

Физиологические аспекты улучшения функции миокарда на фоне механической поддержки кровообращения

Д.В. Шумаков, Д.И. Зыбин, М.А. Попов*
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

*Контактная информация: Михаил Александрович Попов, научный сотрудник отделения кардиохирургии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, e-mail: popovcardio88@mail.ru

Механическая поддержка кровообращения в последние годы зарекомендовала себя как жизненно важная терапия терминальной сердечной недостаточности, которая рассматривается в качестве «моста» к трансплантации либо на постоянной основе в случаях, когда пациент не может быть включен в лист ожидания донорского органа. Последние исследования в лечении критической сердечной недостаточности при поддержке вспомогательным устройством показывают, что миокард восстанавливается на молекулярном и клеточном уровнях. Однако переход этих изменений в функционально-стабильное восстановление деятельности сердца, позволяющее добиться долгосрочных результатов без трансплантации сердца или отключением механической поддержки, в настоящее время является скорее исключением из правил. Причина несоответствия между высокой скоростью восстановления на клеточном и молекулярном уровнях и низкой скоростью восстановления функциональности сердца в настоящий момент остается малоизученной. Пациенты с хронической прогрессирующей сердечной недостаточностью демонстрируют нормализацию многих структурных аномалий миокарда после механической поддержки, что фактически является обратным ремоделированием. Однако обратное ремоделирование не всегда приравнивается к клиническому выздоровлению. Целью данной работы является анализ значительного улучшения структуры и функции миокарда на фоне механической поддержки кровообращения.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, механическая поддержка кровообращения, ремоделирование миокарда, обратное ремоделирование миокарда, трансплантация сердца

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Шумаков Д.В., Зыбин Д.И., Попов М.А. Физиологические аспекты улучшения функции миокарда на фоне механической поддержки кровообращения. Трансплантология. 2019;11(4):311–319. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-4-311-319>

Physiological aspects of myocardial function improving during mechanical circulatory support

D.V. Shumakov, D.I. Zybin, M.A. Popov*

Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy,
61/2 Shchepkin St., Moscow 129110 Russia

*Correspondence to: Mikhail A. Popov, Research Associate of the Cardiac Surgery Department,
Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, e-mail: popovcardio88@mail.ru

In recent years, the mechanical support of blood circulation has proved to be a vital therapy for a terminal heart failure, and is considered as a "bridge" to transplantation or is used on a permanent basis in a patient who can not be included in the waiting list for a donor organ. Recent studies of the critical heart failure treatment during an assist device in situ have shown the myocardial recovery at the molecular and cellular levels. However, the transition of these changes to a functionally stable recovery of the heart function, which would allow the long-term results to be achieved without a heart transplant or switching off the mechanical support, is now rather an exception to the rule. At this time, the cause of the discrepancy between the high rate of recovery at the cellular and molecular levels and the low rate of cardiac function recovery remains poorly understood. Patients with chronic progressive heart failure can demonstrate the normalization of many structural myocardial abnormalities after a mechanical support that is actually a reverse remodeling. However, the reverse remodeling is not always considered equivalent to clinical recovery. The aim of this research is to study a significant improvement in the structure and function of the myocardium during the mechanical support of blood circulation.

Keywords: heart failure, mechanical circulatory support, myocardial remodeling, reverse myocardial remodeling, heart transplantation

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest
FINANCING The study was performed without external funding

Shumakov DV, Zybin DI, Popov MA. Physiological aspects of myocardial function improving during mechanical circulatory support. *Transplantology. The Russian Journal of Transplantation*. 2019;11(4):311–319. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-4-311-319>

ЛЖ – левый желудочек
МПК – механическая поддержка кровообращения

СН – сердечная недостаточность
ТС – трансплантация сердца

Актуальность

Технологические достижения в кардиохирургии в последние годы быстро набирают темп своего развития. Механическая поддержка кровообращения (МПК) во времена относительной нехватки донорских органов в настоящее время является важным инструментом в лечении критической сердечной недостаточности (СН). Используемые в качестве «моста к трансплантации» или терапии выбора эти устройства улучшают качество жизни и общую выживаемость пациентов, когда все другие варианты консервативного лечения исчерпаны [1–3]. Ремоделирование, связанное с СН, которое включает изменение клеточных, структурных и функциональных изменений в миокарде, до недавнего времени считалось однонаправленным, прогрессивным и необратимым. Однако было показано, что необратимость возможно избежать полностью или

частично после разгрузки миокарда с помощью вспомогательных устройств кровообращения.

