

А.А.Горбунов

Днепропетровская государственная медицинская академия

УДК: 611.127+591.412].018.63]:612.015.013

СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫЙ КОМПОНЕНТ МИОКАРДА: НОВЫЙ ЭТАП ИЗУЧЕНИЯ ДАВНЕЙ ПРОБЛЕМЫ

Аналитический обзор проведен в рамках научно-исследовательской работы „Анализ нормального и аномального гистогенеза тканевых компонентов сердечно-сосудистой системы человека и экспериментальных животных” (номер государственной регистрации 0105U007837).

Ключевые слова: миокард, соединительная ткань, межклеточный матрикс.

Резюме. Большинство клеток миокарда относятся к его соединительнотканному компоненту, организованному в виде прослоек эндомизия, перимизия и эпимизия. При этом популяция соединительнотканых клеток отличается выраженным полиморфизмом – среди них выделяют различные типы фибробластов (включая миофибробласты и фиброкласты) тучные клетки, макрофаги, лимфоидные клетки. Все они продуцируют биологически активные вещества и являются короткодистантными регуляторами. Каждый кардиомиоцит связан по крайней мере с одним фибробластом посредством плотных и щелевых контактов, обеспечивающих механическое и химическое взаимодействие этих клеток. Кардиомиоциты и соединительнотканые клетки окружены межклеточным веществом, содержащим волоконный и аморфный компоненты. Коллагеновые и эластические волокна образуют каркас для кардиомиоцитов, имеющий сложную пространственную организацию. Аморфное вещество является полианионной буферной средой, обеспечивающей трофические и регуляторные процессы в миокарде. Межклеточный матрикс миокарда постоянно обновляется, процессы синтеза фибриллярных белков чередуются с их распадом. Таким образом, миокард – это многокомпонентная система, имеющая сложные механизмы регуляции количественного и качественного состава своих элементов.

Надійшла: 02.06.2007

Прийнята: 10.08.2007

Gorbunov A.A. A connective tissue component of a myocardium: a new stage of studying of an old problem.

Summary. Majority of the myocardial cells belongs to its connective tissue component, which is built up of endomysial, perimysial and epimysial streaks. Cellular population exhibit remarkable polymorphism – among them are different types of fibroblasts, including myofibroblasts and fibroclasts, mast cells, macrophages, lymphoid cells. All of them product biologically active substances and serve as local regulators. Every cardiomyocyte connected merely to one fibroblast by the dense and nexus type of contacts, which allow mechanical and chemical interactions between these cells. Cardiomyocytes and connective tissue cells surrounded by the intercellular matrix, which consists fibrous and amorphous components. Collagen and elastic fibers make a framework for cardiac myocytes, which has a sophisticated spatial arrangement. Amorphous substance is a polyanionic buffer environment that provides trophic and regulatory processes in the myocardium. Intercellular matrix undergo permanent turnover, synthesis of the fiber proteins comes together with its degradation. Hitherto, myocardium is a multicomponent system that has a sophisticated mechanisms of regulation for the quantitative and qualitative composition of its elements.

Key words: myocardium, connective tissue, intercellular matrix.

Заболевания сердечно-сосудистой системы продолжают оставаться ведущей причиной смертности во всем мире. Многие из них связаны со склеротическими, фибротическими, аутоиммунными и воспалительными процессами, в патогенезе которых ведущую роль играет соединительнотканый компонент миокарда, определяющий адаптивно-регенераторные возможности сердечной мышцы. В связи с этим соединительноткан-

ный компонент миокарда продолжает привлекать внимание ученых.

При изучении морфологии сердца в структуре его средней оболочки выделяют два компонента: мышечный, представленный кардиомиоцитами, и «немышечный», или соединительнотканый. Последний представлен прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани с проходящими в ней сосудами и нервными элементами.

Объемное соотношение кардиомиоцитов (паренхимы) и соединительнотканного компонента (стромы) в дефинитивном миокарде колеблется, по данным разных источников, от 3:1 (75% и 25%) до 4:1 (80% и 20%) (Непомнящих Л.М., Колесникова Л.В., 1977; Шляховер В.Е. и соавт., 1983; Anversa P. et al., 1986; Кирьякулов Г.С. с соавт., 1990; Cardoso J.A. et al., 2006). В количественном отношении в миокарде преобладают клеточные элементы соединительной ткани (65...75%), обеспечивающие выполнение кардиомиоцитами их основной сократительной функции (Твердохлеб И.В., 1996; Jugdutt B.I., 2003; Cardoso J.A. et al., 2006).

