

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Профессор О.Н. КОВАЛЕВА, Н.В. БЕЛАЯ

*Харьковский государственный медицинский университет*

**Проанализированы и обобщены данные литературы и результаты собственных исследований роли профиброгенных факторов в формировании поражения сердца и почек при артериальной гипертензии.**

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы и всегда ассоциируется с повышенным риском развития мозгового инсульта, ишемической болезни сердца, сердечной и почечной недостаточности. Эти осложнения, в свою очередь, приводят к сокращению средней продолжительности жизни.

Известно, что при АГ в миокарде левого желудочка (ЛЖ) возникают такие изменения, как гипертрофия кардиомиоцитов, развитие атеросклероза коронарных артерий и перестройка интерстиция. В результате происходит ремоделирование ЛЖ, финалом которого является нарушение диастолической и систолической функций, развитие синдрома застойной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, увеличение желудочковой эктопической активности с развитием фатальных аритмий. Интерстиций миокарда (пространство между кардиомиоцитами) содержит фибробласты, кровеносные и лимфатические сосуды, адренергические нервные окончания и экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ). Миокардиальный ЭЦМ состоит из фибриллярной коллагеновой сети, протеинов базальной мембраны, протеогликанов и гликозаминогликанов и содержит разнообразные биоактивные сигнальные молекулы. Перестройка коллагеновой сети при АГ характеризуется интерстициальной и периваскулярной аккумуляцией коллагена I типа, основного фибриллярного коллагена за счет пролиферации фибробластов и увеличения синтеза коллагена в них, а также вследствие нарушения процессов деградации синтезированного коллагена. Это способствует развитию интерстициального, реактивного фиброза миокарда с повышением его жесткости и изменением геометрии ЛЖ [1, 2].

Фибробласты составляют около 90 % популяции немышечных клеток миокарда. Внешний стресс приводит к изменению фенотипа фибробластов — их трансформации в миофибробласты, которые активно продуцируют компоненты ЭЦМ и профиброгенные медиаторы, включая трансформирующий фактор роста- $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ) [3, 4]. Гуморальные факторы, изменяющие фенотип и функцию кардиальных фибробластов, включают ангиотензин II, базальный фактор роста фибробластов, ТФР, катехоламины и инсулиноподобный фактор роста. Формирование гипертензивного сердца тесно связано с активацией ренин-ангиотензин II-альдостероновой системы. Ангиотензин II, синтезированный эндотелиальным и циркулирующим ангиотензинпревращающим ферментом, является классическим эндокринным гормоном, который

играет центральную роль в регуляции артериального давления и щелочном гомеостазе, одним из наиболее важных компонентов регуляции кардиального фиброза и ремоделирования. Функция локально синтезированного ангиотензина II осуществляется благодаря аутокринно/паракринной регуляции деятельности фибробластов [5, 6].

ТФР- $\beta 1$ , наиболее изученный и наиболее активный в миокарде, считается первичным медиатором кардиоваскулярных эффектов ангиотензина II [7]. Он секретируется большинством клеточных типов и может оказывать комплексное воздействие: ингибировать клеточную пролиферацию и в то же время стимулировать рост мезенхимальных клеток и формирование ЭЦМ. Роль ТФР- $\beta 1$  в развитии диастолической дисфункции ЛЖ при гипертензии за счет формирования миокардиального фиброза была изучена в эксперименте. Крысам с гипертензией за 1 день до проведения супраренальной констрикции аорты интраперитонеально вводили антиТФР- $\beta 1$ -нейтрализующие антитела (1-я группа). Во 2-ю группу вошли крысы, которым антитела перед операцией не вводили, в 3-ю — нормотензивные крысы. У крыс 2-й группы отмечались повышение артериального давления, наличие концентрической гипертрофии ЛЖ, неизменная фракция выброса, снижение амплитуды раннего (Е) и увеличение амплитуды позднего (А) пиков трансмитрального потока, уменьшение их соотношения (Е/А), значительное увеличение конечно-диастолического давления ЛЖ по сравнению с нормотензивными крысами. У крыс 2-й группы наблюдались также увеличение поперечного диаметра кардиомиоцитов, активация фибробластов (пролиферация и фенотипическая трансформация в миофибробласты), значительное повышение экспрессии миокардиальной РНК ТФР- $\beta 1$ .

