

МЕХАНИЗМЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Н. В. БЕЛАЯ

MYOCARDIUM REMODELING MECHANISMS IN ARTERIAL HYPERTENSION

N. V. BELAYA

Харьковский государственный медицинский университет, Украина

Представлены данные литературы и собственных наблюдений о роли дисбаланса факторов, регулирующих накопление коллагена экстрацеллюлярного матрикса в процессе гипертензивного ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: ремоделирование миокарда, артериальная гипертензия.

The literature data and the original findings about the role of dysbalance in the factors regulating anti-cellular matrix collagen accumulation during hypertensive myocardium remodeling are presented.

Key words: myocardium remodeling, arterial hypertension.

Длительное существование артериальной гипертензии (АГ) характеризуется формированием ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) сердца, под которым понимают прогрессирующее увеличение массы миокарда, дилатацию полостей и поражение коронарных артерий [1]. Гистопатологически ремоделирование миокарда характеризуется структурной ресистематизацией компонентов стенки нормального желудочка, которая проявляется гипертрофией кардиомиоцитов, пролиферацией фибробластов, фиброзом и клеточной смертью. В настоящее время проявляется большой интерес к процессам ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) миокарда при АГ.

Перестройка коллагенового матрикса при АГ характеризуется интерстициальной и периваскулярной аккумуляцией коллагена I типа, основного фибриллярного коллагена, за счет пролиферации фибробластов и увеличения синтеза ими коллагена, а также вследствие нарушения процессов деградации синтезированного коллагена. Это способствует развитию интерстициального, реактивного фиброза миокарда и повышению его жесткости. Развитие реактивного фиброза приводит к электрической нестабильности миокарда [2], снижению капиллярной плотности и ухудшению диффузии кислорода, результатом чего является гипоксия миоцитов [3]. Именно это определяет важность изучения факторов, способствующих развитию дисбаланса в процессах накопления и деградации коллагена ЭЦМ.

Известно, что в процессе развития АГ в ответ на повышение тонуса симпатической нервной системы возникает активация циркулирующей и тканевой ренин-ангиотензиновой системы. Трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) считается первичным медиатором кардиоваскулярных эффектов ангиотензина II [4]. В сердце присутствуют три изоформы ТФР- β , наиболее

изученный и наиболее активный в миокарде — ТФР- $\beta 1$. Большая часть данных литературы о роли ТФР- $\beta 1$ в ремоделировании миокарда вследствие развития реактивного фиброза посвящена результатам экспериментальных исследований. Считается, что длительное угнетение синтеза оксида азота приводит к повышению экспрессии ангиотензин-превращающего фермента в сердечной мышце и к формированию миокардиального фиброза. Н. Tomita et al. [5] провели экспериментальное исследование, в котором нормальным крысам перорально вводили ингибитор синтеза оксида азота. В результате повышался уровень мРНК ТФР- $\beta 1$ и протеинов ЭЦМ в местах фиброза. Лечение этих крыс специфическим антагонистом к рецепторам I типа ангиотензина II полностью предотвращало вызванное угнетением синтеза оксида азота повышение экспрессии генов ТФР- $\beta 1$ и протеинов ЭЦМ с последующим предотвращением развития фиброза. Таким образом, была доказана роль ТФР- $\beta 1$ и ангиотензина II в формировании миокардиального фиброза.

Представляют интерес также данные, полученные Y. Pinto et al. [6], которые изучили *in vivo* влияние угнетения экспрессии ТФР- $\beta 1$ в ЛЖ на редукцию фиброза и улучшение прогноза при ангиотензин II-зависимой гипертензии. Гипертензивные крысы получали или обычную пищу или низкие дозы лозартана или траниласта (неспецифического ингибитора ТФР- $\beta 1$) в течение 12 нед. Траниласт и низкие дозы лозартана не снижали артериальное давление. Однако отмечалось значительное снижение повышенной массы миокарда ЛЖ у гипертензивных крыс по сравнению со здоровыми как у пролеченных траниластом, так и у пролеченных лозартаном крыс. Оба препарата предотвращали повышение мРНК ТФР- $\beta 1$ и мРНК фибронектина в ЛЖ и снижали содержание гидроксипролина в местах периваскулярного фиброза. Величина периваскулярного