Таким образом, первоначальный «мост к трансплантации» может превратиться в «мост к восстановлению», что в конечном итоге позволяет отказаться от МПК без последующей трансплантации сердца (ТС). Хотя восстановление миокарда на клеточном, молекулярном и геномном уровнях часто наблюдалось после имплантации МПК [4–7], переход этих изменений в функциональное восстановление на уровне органов отмечался реже, и стабильное улучшение функции сердца, которое могло бы обеспечить долгосрочный результат без ТС после удаления МПК, наблюдалось у относительно небольшого числа пациентов [8–13]. Было отмечено, что острый миокардит и некоторые варианты кардиомиопатии могут полностью регрессировать на фоне вспомогательного устройства левого желудочка (ЛЖ) [14]. Данных о результатах пациентов после отключения МПК

все еще немного, но их результаты обнадеживают [4–6, 15–20].

В данной статье обобщены знания о восстановлении миокарда во время долгосрочной поддержки МПК.

«Ремоделирование сердца»

Ремоделирование миокарда характеризуется как приобретенное патологическое состояние сердца, приводящее к перестройке нормально существующих структур, и, как правило, касается двух компонентов сердечно-сосудистой системы, то есть миокарда и сосудов, структура которых может быть изменена неблагоприятными условиями, вызванными несколькими вредными факторами, которые увеличивают клеточный стресс [21]. В ответ на повышенную нагрузку отдельные кардиомиоциты реагируют адаптивным гипертрофическим ростом, то есть увеличивают размер, объем и массу клеток или подвергаются апоптозу соответственно [22, 23]. В результате происходит расширение сердца и увеличение его сферичности [21]. Несмотря на то, что дилатация и сферичность являются компенсаторным и демпферным механизмами, все это в конечном итоге приводит к хронической СН [22, 23]. Дилатация сопровождается повышенным напряжением стенок желудочков, что приводит к снижению коронарного кровотока, нарушению насосной функции и снижению сердечного выброса [24]. Кроме того, наблюдается интерстициальный фиброз, что еще больше затрудняет систолическую и диастолическую функции сердца [25].

«Обратное ремоделирование сердца»

После МПК может наблюдаться уменьшение гипертрофии и дилатации миокарда. Эхокардиографически выявляется уменьшение диаметра ЛЖ и увеличение фракции выброса [26–28]. Показано значительное уменьшение диаметра кардиомиоцитов. Уменьшение длины и объема кардиомиоцитов неоднократно описывалось как морфологическая взаимосвязь уменьшения гипертрофии миокарда [29, 30].

Эффекты механической поддержки кровообращения на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях

Кардиомиоциты

Кардиомиоциты составляют примерно 35% от числа клеток в сердце и 70% от общей массы сердца [31]. Неоднократно было показано, что разгрузка ЛЖ вызывает регресс гипертрофии кардиомиоцитов [32, 33]. Кардиомиоциты подвергаются серьезному ремоделированию во время прогрессирующей СН, меняя при этом объем. Окрашивание гематоксилином и эозином образцов миокарда от пациентов с терминальной стадией СН демонстрирует увеличение размеров кардиомиоцитов с последующим уменьшением после долгосрочной ПМК [33, 34]. Вместе с тем регресс клеточной гипертрофии, происходящий при разгрузке ЛЖ, не обязательно связан с клиническим и функциональным восстановлением [13]. Однако вопрос о том, влияет ли длительная механическая разгрузка на основные пути деградации белков, которые были вовлечены в гипертрофию сердца и ремоделирование, пока остается малоизученным [35–37].

Сократительная дисфункция, обмен ионов кальция и цитоскелетные белки

Показано, что сократительные дефекты кардиомиоцитов постепенно регрессируют после разгрузки ЛЖ, указывая на улучшенное укорочение и расслабление [13, 38]. Эти интересные эффекты на сократительную дисфункцию могут быть частично объяснены улучшением в обмене ионов кальция (Ca^{2+}), а именно: более быстрое поступление сарколеммальных ионов кальция и более короткая продолжительность потенциала действия, более высокое содержание ионов кальция в саркоплазматической сети, полезные изменения в кальциевом канале L-типа и улучшение функции рианодиновых рецепторов [8, 12, 28, 39]. Вышеупомянутые эффекты также связаны с благоприятными изменениями в цитоскелетных белках: саркомерных и несаркомерных, а также в улучшении взаимодействия между интегринами – трансмембранными гетеродимерными клеточными рецепторами и внеклеточным матриксом. От этих связей зависят форма клетки и ее подвижность [40–44].

