biomarkers predict cardiac reverse remodeling. *JACC Heart Fail*. 2023;11(1):73–75. doi: 10.1016/j.jchf.2022.11.011
60. Cieplak P, Strongin AY. Matrix metalloproteinases — From the cleavage data to the prediction tools and beyond. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017;1864(11 Pt A):1952–1963. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.03.0109
61. Deschamps A, Spinale F. Pathways of matrix metalloproteinase induction in heart failure: Bioactive molecules and transcriptional regulation. *Cardiovasc Res*. 2006;69(3):666–676. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.10.004
62. Koduri H, Ng J, Cokic I, et al. Contribution of fibrosis and the autonomic nervous system to atrial fibrillation electrograms in heart failure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(4):640–649. doi: 10.1161/CIRCEP.111.970095
63. Galati G, Leone O, Pasquale F, et al. Histological and histometric characterization of myocardial fibrosis in end-stage hypertrophic cardiomyopathy: a clinical-pathological study of 30 explanted hearts. *Circ Heart Fail*. 2016;9(9):e003090. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003090

- 64.** Smirnova EL, Poteryaeva EL, Ivanova AA, et al. Association of ID polymorphism of the *CASP8* gene with vibration disease. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2022;62(12):809–813. (In Russ.) EDN: SRSPYJ doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-12-809-813
- 65.** Chistova NP. The role of candidate gene polymorphisms for endothelial dysfunction and metabolic disorders in the development of cardiovascular diseases under the influence of production factors. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;62(5): 331–336. EDN: JDNIWU doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-5-331-336
- 66.** Ussov VYu, Bogunetsky AA. Detection of myocardial viability in ischaemic damage using magnetic resonance and emission tomography. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013;12(6):154–166. (In Russ.) EDN: RUENRN doi: 10.20538/1682-0363-2013-6-154-166
- 67.** McMurray JJ. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(3):242–247. doi: 10.1002/ejhf.250
- 68.** Sacharczuk W, Dankowski R, Ożegowski S, et al. Evaluation of early left-sided cardiac reverse remodeling under combined therapy of sacubitril-valsartan and spironolactone compared with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1103688. doi: 10.3389/fcvm.2023.1103688
- 69.** Carluccio E, Dini FL, Correale M, et al. Effect of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling compared with other renin–angiotensin system inhibitors: a difference-in-difference analysis of propensity-score matched samples. *Clin Res Cardiol*. 2023. doi: 10.1007/s00392-023-02306-0
- 70.** Leancă SA, Afrăsânie I, Crișu D, et al. Cardiac reverse remodeling in ischemic heart disease with novel therapies for heart failure with reduced ejection fraction. *Life*. 2023;13(4):1000. doi: 10.3390/life13041000
- 71.** Álvarez-Zaballos S, Martínez-Sellés M. Angiotensin-converting enzyme and heart failure. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2023;28(7):150. doi: 10.31083/j.fbl2807150
- 72.** Nishiya D, Enomoto S, Omura T, et al. The long-acting Ca²⁺-channel blocker azelnidipine prevents left ventricular remodeling after myocardial infarction. *J Pharmacol Sci*. 2007;103(4):391–397. doi: 10.1254/jphs.fp0061139
- 73.** Spasov AA, Vassiliev PM, Lenskaya KV, et al. Hypoglycemic potential of cyclic guanidine derivatives. *Pure and Applied Chemistry*. 2017;89(8):1007–1016. doi: 10.1515/pac-2016-1024
- 74.** Huang YL, Xu Xz, Liu J, et al. Effects of new hypoglycemic drugs on cardiac remodeling: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):293. doi: 10.1186/s12872-023-03324-6

ОБ АВТОРАХ

***Виктория Владимировна Воробьева**, д-р мед. наук; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж; ORCID: 0000-0001-6257-7129; eLibrary SPIN: 2556-2770; e-mail: v.v.vorobeva@mail.ru

Ольга Сергеевна Левченкова, д-р. мед. наук; ORCID: 0000-0002-9595-6982; eLibrary SPIN: 2888-6150; e-mail: levchenkova-o@yandex.ru

Карина Владимировна Ленская, д-р биол. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-6407-0927; e-mail: karinavl@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Viktoriya V. Vorobieva**, Dr. Med. Sci. (Pharmacology); address: 6, lit Zh Akademika Lebedeva st., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-6257-7129; eLibrary SPIN: 2556-2770; e-mail: v.v.vorobeva@mail.ru

Olga S. Levchenkova, Dr. Med. Sci. (Pharmacology); ORCID: 0000-0002-9595-6982; eLibrary SPIN: 2888-6150; e-mail: levchenkova-o@yandex.ru

Karina V. Lenskaya, Dr. Biol. Sci., Professor; ORCID: 0000-0002-6407-0927; e-mail: karinavl@mail.ru

Petr D. Shabanov, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author