Соединительнотканый межклеточный матрикс содержит сеть макромолекулярных волокон, поддерживающих кардиомиоциты. Он имеет сложную пространственную организацию, которая в значительной степени определяет структурную и функциональную целостность сердечной мышцы.

Качественный и количественный состав компонентов миокарда, их соотношение и взаимодействия регулируются достаточно жестко на всех уровнях организации сердечной мышцы. Нарушения этого баланса отражаются на функциональных возможностях миокарда в норме, а также определяют патоморфоз заболеваний сердца (Червова И.А. с соавт., 1980; Непомнящих Л.М. с соавт., 1989б; MacKenna D.A. et al., 1994, 1996).

Общая структура соединительнотканного компонента

Соединительнотканый компонент миокарда представлен клетками и межклеточным веществом (матриксом), в котором выделяют волокна и основное вещество. Среди клеток наиболее часто встречаются фибробласты (90...95%) и тучные клетки (4...9%). Коллагеновые и эластические волокна межклеточного вещества образуют своеобразный каркас, постоянно изменяющий свою форму во время сердечного цикла. Основное, или аморфное, вещество полианионной природы обеспечивает трофическую и метаболическую функции, содержит в большом количестве гликозаминогликаны и протеоглики (Caulfield J.B., Borg T.K., 1979; Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981; Непомнящих Л.М. с соавт., 1989а; Павлов Г.Г., 1991).

Морфологическая и функциональная гетерогенность соединительно-тканного компонента миокарда позволяет выделить в его составе эпимизий, перимизий и эндоизий, которые отличаются друг от друга по составу и пространственной организации входящих в них элементов и локализуются в различных зонах миокарда (Непомнящих Л.М. с соавт., 1989а; LeGrice I.J. et al., 1995; Козлов В.А. с соавт., 1996).

Эпимизий представляет собой прослойку соединительной ткани, окружающую весь миокард, входит в состав эпикарда и эндокарда. Основными компонентами эпимизия являются пучки коллагеновых волокон, достигающие в диаметре не-

скольких микрометров (Федосеев В.А. с соавт., 1992; Intrigila B. et al., 2007).

Эндоизий покрывает каждое мышечное волокно в виде сетчатого футляра из коллагеновых волокон (диаметром 30...70 нм). Эти волокна собираются в небольшие тяжи - «распорки» (диаметром 120...150 нм), которые закрепляются в базальной мембране кардиомиоцитов между фестонами сарколеммы на уровне Z-дисков. Направляясь от одного волокна к другому (перпендикулярно длинной оси клетки), коллагеновые волокна объединяют их в пучок. Подобным образом осуществляется связь кардиомиоцитов и с капиллярами. Считается, что коллагеновые «распорки» эндоизия сохраняют в течении сердечного цикла необходимое расстояние между кардиомиоцитами и продольное направление капилляров (Rossi M.A., 2001). Коллагеновые волокна, окружающие мышечные волокна, располагаются по их длине с интервалом 5...6 мкм (Intrigila B. et al., 2007).

Вместе с тем, эндоизий не является непрерывной изолирующей оболочкой мышечного волокна. Внутри пучка кардиомиоцитов описаны участки плотных контактов (Колесников Л.В., Непомнящих Л.М., 1978; Твердохлеб И.В., 1996а) и нексусов (Lunkenheimer P.P. et al., 2005) между мышечными клетками. Доказано также наличие щелевых соединений между кардиомиоцитами и фибробластами (Kohl P., 2003а; Borg T.K., 2005а).

Перимизий представлен пучками коллагеновых волокон, которые соединяют волокнистые элементы эндоизия и эпимизия, формируя каркас для группы мышечных волокон (рис. 1). В перимизии коллагеновые волокна образуют толстые извитые пучки, которым приписывают роль демпферной системы, защищающей кардиомиоциты от чрезмерного растяжения. Извитость этих пучков максимальна во время систолы и уменьшается во время диастолы (Robinson T.F. et al., 1988; Hanley P.J. et al., 1999).

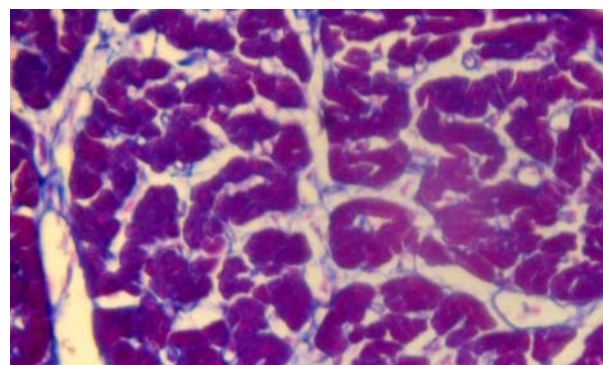


Рис.1. Фрагмент миокарда левого желудочка. Окраска по Пачини (водный голубой – орсеин - фуксин). Соединительнотканые прослойки расширены вследствие сжатия кардиомиоцитов при проводке. ×1000.