Метаболизм и биоэнергетика

Было показано, что разгрузка ЛЖ связана с улучшением дыхательной способности митохондрий, а также усилением эндогенной опосредованной окисью азота регуляции митохондриального дыхания [45, 46]. Кроме того, было показано, что кардиолипид – липидный компонент митохондриальной мембраны, важный для образования аденозинтрифосфорной кислоты и транспорта субстрата, нормализуется после пульсирующей разгрузки ЛЖ [47]. Также ряд исследований показывают, что после длительной МПК происходит экспрессия генов и белков, которые принимают участие в ремоделировании миокарда [27, 29, 48, 49].

Апоптоз и регенерация миокарда

Апоптоз способствует потере кардиомиоцитов и прогрессирующему снижению функции ЛЖ. Показано, что маркеры аутофагии подавляются на фоне механической поддержки ЛЖ [27, 50]. Эти благоприятные изменения дополняются снижением стресса миокарда, на что указывает снижение уровня в крови стрессовых белков – металлотioneина и гемоксигеназы-1 [51, 52]. Доказательства увеличения циркулирующих клеток-предшественников костного мозга после имплантации МПК, а также обнаружения косвенных признаков деления клеток или пролиферации клеток-предшественников в образцах ткани миокарда, полученных при эксплантации МПК, также указывают на возможную регенерацию миокарда [53, 54].

Внеклеточный матрикс

Внеклеточный матрикс обеспечивает поддержку, необходимую для равномерной работы кардиомиоцитов. В нескольких исследованиях сообщалось о снижении фиброза – с использованием методов анализа цифровой микроскопии было обнаружено, что ткань миокарда от пациентов с СН после механической поддержки по сравнению с нормальным миокардом имела увеличенный интерстициальный и тотальный фиброз. Однако содержание интерстициального и общего коллагена еще больше увеличивалось после МПК у этих пациентов [55]. Является ли наблюдаемое увеличение фиброза и повышение коллагена проявлением дальнейшего прогрессирования ремоделирования сердца или это непосредственный результат МПК, пока не ясно.

Экспрессия генов

Механическая поддержка миокарда вызывает значительные изменения в экспрессии генов миокарда, участвующих в ремоделировании, учитывая существенно различающиеся геномы до и после поддержки. Таким образом, обратное ремоделирование связано со специфическим паттерном экспрессии генов [56–60].

Натрийуретические пептиды, цитокины и нейрогормоны

На фоне механической поддержки происходит снижение уровня предсердных и мозговых натрийуретических пептидов, а также фактора некроза опухоли- α как в сыворотке, так и в ткани миокарда [12, 61, 62]. Изменение уровней других ключевых нейрогормонов, участвующих в прогрессировании синдрома СН, оценивается неоднозначно. В частности, было показано, что циркулирующие уровни адреналина, норадреналина, ренина, ангиотензина II и вазопрессина снижаются во время МПК [63].

Эндотелий и микроциркуляторное русло

МПК была связана с изменениями в экспрессии генов, участвующих в регуляции сосудистой организации и миграции [64]. Также были получены иммуногистохимические и ультраструктурные доказательства активации эндотелиальных клеток, что согласуется с наблюдаемым увеличением плотности микрососудов [42].

Бета-адренергическая передача сигналов и симпатическая иннервация

Было показано, что разгрузка ЛЖ вызывает улучшение плотности, локализации и характера бета-адренергических рецепторов, улучшение сократительного ответа на бета-адренергические стимулы и более высокую активность аденилциклазы [8, 13, 26]. В недавнем исследовании с использованием сцинтиграфии было показано, что МПК приводит к улучшению симпатической иннервации при СН, сопровождающейся клиническими, функциональными и гемодинамическими улучшениями [65].

Проблема несоответствия между клиническими и биологическими результатами

Вместе с тем возникает главный вопрос, отчего при столь очевидных положительных эффектах на клеточном и субклеточном уровнях вспомогательные устройства не являются основным

методом коррекции СН. Основные причины, на наш взгляд, заключаются в следующем: попытка сопоставить результаты разных клинических и биологических исследований; применение высоких доз лекарственных препаратов для лечения СН; разная длительность механической поддержки кровообращения; смена поколений механических насосов с пульсирующих на неппульсирующие; различные места взятия биопсии из ЛЖ; отсутствие единой базы для анализа и сравнения таких пациентов; отсутствие критериев отключения от МПК.