Противоположные данные были получены при исследовании крыс 1-й группы. До 28-го дня у этих животных отмечалось повышение артериального давления, индекс массы миокарда ЛЖ был меньше, чем у крыс 2-й группы, но незначительно; уровень соотношения Е/А и конечно-диастолического давления ЛЖ, фракция выброса значительно не отличались от таковых у нормотензивных крыс. Таким образом, введение нейтрализующих антител приводило к обратному развитию диастолической дисфункции без влияния на давление и систолическую функцию. Диаметр миоцитов и процент миокардиального фиброза у крыс 1-й группы до 28-го дня не отличались от таковых у крыс 2-й группы. С этого дня введенные антиТФР- $\beta 1$ -ней-

трализирующие антитела значительно снижали процент миокардиального фиброза и образования коллагена I и III типов, в то же время не влияя на гипертрофию миоцитов.

На основании полученных результатов авторы [8] сделали вывод, что ТФР- $\beta$ 1, который инициирует развитие миокардиального фиброза при АГ, оказывает воздействие на развитие диастолической дисфункции путем повышения жесткости миокарда.

Считается, что одним из путей реализации профиброгенного эффекта ТФР- $\beta$ 1 является воздействие на систему матриксной металлопротеиназы-1 и ее тканевого ингибитора. Матриксные металлопротеиназы (ММП) — это семейство цинксодержащих эндопептидаз, которые непосредственно расщепляют коллаген. Расщепление коллагена осуществляется последовательно благодаря существованию пяти основных классов эндопептидаз (интерстициальные коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины и мембранный тип ММП). Коллагеназы расщепляют фибриллярный коллаген в определенном месте тройной спирали на 3/4 от N-терминального конца, образуя 3/4 и 1/4 фрагментов коллагена — желатины, т. е. первыми начинают процесс деградации коллагена. Полностью активированные ММП могут быть ингибированы взаимодействием со специфическими ингибиторами — тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП), которые активируются разными типами клеток и присутствуют во многих тканях и жидкостях организма. В данное время семейство ТИМП состоит из четырех структурно схожих классов ТИМП-1, -2, -3 и -4 [9].

Во многих исследованиях было доказано, что ММП-1 и ее тканевой ингибитор 1-го класса имеют непосредственное отношение к ремоделированию миокарда ЛЖ при дилатационной кардиомиопатии, инфаркте миокарда, токсическом влиянии адриамицина на миокард, а также при перегрузке давлением при АГ. Считается, что при АГ дисбаланс комплекса ММП-1—ТИМП-1 происходит в сторону повышения содержания ТИМП-1 и снижения содержания ММП-1, что приводит к чрезмерному накоплению коллагена ЭЦМ и формированию реактивного фиброза миокарда [10]. Но если изменения в содержании ММП-1 при АГ были изучены в некоторых экспериментальных и клинических исследованиях, то изменения в содержании профермента ММП-1 при АГ до сих пор не изучены.

Наряду с миокардом ЛЖ в цепь патогенеза АГ вовлекаются и почки. В связи с большой распространенностью АГ в общей популяции важное значение имеет поиск ранних признаков гипертензивного поражения почек. Одним из таких признаков является микроальбуминурия (МА) (экскреция альбумина почками в пределах от 30 до 300 мг/сут).

Патогенетические механизмы повышения уровня экскреции альбумина (УЭА) при эссенциальной гипертензии остаются не до конца понятными. В здоровой почке более 99% фильтрующегося альбумина реабсорбируется клетками канальцев. МА при АГ не является результатом повреждения канальцев, так как экскреция  $\beta$ 2-микроглобулина (маркера реабсорбции

в проксимальных канальцах) остается нормальной. Вазоконстрикция обеих (приносящей и выносящей) артериол, снижение тока плазмы в почках и повышение сосудистого сопротивления были описаны у гипертоников с микроальбуминурией. В то же время не было выявлено значительных отличий в скорости клубочковой фильтрации и давлении в клубочках по сравнению с пациентами, у которых уровень экскреции альбумина был нормальным [11]. Эти исследования свидетельствуют о том, что МА может быть результатом повышенной проницаемости сосудов гломерул [12], вызванной повреждением гломерул в структуре генерализованной сосудистой дисфункции.