Волоконный каркас миокарда хорошо виден на гистологических препаратах при импрегнации серебром, а также при электронной микроскопии

с использованием метода мацерации клеток (Whittaker P. et al., 1994; Rossi M.A., 2001; Intrigila B. et al., 2007) (рис. 2). Вместе с тем, на сегодняшний момент нет достаточных сведений для создания пространственной модели соединительнотканых прослоек миокарда, основанных на его серийных срезах.

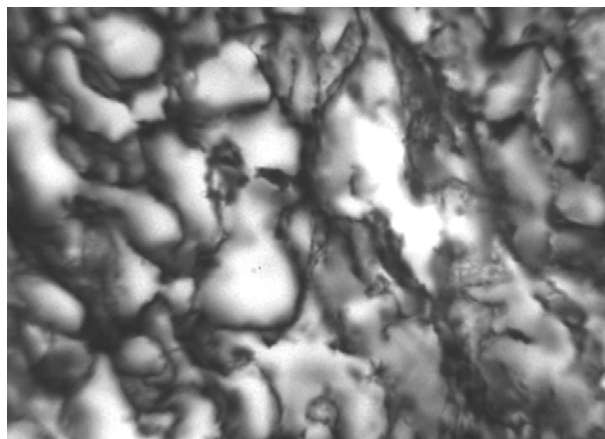


Рис.2. Коллагеновый каркас миокарда. Метод мацерации клеток 10% NaOH. Окраска железным гематоксилином по Генденгайну. $\times 1000$.

Клеточный состав

Подавляющее большинство клеток соединительнотканного компонента миокарда – фибробласты (90...95%). Они являются основными продуцентами макромолекул матрикса, включая коллаген и главные структурные белки. Остальные клеточные формы представлены тучными клетками, макрофагами, лимфоидными клетками. Основная масса соединительнотканых клеток миокарда являются резидентами, однако при патологических состояниях отмечается увеличение доли клеток, мигрирующих в миокард извне.

Клеточная популяция соединительной ткани миокарда отличается полиморфизмом, отражающим ее функциональную гетерогенность. Многие клетки имеют различную степень дифференцировки и деградации: малодифференцированные, юные и зрелые фибробласты, фиброциты; моноцитоподобные, активированные и распадающиеся макрофаги; незрелые, зрелые и дегранулированные тучные клетки; лимфоидные и плазматические клетки. Кроме того, имеет место структурно-функциональная специализация зрелых клеток. Так, среди фибробластов выделяют активированные фибробласты (коллагенобласты), фиброкласты, миофибробласты (Кириякулов Г.С. с соавт., 1990б; Schmitt-Graff A. et al., 1994; Tomasek J.J. et al., 2002a; Shirwany A., Weber K.T., 2006).

Фибробласты участвуют в тканевой компартиментализации миокарда, отделяя определенные группы кардиомиоцитов от прилежащих капилляров (рис. 3). Описано образование фибробластами тонких пластиноподобных отростков, ограничивающих кардиомиоциты от прилежащих капилляров, а также соседние пучки кардиомиоцитов ме-

жду собой (рис. 4) (Непомнящих Л.М. с соавт., 1983; Твердохлеб И.В., 1996б). Считается, что каждый кардиомиоцит контактирует, по крайней мере, с одним фибробластом. При этом описываются простые и щелевые контакты (Tomasek J.J. et al., 2002б; Borg T.K. et al., 2005б).

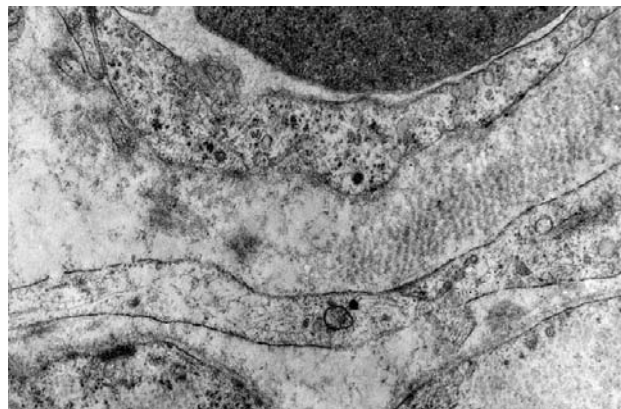


Рис.3. Электронная микрофотография фрагмента миокарда левого предсердия. Коллагеновые волокна в пространстве между отростком фибробласта и капилляром. $\times 22000$.