Также мы должны принять во внимание тот факт, что несмотря на огромный прогресс в понимании патофизиологии СН за последние годы, остаются нерешенными многие вопросы механизма СН. Так, L. Mann и R. Bristow в своем исследовании показали, что современные гемодинамические, кардиоренальные и нейрогормональные модели патофизиологии СН недостаточны для объяснения всех аспектов синдрома СН. Самое главное, они не могут адекватно объяснить прогрессирование заболевания [66].

Вполне вероятно, что и обратный процесс ремоделирования сердца станет понятен после понимания механизмов развития СН. Кроме того, «обратное ремоделирование сердца» и устойчивое «клиническое восстановление миокарда» не обязательно являются синонимами; как показали несколько исследований, частичное или иногда почти полное изменение фенотипа СН на структурном, клеточном или молекулярном уровнях (то есть «обратное ремоделирование сердца») не всегда сопровождается аналогичной степенью устойчивого клинического восстановления миокарда [67–69]. Важно отметить, что этот процесс может выявить потенциальные новые терапевтические мишени при СН. Учитывая, что значительная часть предшествующих исследований, как в отношении СН, так и в отношении сердечно-сосудистых заболеваний в целом, была сосредоточена на прогнозировании неблагоприятных исходов, возможно теперь необходимо сосредоточиться на понимании процесса восстановления миокарда.

Заключение

Многочисленные этиологические факторы, такие как хроническая ишемия, воспаление или генетические изменения, могут воздействовать на миокард и вызывать довольно неспецифические компенсаторные и адаптационные измене-

ния, включая гипертрофию кардиомиоцитов. И хотя вначале эти адаптивные свойства выступают как компенсаторный механизм, в конечном итоге они приводят к нарушению сердечной функции. Повышенное напряжение стенок миокарда и локальная ишемия могут быть механизмами, которые активируют многочисленные молекулярные и клеточные ответы. В итоге, миокард не может адаптироваться к усиленному биомеханическому стрессу. Нейрогормональная активация, медиаторы воспаления, изменения в бета-адренергической передаче сигнала и метаболизме ионов кальция, а также интерстициальный фиброз дополнительно ухудшают функцию сердца.

Несмотря на постоянно улучшающиеся медицинские стратегии, трансплантация сердца остается единственным подходом с хорошими долгосрочными результатами. Из-за нехватки подходящих донорских органов механическая поддержка кровообращения в настоящее время используется для поддержания сердечной деятельности у пациентов с терминальной сердечной недостаточностью до трансплантации или в качестве постоянной терапии. Как указывалось выше, использование механической поддержки кровообращения связано с изменениями на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях. Хотя эти результаты обнадеживающие, лишь небольшое количество пациентов можно отключить от вспомогательных устройств и избежать трансплантации. Подход, заключающийся в совместном использовании механической поддержки и медицинского лечения, дает удовлетворительные результаты в долгосрочной перспективе у пациентов с различными формами миокардита, а также некоторыми формами кардиомиопатии. Еще одной важной проблемой в этой области является отсутствие подходящего сывороточного/плазменного биомаркера, который точно указывает на восстановление миокарда при терапии механической поддержкой кровообращения и, возможно, который смог бы предсказать клинический исход и изменения для успешного отключения от устройства. В заключение следует отметить, что, несмотря на ограниченное количество пациентов с удовлетворительными результатами, лучшее понимание основных биологических механизмов «обратного ремоделирования миокарда» имеет решающее значение для разработки будущих терапевтических стратегий в этой, все еще интригующей научной области.