фиброза значительно коррелировала с уровнем экспрессии ТФР- β 1 ($r = 0,62$, $p = 0,019$). Авторы считают, что повышение экспрессии мРНК ТФР- β 1 в ЭЦМ гипертрофированного ЛЖ было связано с высоким уровнем ангиотензина II. Хроническое снижение экспрессии ТФР- β 1 предотвращало развитие гипертрофии и фиброза ЛЖ даже без снижения артериального давления.

Имеются также данные о роли ТФР- β 1 в ремоделировании миокарда, полученные в результате исследования ЛЖ человека.

Stefan Hein et al. [7] проследили путь развития дисфункции миокарда от компенсаторной гипертрофии к систолической сердечной недостаточности при перегрузке давлением при аортальном стенозе. Были обследованы три группы пациентов с наличием аортального стеноза и разной степенью выраженности сердечной недостаточностью (1-я группа — фракция выброса (ФВ) $> 50\%$, 2-я группа — ФВ от 30 до 50%, 3-я группа — ФВ $< 30\%$). Контрольную группу составили больные с митральным стенозом, но нормальным ЛЖ и ФВ. Биопсия межжелудочковой перегородки ЛЖ проводилась во время операции замены аортального и митрального клапанов. Во всех группах у больных с аортальным стенозом отмечалось наличие гипертрофии и атрофии миоцитов, значительное повышение процента фиброза по сравнению с контрольной группой. Содержание ТФР- β 1, который находился в фибробластах и макрофагах, было повышено у всех больных с аортальным стенозом. У всех больных отмечалось наличие повышенной массы миокарда ЛЖ и увеличение конечно-диастолического размера ЛЖ с уменьшением ФВ ЛЖ. Была выявлена отрицательная корреляционная связь как между процентом дегенерированных миоцитов и ФВ, так и между процентом фиброза и ФВ и конечно-диастолическим размером. При обследовании пациентов через $2,6 \pm 1,4$ лет после операции отмечалось наличие нормальной ФВ в 1-й и 2-й группах обследованных и прогрессирующей систолической сердечной недостаточности у пациентов 3-й группы. Авторы приходят к выводу, что фиброз является ранним морфологическим признаком повреждения у пациентов с наличием перегрузки ЛЖ давлением, а также фактора, который способствует развитию диастолической и систолической дисфункции. Таким образом, компенсаторная гипертрофия ЛЖ трансформируется в сердечную недостаточность через развитие фиброза и дегенерацию миоцитов, что частично компенсируется их гипертрофией.

Действие факторов, которые стимулируют развитие реактивного фиброза в органах-мишенях при АГ, реализуется путем влияния на активность интерстициальной матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и ее тканевого ингибитора (ТИМП-1) [8]. Протеолитическое действие фермента ММП-1 заключается в начальном расщеплении коллагена I и III типов на два фрагмента, которые в дальнейшем подвергаются дезинтеграции

под действием желатиназ. ММП-1 синтезируется в виде неактивного профермента (проММП-1), который в последующем преобразуется в активную форму — ММП-1. ТИМП-1 угнетает действие ММП-1, таким образом контролируя ее активность. В норме процессы синтеза и деградации коллагена в тканях уравновешены благодаря сбалансированному действию системы матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов. В современной литературе приводятся сведения об изменениях в содержании ММП-1 при различных заболеваниях, в том числе и при АГ. Однако мы не нашли сведений относительно изменений в содержании профермента ММП-1 в сыворотке крови больных АГ.