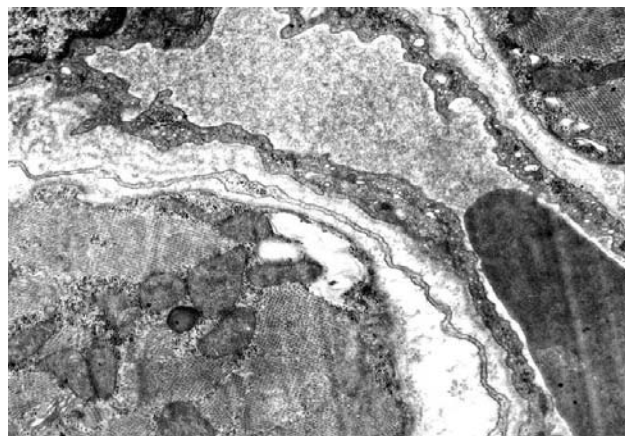


Рис. 4. Электронная микрофотография фрагмента миокарда левого желудочка. Кардиомиоцит отделен от капилляра тонкой пластиной отростка фибробласта. $\times 12000$.

Наибольшее относительное количество фибробластов обнаружено в области синусного узла, где, по мнению ряда авторов, они выполняют роль механорецепторов и могут изменять активность кардиомиоцитов проводящей системы сердца (Alenghat F.J., Ingber D.E., 2002; Kohl P., 2003б). Более того, теми же авторами указывается способность фибробластов проводить возбуждение от одного кардиомиоцита к другому.

Разновидностью фибробластов являются миофибробласты, сочетающие в себе качества фибробласта (синтез коллагена, преимущественно III типа) и гладкого миоцита (наличие миофилламент, способность сокращаться). Миофибробластам приписывается способность динамического

изменения объема межклеточного вещества, а также влияние на ориентацию его волокнистых элементов (Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981а; Zalewski A., Shi Yi 1997). Переключение фенотипа фибробластов на миофибробласты обусловлено трансформирующим фактором роста бета-1 (TGF- β 1) и связано с началом экспрессии ими гладкомышечного альфа-актинина (α -SMA) и десмина (Eghbali M. et al., 1991; Swaney J.S. et al., 2005). Увеличение количества миофибробластов наблюдается при различных фибротических и склеротических процессах в сердце.

Тучные клетки – обязательный компонент соединительной ткани любой локализации. В миокарде они составляют 4...9% от общего количества немышечных клеток. Для них характерно периваскулярное расположение, которое обеспечивает им контакт с нервными окончаниями и эндотелием капилляров. Популяция тучных клеток также гетерогенна. В ней выделяют незрелые, зрелые гранулосодержащие и дегранулированные формы тучных клеток. Считается, что эти клетки вышли из митотического цикла и не способны к делению (Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981б; Almeida A., 2002).

Для тучных клеток характерна полифункциональность благодаря наличию в их гранулах биологически активных веществ с различным физиологическим действием. Выделяемый ими гепарин снижает метаболизм окружающих клеток (благодаря изменению электропотенциала их поверхности), тормозит их рост, блокирует фагоцитоз. Гистамин вызывает расширение сосудов микроциркуляторного русла, увеличение тканевой проницаемости, стимулирует фагоцитоз, а также угнетает фибрилlogenез.

Помимо гистамина и гепарина тучные клетки секретируют химазу (ингибитор липазы), простагландины и калликреин, увеличивающие проницаемость межклеточного матрикса. Протеазы тучных клеток активируют проколлагеназу, вырабатываемую другими клетками (т.е. усиливают распад коллагена). Считается, что тучные клетки также угнетают миграцию фибробластов (Kassiri Z., Khokha R., 2005; Berk C. et al., 2007).

Макрофаги в здоровом миокарде встречаются крайне редко. Выполняя основную защитную функцию, макрофаги секретируют различные ферменты (кислые гидролазы, коллагеназу, эластазу, активатор плазминогена), а также ряд других факторов, регулирующих микроокружение. Осуществляя вне- и внутриклеточное переваривание коллагена и других элементов внеклеточного матрикса, макрофаги экспрессируют на своей поверхности сигнальные молекулы, стимулирующие коллаген-синтезирующую функцию фибробластов. Считается, что макрофаги не способны разрушать и фагоцитировать нативные коллагеновые фибриллы. Макрофаги выделяют монокины, являющиеся индукторами роста фибробластов и продукции ими коллагена (Silver M.A. et al., 1990; Jugdutt B.I., 2003).