Литература / References

1. Farrar DJ, Holman WR, McBride LR, Kormos RL, Icenogle TB, Hendry PJ, et al. Long-term follow-up of Thoratec ventricular assist device bridge-to-recovery patients successfully removed from support after recovery of ventricular function. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21(5):516–521. PMID: 11983540 [https://doi.org/10.1016/S1053-2498\(01\)00408-9](https://doi.org/10.1016/S1053-2498(01)00408-9)
2. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, et al. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med.* 2007;357(9):885–896. PMID: 17761592 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067758>
3. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2009;361(23):2241–2251. PMID: 19920051 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909938>
4. Müller J, Wallukat G, Weng Y, Dandel M, Spiegelsberger S, Semrau S, et al. Weaning from mechanical cardiac support in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1997;96(2):542–549. PMID: 9244223 <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.2.542>
5. Hetzer R, Müller J, Weng Y, Wallukat G, Spiegelsberger S, Loebe M. Cardiac recovery in dilated cardiomyopathy by unloading with a left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(2):742–749. PMID: 10475481 [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(99\)00542-1](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(99)00542-1)
6. Dandel M, Weng Y, Sinawski H, Potapov E, Lehmkuhl H B, Hetzer R. Long-term results in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy after weaning from left ventricular assist devices. *Circulation.* 2005;112(9Suppl):37–45. PMID: 16159848 <https://doi.org/10.1055/s-2005-861953>
7. Frazier OH, Benedect CR, Radovancevic B, Bick RJ, Capek P, Springer WE, et al. Improved left ventricular function after chronic left ventricular unloading. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(3):675–682. PMID:8783992 [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(96\)00437-7](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(96)00437-7)
8. Hall JL, Fermin DR, Birks EJ, Barton PJ, Slaughter M, Eckman P, et al. Clinical, molecular, and genomic changes in response to a left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):641–652. PMID: 21292124 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.010>
9. Akhter SA, D'Souza KM, Malhotra R, Staron ML, Valeroso TB, Fedson SE, et al. Reversal of impaired myocardial beta-adrenergic receptor signaling by continuous-flow left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(6):603–609. PMID: 20202864 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.01.010>
10. Saito S, Matsumiya G, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yamauchi T, Kuratani T, et al. Cardiac fibrosis and cellular hypertrophy decrease the degree of reverse remodeling and improvement in cardiac function during left ventricular assist. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(6):672–679. PMID: 20188595 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.01.007>
11. Ogletree ML, Sweet WE, Talerico C, Klecka ME, Young JB, Smedira NG, et al. Duration of left ventricular assist device support: Effects on abnormal calcium cycling and functional recovery in the failing human heart. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(5):554–561. PMID: 20044278 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.10.015>
12. Maybaum S, Mancini D, Xydas S, Starling RC, Aaronson K, Pagani FD, et al. Cardiac improvement during mechanical circulatory support: a prospective multicenter study of the LVAD Working Group. *Circulation.* 2007;115(19):2497–2505. PMID: 17485581 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.633180>
13. Ambardekar AV, Walker JS, Walker LA, Cleland JC Jr, Lowes BD, Buttrick PM. Incomplete recovery of myocyte contractile function despite improvement of myocardial architecture with left ventricular assist device support. *Circ Heart Fail.* 2011;4:425–432. PMID: 21540356 <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961326>
14. Ferrar DJ, Holmann WR, McBride LR, Kormos RL, Icenogle TB, Hendry PJ, et al. Long-term follow up of Thoratec ventricular assist device bridge-to-recovery patients successfully removed from support after recovery of ventricular function. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21(5):516–521. PMID: 11983540 [https://doi.org/10.1016/S1053-2498\(01\)00408-9](https://doi.org/10.1016/S1053-2498(01)00408-9)
15. Simon MA, Kormos RL, Murali S, Nair P, Heffernan M, Gorcsan J, et al. Myocardial recovery using ventricular assist devices: prevalence, clinical characteristics, and outcomes. *Circulation.* 2005;112(9Suppl):132–136. PMID: 16159839 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.524124>
16. Birks E J, Tansley P D, Hardy J, George R S, Bowles C T, Burke M, et al. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med.* 2006;355(18):1873–1884. PMID: 17079761 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053063>
17. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, Potapov E, Drews T, Lehmkuhl HB, et al. Prediction of cardiac stability after weaning from ventricular assist devices in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2008;118(14Suppl):S94–105. PMID: 18824777 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.755983>
18. Hetzer R, Dandel M, Knosalla C. Left ventricular assist devices and drug therapy in heart failure. *N Engl J Med.* 2007;356(8):869–870. PMID: 17314351 <https://doi.org/10.1056/NEJMc063394>
19. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, Stepanenko A, Krabatsch T, Potapov E, et al. Heart failure reversal by ventricular unloading in patients with chronic cardiomyopathy: criteria for weaning from ventricular assist devices. *Eur Heart J.* 2011;32(9):1148–1160. PMID: 20929978 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq353>
20. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, Potapov E, Krabatsch T, Lehmkuhl HB, et al. Pre-explant stability of unloading promoted cardiac improvement predicts outcome after weaning from ventricular assist devices. *Circulation.* 2012;126(11Suppl):S9–19. PMID: 22965998 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084640>
21. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev.* 1999;79(1):215–262. PMID: 9922372 <https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.1.215>
22. van Empel V, Bertrand AT, Hofstra L, Crijns HJ, Doevendans PA, De Windt LJ. Myocyte apoptosis in heart failure. *Cardiovasc Res.* 2005;67(1):21–29. PMID:15896727 <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.04.012>
23. van Empel V, De Windt LJ. Myocyte hypertrophy and apoptosis: a balancing act. *Cardiovasc Res.* 2004;63(3):487–499. PMID: 15276474 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.010>

org/10.1016/j.cardiores.2004.02.013

24. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation*. 1999;100(9):999–1008. PMID: 10468532 <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.9.999>