Montfort et al. [9] доказали, что коллагеназы содержатся в нормальном миокарде. Они находятся в интерстиции рядом с их субстратом — фибриллярным коллагеном. Сегодня известно, что миокардиальные металлопротеиназы продуцируются фибробластоподобными клетками, воспалительными клетками, а также кардиомиоцитами в латентной форме [10]. Дисбаланс в содержании ММП-1 и ТИМП-1 возникает при ряде патологических состояний. Так, существуют данные о том, что увеличение экспрессии и активации ММП-1 происходит в процессе постинфарктного ремоделирования миокарда [11]. При инфаркте миокарда ММП вовлекаются в такие процессы, как ранняя деградация ЭЦМ, клеточная миграция, ангиогенез, ремоделирование синтезированной соединительной ткани, регуляция активности факторов роста.

В исследовании L. Rohde et al. [12] впервые *in vivo* было доказано, что искусственно синтезированные ингибиторы ММП предотвращают развитие ранней дилатации ЛЖ после 4 дней экспериментального инфаркта миокарда у мышей. Была также выявлена связь между сывороточным уровнем ТИМП-1 и конечно-диастолическим объемом и фракцией выброса ЛЖ у постинфарктных больных [13]. Аденовирусная суперэкспрессия человеческого ТИМП-1 у мышей в постинфарктном периоде приводила к уменьшению неоваскуляризации зоны инфаркта, увеличению остаточных некротических зон и снижению содержанию коллагена в инфарктной зоне [14]. Отмечалось также повышение содержания ММП-1 при дилатационной кардиомиопатии. В исследованиях сердечной мышцы больных с ишемической кардиомиопатией наряду с повышением активности ММП было выявлено снижение экспрессии ТИМП-1, -3 и -4, в то время как экспрессия ТИМП-2 оставалась неизменной [15].

По данным ряда авторов, при АГ снижается уровень активной ММП-1. Так, в исследовании [16] было выявлено снижение уровня свободной ММП-1 и повышение уровня ТИМП-1 у больных первичной АГ по сравнению со здоровыми лицами. У больных с гипертрофией миокарда ЛЖ снижение уровня ММП-1 и повышение уровня

ТИМП-1 было наибольшим, у них отмечалось также снижение уровня карбокси-терминального телопептида коллагена I типа (маркера деградации коллагена I типа экстрацеллюлярного матрикса).

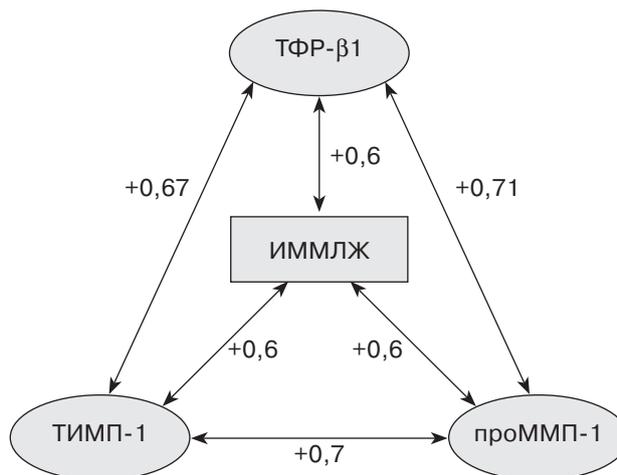
Таким образом, остаются неизученными динамика уровня профермента ММП-1, направленность воздействия ТФР-β1 на проММП-1 и ТИМП-1, а также роль данных факторов в ремоделировании миокарда у больных АГ.

У 69 больных первичной АГ без сопутствующей патологии и 20 здоровых лиц было проведено определение ТФР-β1 («DRG Instruments GmbH», Германия), профермента ММП-1 («TBS», Великобритания), ТИМП-1 («BioSource International, Inc.», США) в сыворотке крови иммуноферментным методом. Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле Penn Convention [17] на основании эхокардиографических показателей с индексацией по площади поверхности тела (индекс массы миокарда ЛЖ – ИММЛЖ). Гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали при значении ИММЛЖ более 125 г/м² у мужчин и более 110 г/м² у женщин [18]. Результаты представлены как медиана (50-й перцентиль – Me), верхний квартиль (25-й перцентиль – Qв) и нижний квартиль (75-й перцентиль – Qн) – Me (Qн – Qв), учитывая неправильное распределение анализируемых показателей.