Элементы сосудистой стенки кровеносных сосудов миокарда также являются частью его стромального компонента. Гладкие миоциты синтезируют и выделяют элементы внеклеточного матрикса (гликозаминогликаны, коллаген III типа, эластин). Эндотелиоциты выделяют факторы, стимулирующие синтез проколлагеназы фибробластами (Rey F.E., Pagano P.J., 2002).

В рыхлой волокнистой соединительной ткани вне миокарда обычно часто находят липоциты, рассматриваемые как специализированная форма фибробластов. Однако литературные данные о липоцитах в здоровом миокарде единичны.

Все перечисленные клетки соединительнотканного компонента продуцируют те или иные цитокины, факторы роста и другие гуморальные факторы, что позволяет отнести их к короткодистантным локальным регуляторам своего микроокружения. Выявлена тесная связь клеток соединительнотканного компонента между собой и кардиомиоцитами.

Актуальным вопросом для современной морфологии является поиск специфических маркеров (иммунологических, гистохимических), позволяющих с достаточной степенью достоверности идентифицировать различные типы клеток в миокарде, а также проследить их взаимосвязи.

Межклеточное вещество

Межклеточное вещество состоит из волокнистых структур коллагенового и эластического типов и основного вещества. В современной литературе для межклеточного вещества чаще используется синоним «внеклеточный матрикс» (extracellular matrix, ECM).

Составляющая основу межклеточного вещества сеть коллагеновых и эластических волокон связывает в единое целое компоненты миокарда, сохраняет нужную сердечной мышце форму и определяет механические свойства миокарда во время сердечного цикла. Из фибриллярных белков преобладают коллаген I и коллаген III типов. Около 80% всего коллагена представлено коллагеном I типа, входящего в состав толстых волокон миокарда, обеспечивающих его прочность. Около 11% приходится на коллаген III типа, с которым связывают растяжимость миокарда. Соотношение коллагенов I и III типов в нормальном миокарде достаточно стабильно и может считаться одной из основных характеристик межклеточного вещества миокарда. (Колесникова Л.В., Непомнящих Л.М., 1978; Маковецкий В.Д. с соавт., 1979; Weber K.T., 1989; Young A.A. et al., 1998; Rossi M.A., 2001)

Толстые коллагеновые волокна располагаются преимущественно в перимизиальных прослойках. Направление этих волокон совпадает с направлением кардиомиоцитов, а длина и извитость изменяются с фазами сердечного цикла. Этим волокнам приписывают роль в сохранении целостности саркомеров кардиомиоцитов при увеличении кровенаполнения камер сердца. Степень волнообразной извитости этих волокон уменьшается по мере нарастания диастолического давле-

ния в камерах сердца (Robinson T.F., 1988; MacKenna D.A., 1997; Hanley P.J. et al., 1999).

Коллаген III типа, называемый иногда «незрелым» или эмбриональным, обычно замещается коллагеном I типа. Он характерен для растущих или быстро обновляемых тканей. Отмечается накопление его при различных хронических воспалительных процессах, когда фибротические процессы преобладают над фибролитическими. Коллаген III типа переваривается трипсином, легко деградирует, облегчает перестройку и «созревание» ткани. (Janicki J.S., Brower G.L., 2002a; Jugdutt B.I., 2003; Shirwany A., Weber K.T., 2006)

Кроме коллагена I и III типов в миокарде содержится коллаген IV типа, локализованный в сосудистой стенке, а также коллаген XXIII типа, роль которого до конца не выяснена.

Интенсивность синтеза коллагена низка по сравнению с синтезом неколлагеновых белков, - его период «полураспада» составляет 80...120 дней, что примерно в 10 раз превышает этот показатель для неколлагеновых белков. Таким образом, замена коллагеновой фибриллярной сети после дегенерации достаточно медленная (Janicki J.S., Brower G.L., 2002b; Kanchaiah S., Pfeffer M.A., 2004).

Одним из основных факторов, определяющих архитектуру волокон, является сила и топографическое распределение действующих на ткань нагрузок, которые меняются в зависимости от фазы сердечного цикла. Механическое натяжение может регулировать направление роста клеток, обеспечивая при этом адекватную архитектуру ткани (Шехтер А.Б., Берченко Г.Н., 1977; Hanley P.J. et al., 1999; Tomasek J.J. et al., 2002; Berk B.C. et al., 2007).