25. Hughes SE. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. *Histopathology*. 2004;44(5):412–427. PMID: 151399989 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2004.01835.x>

26. Catena E, Milazzo F. Echocardiography and cardiac assist devices. *Minerva Cardioangiol*. 2007;55(2):247–265. PMID: 17342042

27. Scheinin SA, Capek P, Radovancevic B, Duncan JM, McAllister HA Jr, Frazier OH. The effect of prolonged left ventricular support on myocardial histopathology in patients with end-stage cardiomyopathy. *ASAIO J*. 1992;38(3):M271–M274. PMID: 1457863 <https://doi.org/10.1097/00002480-199207000-00035>

28. Levin HR, Oz MC, Chen JM, Packner M, Rose EA, Burkhoff D. Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading. *Circulation*. 1995;91(11):2717–2720. PMID: 7758175 <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.11.2717>

29. Razeghi P, Bruckner BA, Sharma S, Youker KA, Frazier OH, Taegtmeier H. Mechanical unloading of the failing human heart fails to activate the protein kinase B/Akt/glycogen synthase kinase-3beta survival pathway. *Cardiology*. 2003;100(1):17–22. PMID: 12975541 <https://doi.org/10.1159/000072387>

30. Baba HA, Grabellus F, August C, Plenz G, Takeda A, Tjan TD, et al. Reversal of metallothionein expression is different throughout the human myocardium after prolonged left-ventricular mechanical support. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(7):668–674. PMID: 10930816 [https://doi.org/10.1016/S1053-2498\(00\)00074-7](https://doi.org/10.1016/S1053-2498(00)00074-7)

31. Nag AC, Zak R. Dissociation of adult mammalian heart into single cell suspension: an ultrastructural study. *J Anat*. 1979;129(Pt3):541–559. PMID: 120352

32. Yacoub MH. A novel strategy to maximize the efficacy of left ventricular assist devices as a bridge to recovery. *Eur Heart J*. 2001;22(7):534–540. PMID: 11259141 <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2613>

33. Zafeiridis A, Jeevanandam V, Houser SR, Margulies KB. Regression of cellular hypertrophy after left ven-

tricular assist device support. *Circulation*. 1998;98(7):656–662. PMID: 9715858 <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.7.656>

34. Razeghi P, Taegtmeier H. Hypertrophy and atrophy of the heart: the other side of remodeling. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1080:110–119. PMID: 17132779 <https://doi.org/10.1196/annals.1380.011>

35. Wohlschlaeger J, Sixt SU, Stoeppler T, Schmitz KJ, Levkau B, Tsagakis K, et al. Ventricular unloading is associated with increased 20s proteasome protein expression in the myocardium. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(1):125–132. PMID: 19837610 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.07.022>

36. Soppa GK, Barton PJ, Terracciano CM, Yacoub MH. Left ventricular assist device-induced molecular changes in the failing myocardium. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23(3):206–18. PMID: 18382208 <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e32822fc7010>

37. Terracciano CM, Hardy J, Birks EJ, Khaghani A, Banner NR, Yacoub MH. Clinical recovery from end-stage heart failure using left-ventricular assist device and pharmacological therapy correlates with increased sarcoplasmic reticulum calcium content but not with regression of cellular hypertrophy. *Circulation*. 2004;109(19):2263–2265. PMID: 15136495 <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000129233.51320.92>

38. Hall JL, Birks EJ, Grindle S, Cullen ME, Barton PJ, Rider JE, et al. Molecular signature of recovery following combination left ventricular assist device (LVAD) support and pharmacologic therapy. *Eur Heart J*. 2007;28(5):613–627. PMID: 17132651 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl365>

39. Vatta M, Stetson SJ, Perez-Verdia A, Entman ML, Noon GP, Torre-Amione G, et al. Molecular remodeling of dystrophin in patients with end-stage cardiomyopathies and reversal in patients on assistance-device therapy. *Lancet*. 2002;359(9310):936–941. PMID: 11918913 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08026-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08026-1)

40. Birks EJ, Hall JL, Barton PJ, Grindle S, Latif N, Hardy JP, et al. Gene profiling changes in cytoskeletal proteins during clinical recovery after left ventricular-assist device support. *Circulation*. 2005;112(9Suppl):I57–I64. PMID: 16159866 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.526137>