Уровень ТФР-β1, проММП-1 и ТИМП-1 в сыворотке крови больных АГ достоверно превышал таковой у здоровых лиц ($p < 0,05$). Большой интерес представляет изменение динамики уровня исследуемых факторов в зависимости от типа геометрии ЛЖ. В зависимости от него больные были распределены следующим образом: 11 больных с нормальной геометрией ЛЖ (НГ); 13 – с концентрическим ремоделированием (КР); 27 – с концентрической гипертрофией (КГ); 18 – с эксцентрической гипертрофией (ЭГ). Уровень ТФР-β1 у больных с наличием ГЛЖ ($n = 45$) составлял 23,05 (19,6–24,8) нг/мл и достоверно отличался от уровня ТФР-β1 у больных без ГЛЖ ($n = 26$) – 18,95 (17,5–19,3) нг/мл ($p < 0,05$). Концентрация проММП-1 в сыворотке крови больных с гипертрофическими типами ремоделирования составляла 5,4 (2,8–5,75) нг/мл и была достоверно выше тако-

вой – 2,35 (1,56–3,7) нг/мл – у больных без ГЛЖ ($p < 0,05$). Аналогичные изменения происходили и в динамике уровня ТИМП-1. Так, в группе больных с КГЛЖ и ЭГЛЖ концентрация ТИМП-1 составляла 415,32 (388,4–432,16) нг/мл и достоверно превышала таковую – 407,32 (371,32–429,4) нг/мл, ($p < 0,05$) – у больных без ГЛЖ (см. таблицу).

Как видно из данных таблицы, у больных с нормальным типом геометрии ЛЖ уровень ТФР-β1 и проММП-1 остается таким же, как у здоровых лиц, но уже происходит повышение содержания ТИМП-1. При КРЛЖ, когда начинаются процессы ремоделирования стенки ЛЖ, повышается уровень проММП-1 и ТИМП-1, а уровень ТФР-β1 остается неизменным. Следовательно, первым реагирует на гемодинамический стресс ТИМП-1, в ответ на повышение которого в дальнейшем компенсаторно повышается уровень проММП-1 (при формировании КРЛЖ). Значит, при НГЛЖ и КРЛЖ изменения ТИМП-1 и проММП-1 возникают не под влиянием ТФР-β1. Действие последнего реализуется в процессе формирования более значимых структурных изменений миокарда – развитие КГЛЖ и ЭГЛЖ (рисунок).



Характер корреляционных связей между ТФР-β1, проММП-1, ТИМП-1 и ИММЛЖ у больных АГ с наличием гипертрофии ЛЖ ($p < 0,05$)

Характеристика показателей (в нг/мл) в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ

Тип геометрии ЛЖ	Уровень ТФР-β1	ПроММП-1	ТИМП-1
НГ, $n = 11$	19 (15,6–19,3)	1,74 (1,06–2,64)	407,32 (389–431,94)*
КР, $n = 13$	18,9 (17,5–19,8)	3,24 (2–4,48)*	401,8 (371,44–429,4)*
КГ, $n = 27$	21,85 (19,7–24,8)*	3,63 (2,75–5,57)*	407,3 (388–444,24)*
ЭГ, $n = 18$	23,1 (19,3–24,8)*	4,08 (3,17–6)*	415,6 (389,8–432,16)*
Контрольная группа, $n = 20$	17,6 (16,65–19,45)	1,21 (0,55–2,01)	347,52 (348,66–388,69)

Примечание. * – признак достоверно выше соответствующего у лиц контрольной группы, $p < 0,05$.

Таким образом, у больных АГ отмечается компенсаторное повышение содержания проММП-1 в сыворотке крови в ответ на снижение активной ММП-1. Наибольшее влияние на

процесс ремоделирования миокарда за счет изменения ЭЦМ ТФР- β 1, проММП-1, ТИМП-1 оказывают при гипертрофических типах ремоделирования миокарда ЛЖ.