Фибриллярные белки внеклеточного матрикса прочно связаны с сарколеммой кардиомиоцитов посредством различных белков и гликопротеинов. Адгезивный белок фибронектин связывает плазмолемму фибробластов и миоцитов с коллагеновой сетью. К трансмембранным белкам сарколеммы относятся дистрофины и интегрины. Белок дистрофин связывает актиновые нити миофибрилл с внеклеточным белком мерозином. Интегрины осуществляют передачу механических сигналов внеклеточной среды от фибронектина внутрь клетки через систему белков – винкулина, спектрин и альфа-актинина (Robinson T.F., 1983;

Granzier H.L., Irving T.C. 1995).

Помимо волокнистых структур в состав межклеточного вещества входит основное, или аморфное, вещество, которое окружает кардиомиоциты, клеточные и волокнистые структуры, нервные и сосудистые элементы. В состав основного вещества входят белки плазмы крови, вода, неорганические ионы, продукты метаболизма клеток, растворимые предшественники коллагена и эластина, протеогликаны, гликопротеины и комплексы, образованные ими. Все эти вещества находятся в постоянном движении и обновлении.

Полианионный состав основного вещества обеспечивает транспорт воды, солей, низкомолекулярных продуктов питания и обмена. Нарушение этого своеобразного фильтра существенным образом сказывается на адаптивно-регенераторных возможностях миокарда и является предпосылкой к развитию различных патологических процессов, главным образом фибротических и склеротических (Непомнящих Л.М., Колесникова Л.В., 1989б).

Ориентиром, или «матрицей», для направленного внеклеточного фибриллогенеза служат микрофибриллы (гликозаминогликаны и структурные гликопротеины) и рельеф клеточной поверхности. Следует отметить, что усиление коллаген-синтезирующей активности фибробластов требует опережающего накопления гликозаминогликанов, гликопротеинов, что и наблюдается при фибротических процессах в миокарде (Silver M.A. et al., 1990; Shirwany A., Weber K.T., 2006; Berk B.C. et al., 2007).

Синтез белков основного вещества чередуется с их разрушением, что обеспечивает постоянное обновление матрикса при росте, ремоделировании и восстановлении (Ahmed S.H. et al., 2006; Manso A.M. et al., 2006).

Таким образом, представления о пространственной организации межклеточного вещества миокарда остаются противоречивыми и основываются в основном на стереологических исследованиях, не позволяющих дать целостную картину архитектуры соединительнотканного компонента миокарда. Количественные морфологические исследования клеточных элементов миокарда требуют поиска новых методов идентификации различных типов клеток и их взаимосвязей.

Литературные источники

Кирьякулов Г.С., Яблучанский Н.И., Шляховер В.Е. Морфометрия сердца в норме.- К.: Вища школа, 1990.- 152 с.

Количественный анализ структурной организации миокарда желудочков человека / Маковецкий В.Д., Коваленко В.Н., Тимошенко А.О. и др. // Арх. анат.- 1979.- №11.- С.75-80.

Морфологические показатели различных слоев миокарда крыс в ранние сроки становления

гипертрофии миокарда / Федосеев В.А., Лошакина Е.Б., Ионина И.А. и др. // Бюлл. exper. биол.- 1992.- № 2.- С.210-211.

Морфология атрофии сердца / Непомнящих Л.М., Колесникова Л.В., Непомнящих Г.И. и др. // Новосибирск: Наука, 1989.- 307 с.

Особенности атрофического процесса в миокарде / Непомнящих Л.М., Колесникова Л.В., Непомнящих Г.И. и др. // Арх. анат.- 1989.- № 4.-

C.13-18.

Павлов Г.Г. Стромальные компоненты сердца: развитие, структурные и функциональные особенности / Онтогенез.- 1991.- № 6.- С.575-590.

Прикладная анатомия сердца / Под. ред. В.А.Козлова.- Днепропетровск, 1996.- 173 с.

Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань.- М.: Медицина, 1981.- 312 с.

Твердохлеб И.В. Гетерогенность миокарда и ее развитие в нормальном кардиомиогенезе.- Днепропетровск: Пороги, 1996.- 224 с.

Червова И.А., Писцева Т.В., Замараева Е.В. Соединительнотканый компонент миокарда в аварийной стадии компенсаторной гиперфункции сердца // Бюлл. exper. биол.- 1980.- №3.- С.356-357.

Шехтер А.Б., Берченко Г.Н. Фибробласты и развитие соединительной ткани: ультраструктурные основы биосинтеза, фибриллогенеза, катоболизма коллагена // Арх. патол.- 1975.- №3.- С.13-19.

Шляховер В.Е., Яблучанский Н.И., Шевченко В.И. Количественная характеристика структурной организации миокарда собаки // Кровообращение.- 1983.- № 2.- С.3-6.