41. Latif N, Yacoub MH, George R, Barton PJ, Birks EJ. Changes in sarco-

meric and non-sarcomeric cytoskeletal proteins and focal adhesion molecules during clinical myocardial recovery after left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(3):230–235. PMID: 17346624 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2006.08.011>

42. de Jonge N, van Wichen DF, Schipper ME, Lahpor JR, Gmelig-Meyling FH, Robles de Medina EO. Left ventricular assist device In end-stage heart failure: persistence of structural myocyte damage after unloading: Immunohistochemical analysis of the contractile myofilaments. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(6):963–969. PMID: 11897437 [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01713-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01713-8)

43. Ambardekar AV, Walker JS, Walker LA, Cleveland JC Jr, Lowes BD, Buttrick PM. Incomplete recovery of myocyte contractile function despite improvement of myocardial architecture with left ventricular assist device support. *Circ Heart Fail*. 2011;4(4):425–432. PMID: 21540356 <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961326>

44. Lee SH, Doliba N, Osbakken M, Oz M, Mancini D. Improvement of myocardial mitochondrial function after hemodynamic support with left ventricular assist devices in patients with heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(2):344–349. PMID: 9699589 [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(98\)70136-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(98)70136-9)

45. Mital S, Loke KE, Addonizio LJ, Oz MC, Hintze TH. Left ventricular assist device implantation augments nitric oxide dependent control of mitochondrial respiration in failing human hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(6):1897–1902. PMID: 11092662 [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00948-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00948-7)

46. Heerdt PM, Schlame M, Jehle R, Barbone A, Burkhoff D, Blanck TJ. Disease-specific remodeling of cardiac mitochondria after a left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(4):1216–1221. PMID: 11996266 [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(01\)03621-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(01)03621-9)

47. Cullen ME, Yuen AH, Felkin LE, Smolenski RT, Hall JL, Grindle S, et al. Myocardial expression of the arginine: glycineamidinotransferase gene is elevated in heart failure and normalized after recovery: potential implications for local creatine synthesis. *Circulation*. 2006;114(1Suppl):I16–I20. PMID: 16820567 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000448>