Литература

1. *Сиренко Ю.* Диагностика, профилактика и лечение артериальной гипертензии // Ліки України.— 2004.— № 2 (79).— С. 6–9.
2. *Swynghedauw B.* Molecular mechanisms of myocardial remodeling // *Physiol. rev.*— 1999.— Vol. 79.— P. 215–262.
3. *Sabbah H. N., Sharov V. G., Lesch M.* Progression of heart failure: a role for interstitial fibrosis // *Mol. Cell. Biochem.*— 1995.— Vol. 147.— P. 29–34.
4. *Schultz J. E. J., Witt S. A., Glascock B. J.* TGF- β 1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II // *J. Clin. Invest.*— 2002.— Vol. 109.— P. 787–796.
5. Early induction of transforming growth factor- β via angiotensin II type 1 receptors contributes to cardiac fibrosis induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats / *H. Tomita, K. Egashira, Y. Ohara et al.* // *Hypertens.*— 1998.— Vol. 32.— P. 273–279.
6. *Pinto Y., Pinto-Sietsma Sara-Joan, Tobias Philipp.* Reduction in left ventricular messenger RNA for transforming growth factor β 1 attenuates left ventricular fibrosis and improves survival without lowering blood pressure in the hypertensive tgr(mren2)27 rat // *Hypertens.*— 2000.— Vol. 36.— P. 747–753.
7. *Stefan Hein, Eyal Arnon, Sawa Kostin.* Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart // *Circulat.*— 2003.— Vol. 107.— P. 984–991.
8. *Maria Lorenza Muiésan.* Left ventricular hypertrophy: a new approach for fibrosis inhibition // *J. of Hypertens.*— 2002.— Vol. 20.— P. 611–613.
9. *Montfort I., Perez-Tamayo R.* The distribution of collagenase in normal rat tissues // *J. Histochem. Cytochem.*— 1975.— Vol. 23.— P. 910–920.
10. *Coker M. L., Thomas C. V.* Myocardial matrix metalloproteinase activity and abundance with congestive heart failure // *Am. J. Physiol.*— 1998.— Vol. 43.— P. H1516–H1523.
11. *Carlyle W. C., Jacobson A. W., Judd D. L.* Delayed reperfusion alters matrix metalloproteinase activity and fibronectin mRNA expression in the infarct zone of the ligated rat heart // *J. Mol. Cell Cardiol.*— 1997.— Vol. 29.— P. 2451–2463.
12. *Rohde L. E., Ducharme A., Arroyo L. H.* Matrix metalloproteinase inhibition attenuates early left ventricular enlargement after experimental myocardial infarction in mice // *Circulat.*— 1999.— Vol. 99.— P. 3063–3070.
13. *Hirohata S., Kusachi S., Murakami M.* Time dependent alterations of serum matrix metalloproteinase-1 and metalloproteinase-1 tissue inhibitor after successful reperfusion of myocardial infarction // *Heart.*— 1997.— Vol. 78.— P. 278–284.
14. *Heymans S., Lutjens A., Nuyens D.* Inhibition of plasminogen activators or matrix metalloproteinases prevent cardiac rupture but impairs therapeutic angiogenesis and causes cardiac failure // *Nat. Med.*— 1999.— Vol. 10.— P. 1135–1142.
15. *Tyagi C., Kumar G., Haas S.* Post-transcriptional regulation of extracellular regulation of extracellular matrix metalloproteinase in human heart end-stage failure secondary to ischemic cardiomyopathy // *J. Mot Cell Cardiol.*— 1996.— Vol. 28.— P. 1415–1428.
16. *Concepcion Laviades, Nerea Varo, Javier Fernandez.* Abnormalities of the Extracellular Degradation of Collagen Type I in Essential Hypertension // *Circulat.*— 1998.— Vol. 98.— P. 535–540.
17. *Devereux R. B., Reichek N.* Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method // *Circulat.*— 1977.— Vol. 55.— P. 613–618.
18. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.*— 2003.— Vol. 21.— P. 1011–1053.

Поступила 27.04.2006