3-Dimensional configuration of perimysial collagen fibres in rat cardiac muscle at resting and extended sarcomere lengths / Hanley P.J., Young A.A., LeGrice I.J. et al. // J. Physiol.- 1999.- Vol.517, №3.- P.831-837.

Ahmed S.H. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease // Circulation.- 2006.- Vol.113.- P.2089-2096.

Alenghat F.J., Ingber D.E. Mechanotransduction: all signals point to cytoskeleton, matrix, and integrins // Sci. STKE.- 2002.- Vol.119.- P.6-11.

Almeida A. Effects of mast cells on the behavior of isolated heart fibroblasts: Modulation of collagen remodelling and gene expression // J. Cel. Physiol.- 2002.- Vol.191.- P.51-59.

Anversa P, Ricci R. Olivetti G. Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy: a review // J. Am. Coll. Cardiol.- 1986.- Vol.7.- P.1140-1149.

Berk B.C., Fujiwara K., Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease // J. Clin. Invest.- 2007.- Vol.117.- P.568-575.

Borg T.K., Hastings J.L., Fix C.A. Interaction between cardiac myocytes and fibroblasts: in vivo and in vitro // Microsc. Microanal.- 2005.- Vol.11, №2.- P.123-138.

Cardiac fibroblasts are predisposed to convert into myocyte phenotype: specific effect of transforming growth factor beta / Eghbali M., Tomek R., Woods C. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci.- 1991.- Vol.88.- P.795-799.

Caulfield J.B., Borg T.K. The collagen network of the heart // Lab. Invest.- 1979.- Vol.40.- P.364-

372.

Coiled perimysial fibers of papillary muscle in rat heart: morphology, distribution, and changes in configuration / Robinson T.F., Geraci M.A., Sonnenblick E.H. et al. // Circ. Res.- 1988.- Vol.63.- P.577-592.

Computational models of myocardial endomysial collagen arrangement / Intrigila B., Melatti I., Tofani A. et al. // Comp. Meth. Prog. Biomed.- 2007.- Vol.86, №3.- P.232-244.

Contribution of collagen matrix to passive left ventricular mechanics in isolated rat hearts / MacKenna D.A., Omens J.H., McCulloch A.D. et al. // Am. J. Physiol.- 1994.- Vol.266.- P.1007-1018.

Dynamic interactions between myocytes, fibroblasts, and extracellular matrix / Banerjee I., Yekkala K., Borg T.K. et al. // Ann. N.Y. Acad. Sci.- 2006.- Vol.1080, №1.- P.76-84.

Extended confocal microscopy of myocardial laminae and collagen network / Young A.A., LeGrice I.J., Young M.A. et al. // J. Micro.- 1998.- Vol.192.- P.139-150.

Granzier H.L., Irving T.C. Passive tension in cardiac muscle: contribution of collagen, titin, microtubules, and intermediate filaments // Biophysical Journal.- 1995.- №68.- P.1027-1044.

Integrins, membrane-type matrix metalloproteinases and ADAMs: potential implications for cardiac remodeling / Manso A.M., Elsherif L., Kang, S.M. et al. // Cardiovasc. Res.- 2006.- Vol.69.- P.574-584.

Janicki J.S., Brower G.L. The role of myocardial fibrillar collagen in ventricular remodeling and function // J. Card. Fail.- 2002.- Vol.8, №6.- P.S319-S325.

Jugdutt B.I. Remodeling of the myocardium and potential targets in the collagen degradation and synthesis pathways // Curr. Drug Targets Cardiovasc. Haematol. Disord.- 2003.- Vol.3.- P.1-30.

Kassiri Z., Khokha R. Myocardial extracellular matrix and its regulation by metalloproteinases and their inhibitors // Thromb. Haemost.- 2005.- Vol.93.- P.212-219.

Kenchiah S., Pfeffer M.A. Cardiac remodeling in systemic hypertension // Med. Clin. North Am. - 2004.- Vol.88.- P.115-130.

Kohl P. Heterogeneous Cell Coupling in the Heart: An Electrophysiological Role for Fibroblasts // Circ. Res.- 2003.- Vol.93.- P.381-383.

Laminar structure of the heart: ventricular myocyte arrangement and connective tissue architecture in the dog / LeGrice J., Smaill B.H. et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.- 1995.- Vol.269.- P.571-582.

Lunkenheimer P.P., Redmann K., Anderson R.H. The architecture of the ventricular mass and its functional implications for organ preserving surgery // Euro. J. Cardiothorac. Surg.- 2005.- Vol.27.- P.183-190.