Известно также, что наличие отрицательного заряда на поверхности подоцитов лежит в основе задержки отрицательно заряженного альбумина в процессе фильтрации. Молекула альбумина заряжена отрицательно и электростатически отталкивается от гломерулярной мембраны, хотя диаметр ее меньше, чем поры в базальной мембране. Существуют данные о том, что при продолжительном повышении гидростатического давления в капиллярах гломерул происходит снижение содержания сиалогликопротеидов и гепаринсульфатов, которые составляют основу базальной мембраны, и повышение содержимого мезангиального матрикса. Это приводит к потере отрицательного заряда плазмолеммы эндотелиальных окон и повышению экскреции альбумина с дальнейшим развитием протеинурии. В то же время выход в мочу иммуноглобулинов и больших протеинов плазмы происходит только при повреждении базальной мембраны.

При продолжительном повышении гидростатического давления в капиллярах гломерул наступают не только функциональные, но и морфологические изменения. Так, большой интерес представляют результаты исследования, в котором были сопоставлены уровень экскреции альбумина с мочой и данные морфологического исследования прижизненных биоптатов почек у 13 больных первичной АГ. В биоптатах почек этих больных преобладали изменения сосудов — артериол и мелких артерий гипертонического характера. Изменения варьировали от незначительной гипертрофии и гиперплазии стенки мелких и средних артерий паренхимы почек до распространенного нефроангиосклероза с гиалинозом, склерозом и сужением просвета артерий. При этом отмечалась прямая зависимость между степенью выраженности изменений и уровнем альбуминурии. Таким образом, при начальных гистологических изменениях сосудов гломерул уровень экскреции альбумина оставался нормальным, тогда как при более выраженных гистологических изменениях сосудов отмечалось увеличение уровня экскреции альбумина [13]. Это позволило сделать вывод о том, что при легкой неосложненной гипертензии гемодинамические механизмы являются основными факторами развития МА, в отличие от средней и тяжелой гипертензии, при которой ключевую роль играет повреждение гломерул.

In vivo экспрессия ТФР- $\beta$ 1 у мышей приводила к пролиферации мезангия, гломерулосклерозу,

Концентрация профиброгенных факторов в сыворотке крови обследованных, ( $M \pm m$ ) нг/мл

Профиброгенный фактор	Группы обследованных		
	больные АГ с МА, n = 12, УЭА = 47,63±5,02 мг/сут	больные АГ без МА, n = 38, УЭА = 12,91±2,06 мг/сут	здоровые, n = 20, УЭА = 6,9±0,34 мг/сут
ТФР-β1	23,48±0,64*	18,32±1,5**	14,12±2,28
Профермент ММП-1	4,8±0,5*	3,6±0,7**	1,38±0,8
ТИМП-1	419,24±4,9*	398,2±6,13**	376,42±25,34

Примечание. Различия показателей достоверны ( $p < 0,05$ ): \* между больными АГ с МА и АГ без МА; \*\* между больными АГ без МА и здоровыми.

накоплению протеинов ЭЦМ, интерстициальному фиброзу. Уровень ТФР-β1 в почках прямо коррелировал с уровнем циркулирующего ТФР-β1. У 1/4 мышей развивалась почечная недостаточность с нефротическим синдромом и смертельным исходом [14]. В культуре мезангиальных клеток и эпителиальных клеток проксимальных канальцев почки ТФР-β1 был идентифицирован как эссенциальный медиатор для ангиотензина II в процессе стимуляции синтеза компонентов ЭЦМ. Нейтрализующие антитела к ТФР-β1 блокировали стимулированный ангиотензином II синтез ЭЦМ [15, 16]. Продолжительное назначение лозартана (антагониста рецепторов к ангиотензину I) крысам также значительно ослабляло синтез ТФР-β1 в поврежденных тканях сердца и почек [17, 18].

Действие ТФР-β1, ММП и их тканевых ингибиторов на компоненты ЭЦМ почки было изучено в эксперименте на крысах. Интактные почки крыс подвергались перфузии раствором, который содержал человеческий ТФР-β1 (20 нг/мл). В результате исследования было выявлено значительное повышение мРНК коллагена III и IV типов, ММП-9. Уровень мРНК ТИМП-1 и ММП-1 значимо не изменялся. Данные этого исследования показали, что при отсутствии других факторов роста ТФР-β1 селективно повышает синтез компонентов ЭЦМ, не влияя на снижение их деградации [19].