48. Doenst T, Abel ED. Spotlight on metabolic remodelling in heart failure. *Cardiovasc Res*. 2011;90(2):191–193. PMID: 21429943 <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr077>
49. Kassiotis C, Ballal K, Wellnitz K, Vela D, Gong M, Salazar R, et al. Markers of autophagy are down regulated in failing human heart after mechanical unloading. *Circulation*. 2009;120(11Suppl):S191–S197. PMID: 19752367 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.842252>
50. Baba HA, Grabellus F, August C, Plenz G, Takeda A, Tijan TD, et al. Reversal of metallothionein expression is different throughout the human myocardium after prolonged left-ventricular mechanical support. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(7):668–674. PMID: 10930816 [https://doi.org/10.1016/S1053-2498\(00\)00074-7](https://doi.org/10.1016/S1053-2498(00)00074-7)
51. Grabellus F, Schmid C, Levkau B, Breukelmann D, Halloran PF, August C, et al. Reduction of hypoxia-inducible heme oxygenase-1 in the myocardium after left ventricular mechanical support. *J Pathol*. 2002;197(2):230–237. PMID: 12015748 <https://doi.org/10.1002/path.1106>
52. Drakos SG, Kfoury AG, Hammond EH, Reid BB, Revelo MP, Rasmusson BY, et al. Impact of mechanical unloading on microvasculature and associated central remodeling features of the failing human heart. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(5):382–391. PMID: 20650360 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.019>
53. Manginas A, Tsiavou A, Sfyarakis P, Giamouzis G, Tsourelis L, Leontiadis E, et al. Increased number of circulating progenitor cells after implantation of ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(7):710–717. PMID: 19560700 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.04.006>
54. Wohlschlaeger J, Levkau B, Brockhoff G, Schmitz K J, von Winterfeld M, Takeda A, et al. Hemodynamic support by left ventricular assist devices reduces cardiomyocyte DNA content in the failing human heart. *Circulation*. 2010;121(8):989–996. PMID: 20159834 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808071>
55. Klotz S, Foronjy RF, Dickstein ML, Gu A, Garrelds IM, Danser AH, et al. Mechanical unloading during left ventricular assist device support increases left ventricular collagen cross-linking and myocardial stiffness. *Circulation*. 2005;112(3):364–374. PMID: 15998679 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.515106>
56. Blaxall BC, Tschannen-Moran BM, Milano CA, Koch WJ. Differential gene expression and genomic patient stratification following left ventricular assist device support. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(7):1096–1106. PMID: 12679207 [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00043-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00043-3)
57. Margulies KB, Matiwalala S, Cornejo C, Olsen H, Craven WA, Bednarik D. Mixed messages: transcription patterns in failing and recovering human myocardium. *Circ Res*. 2005;96(5):592–599. PMID: 15718504 <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000159390.03503.c3>
58. Matkovich SJ, VanBooven DJ, Youker KA, Torre-Amione G, Diwan A, Eschenbacher WH, et al. Reciprocal regulation of myocardial microRNAs and messenger RNA in human cardiomyopathy and reversal of the microRNA signature by biomechanical support. *Circulation*. 2009;119(9):1263–1271. PMID: 19237659 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.813576>
59. de Weger RA, Schipper ME, Sierade Koning E, van der Weide P, Quadir R, Lahpor JR, et al. Proteomic profiling of the human failing heart after left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(5):497–506. PMID: 21211997 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.11.011>
60. Ramani R, Vela D, Segura A, McNamara D, Lemster B, Samarendra V, et al. A micro-ribonucleic acid signature associated with recovery from assist device support in 2 groups of patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(22):2270–2278. PMID: 22093502 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.041>
61. Bruggink AH, de Jonge N, van Oosterhout MF, van Wichen DF, de Koning E, Lahpor JR, et al. Brain natriuretic peptide is produced both by cardiomyocytes and cells infiltrating the heart in patients with severe heart failure supported by a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(2):174–180. PMID: 16446217 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2005.09.007>
62. Torre-Amione G, Stetson SJ, Youker KA, Durand JB, Radovancevic B, Delgado RM, et al. Decreased expression of tumor necrosis factor- α in failing human myocardium after mechanical circulatory support: a potential mechanism for cardiac recovery. *Circulation*. 1999;100(11):1189–1193. PMID: 10484539 <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.11.1189>
63. Hall JL, Grindle S, Han X, Fermin D, Park S, Chen Y, et al. Genomic profiling of the human heart before and after mechanical support with a ventricular assist device reveals alterations in vascular signaling networks. *Physiol Genomics*. 2004;17(3):283–291. PMID: 14872006 <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00004.2004>
64. James KB, McCarthy PM, Thomas JD, Vargo R, Hobbs RE, Sapp S, et al. Effect of implantable left ventricular assist device on neuroendocrine activation in heart failure. *Circulation*. 1995;92(9Suppl):II191–II195. PMID: 7586406 <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.9.191>
65. Drakos SG, Athanasoulis T, Malliaras KG, Terrovitis JV, Diakos N, Koudoumas D, et al. Myocardial sympathetic innervation and long-term left ventricular mechanical unloading. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):64–70. PMID: 20129533 <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.10.008>
66. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005;111(21):2837–2849. PMID: 15927992 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.500546>
67. Mann DL, Burkoff D. Myocardial expression levels of micro-ribonucleic acids in patients with left ventricular assist devices signature of myocardial recovery, signature of reverse remodeling, or signature with no name? *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(22):2279–81. PMID: 22093503 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.007>
68. Koitabashi N, Kass DA. Reverse remodeling in heart failure—mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9(3):147–157. PMID: 22143079 <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.172>
69. Drakos SG, Kfoury AG, Selzman CH, Verma DR, Nanas JN, Li DY, et al. Left ventricular assist device unloading effects on myocardial structure and function: current status of the field and call for action. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(3):245–255. PMID: 21451407 <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e328345af13>

Информация об авторах

Дмитрий Валерьевич Шумаков	член-корр. РАН, проф., руководитель отдела хирургии сердца и сосудов ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0003-4204-8865
Дмитрий Игоревич Зыбин	канд. мед. наук, заведующий отделением кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0001-7087-5441
Михаил Александрович Попов	научный сотрудник отделения кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0002-0316-8410

Information about authors

Dmitriy V. Shumakov	Corr. Member of RAS, Prof., Head of the Department of Surgery of Heart and Vessels, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, https://orcid.org/0000-0003-4204-8865
Dmitriy I. Zybin	Cand. Med. Sci., Head of the Cardiac Surgery Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, https://orcid.org/0000-0001-7087-5441
Mikhail A. Popov	Research Associate of the Cardiac Surgery Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, https://orcid.org/0000-0002-0316-8410

Статья поступила: 22.08.2019

Статья принята в печать: 18.09.2019

Received: August 22, 2019

Accepted for publication: September 18, 2019