MacKenna D.A., Omens J.H., Covell J.W. Left ventricular perimysial collagen fibers uncoil rather than stretch during diastolic filling // Bas. Res. Car-

diol.- 1996.- Vol.91.- P.111-122.

MacKenna D.A., Vaplon S.M., McCulloch A.D. Microstructural model of perimysial collagen fibers for resting myocardial mechanics during ventricular filling // *Am. J. Physiol.*- 1997.- Vol.273.- P.1576-1586.

Morphometry of Human Myocardium in Senile Individuals / Cardoso J.A., Toscano A.E., Tashiro T et al. // *Arq. Brasil. Cardiol.*- 2006.- Vol.86, №5.

Myofibroblasts and mechano- regulation of connective tissue remodelling / Tomasek J.J., Gabbiani G., Hinz B. et al. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*- 2002.- Vol.3.- P.349-363.

Quantitative assessment of myocardial collagen with picrosirius red staining and circularly polarized light / Whittaker P., Kloner R.A., Boughner D.R. et al. // *Bas. Res. Cardiol.*- 1994.- Vol.89.- P.397-410.

Reactive and reparative fibrillar collagen remodelling in the hypertrophied rat left ventricle: two experimental models of myocardial fibrosis / Silver M.A., Pick R., Brilla C.G. et al. // *Cardiovasc. Res.*- 1990.- Vol.24.- P.741-747.

Rey F.E., Pagano P.J. The reactive adventitia: fibroblast oxidase in vascular function // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*- 2002.- Vol.22, №12.- P.1962-1971.

Robinson T.F., Cohen-Gould L., Factor S.M. Skeletal framework of mammalian heart muscle. Arrangement of inter- and pericellular connective tissue structures // *Lab. Inv.*- 1983.- Vol.49.- P.482-498.

Rossi M.A. Connective tissue skeleton in the

normal left ventricle and in hypertensive left ventricular hypertrophy and chronic chagasic myocarditis // *Med. Sci. Monit.*- 2001.- Vol.7, №4.- P.820-832.

Rossi M.A. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans // *J. Hypertens.*- Vol.6.- P.1031-1041.

Schmitt-Gräff A, Desmoulière A, Gabbiani G. Heterogeneity of myofibroblast phenotypic features: an example of fibroblastic cell plasticity // *Virchows Arch.*- 1994.- Vol.425.- P.3-24.

Shirwany A., Weber K.T. Extracellular matrix remodeling in hypertensive heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2006.- Vol.48.- P.97-98.

Spinale F.G. Matrix metalloproteinases. Regulation and dysregulation in the failing heart // *Circ. Res.*- 2002.- Vol.90.- P.520-530.

Swaney J.S. Inhibition of cardiac myofibroblast formation and collagen synthesis by activation and overexpression of adenylyl cyclase // *Proc. Natl. Acad. Sci.*- 2005.- Vol.102.- P.437-442.

Weber K.T. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 1989.- Vol.13.- P.1637-1652.

Weber K.T. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 1989.- Vol.13.- P.1637-1652.

Zalewski A., Shi Yi. Vascular myofibroblasts. Lessons from coronary repair and remodeling // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*- 1997.- Vol.17.- P.417-422.

Горбунов А.О. Сполучнотканинний компонент міокарда: новий етап вивчення старої проблеми.

Резюме. Більшість клітин міокарда належить до його сполучнотканинного компоненту, що організований у вигляді прошарок ендомізію, перімізію та епімізію. При цьому популяція сполучнотканинних клітин відрізняється вираженим поліморфізмом – серед них виділяють різні типи фіброblastів (міофіброblastи та фіброкласти включно), тучні клітини, макрофаги, лімфоїдні клітини. Всі вони продукують біологічно активні речовини та являють собою короткодистантні регулятори. Кожен кардіоміоцит зв'язаний принаймні з одним фіброblastом за допомогою щільних та щилинних контактів, що забезпечують механічні та хімічні взаємодії цих клітин між собою. Кардіоміоцити та сполучнотканинні клітини оточені міжклітинною речовиною, що містить волоконний та аморфний компоненти. Колагенові та еластичні волокна створюють каркас для кардіоміоцитів, який має складну просторову організацію. Аморфна речовина є поліаніонним буферним середовищем, що забезпечує трофічні та регуляторні процеси в міокарді. Міжклітинний матрикс міокарда постійно відновлюється, процеси синтезу фібрилярних білків чергуються з їх розпадом. Таким чином, міокард – це багатокомпонентна система, що має складні механізми регуляції кількісного та якісного складу своїх елементів.

Ключові слова: міокард, сполучна тканина, міжклітинний матрикс.