Нами было проведено исследование динамики профиброгенных факторов в сыворотке крови больных АГ с учетом наличия или отсутствия МА. В ходе исследования у 50 больных первичной АГ без сопутствующей патологии и 20 здоровых лиц

определяли ТФР-β1 («DRG Instruments GmbH», Германия), проММП-1 («TBS», Великобритания), ТИМП-1 («BioSource International Inc.», США) в сыворотке крови и альбумина («Альбумин-ИФА», Украина) в моче иммуноферментным методом. Эхокардиографическое исследование ЛЖ было проведено согласно рекомендациям Американского эхокардиологического общества (ASE) [20]. Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле Penn Convention [21] с индексацией по площади поверхности тела (индекс массы миокарда ЛЖ — ИММЛЖ).

Показатели концентрации профиброгенных факторов в сыворотке крови приведены в таблице.

Из приведенных данных видно, что сывороточный уровень ТФР-β1, проММП-1 и ТИМП-1 был достоверно выше у больных АГ по сравнению со здоровыми лицами. Повышение уровня профермента ММП-1 у больных АГ можно объяснить компенсаторным увеличением синтеза этого фермента в ответ на угнетение синтеза активной формы ММП-1. В группе больных АГ была выявлена прямая корреляционная связь между ИММЛЖ и уровнем ТФР-β1 ( $r = 0,7$ ,  $p < 0,01$ ); ИММЛЖ и уровнем ТИМП-1 ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ); ИММЛЖ и уровнем проММП-1 ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ). У 12 больных АГ с наличием МА (30,0–108,75 мг/сут) уровень профиброгенных факторов был достоверно выше, чем у лиц с АГ без МА и у здоровых лиц. На основании полученных данных можно сделать вывод, что при АГ повышается содержание ТФР-β1, проММП-1 и ТИМП-1 в сыворотке крови, а также существует связь этих факторов с процессом ремоделирования миокарда и развитием микроальбуминурии.

#### Литература

1. Manabe I., Shindo T., Nagai R. Gene Expression in Fibroblasts and Fibrosis. Involvement in Cardiac Hypertrophy // *Circ. Res.*— 2002.— № 91.— P. 1103–1127.
2. D'Armiento J. Matrix metalloproteinase disruption of the extracellular matrix and cardiac dysfunction // *Trends Cardiovasc. Med.*— 2002.— № 12.— P. 97–101.
3. Maisch B. Extracellular matrix and cardiac interstitium: restriction is not a restricted phenomenon // *Herz.*— 1995.— № 20.— P. 75–80.
4. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling / J.J. Powell, G. Gabbiani, B. Hinz, C. Chaponnier // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*— 2002.— № 3.— P. 349–363.
5. Booz G.W., Baker K.M. Molecular signalling mechanisms controlling growth and function of cardiac fibroblasts // *Cardiovasc. Res.*— 1995.— № 30.— P. 537–543.
6. Bouzeghrane F., Thibault G. Is angiotensin II a proliferative factor of cardiac fibroblasts? // *Cardiovasc. Res.*— 2002.— № 53.— P. 304–312.
7. Schultz E.J., Witt S.A., Glascock B.J. TGF-β1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II // *J. Clin. Invest.*— 2002.— № 109.— P. 787–796.
8. Kuwahara F., Kai H., Tokuda K. Transforming growth factor-β function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats // *Circulat.*— 2002.— № 106 (1).— P. 130–138.
9. Creemers E., Cleutjens J., Smits J. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction // *Circ. Res.*— 2001.— № 89.— P. 201–210.

10. *Laviades C., Varo N., Fernandez J.* Abnormalities of the Extracellular Degradation of Collagen Type I in Essential Hypertension // *Circulat.*— 1998.— № 98.— P. 535–540.
11. *Mattei P., Arzilli F., Giovannetti R.* Microalbuminuria and renal haemodynamics in essential hypertension // *Eur. J. Clin. Invest.*— 1997.— № 27.— P. 755–760.
12. *Bianchi S., Bigazzi R., Baldari G.* Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension // *Am. J. Hypertens.*— 1994.— № 7.— P. 23–29.
13. *Тарасов А.В., Соколова Р.И., Арабидзе Г.Г.* Экскреция индивидуальных белков с мочой в сопоставлении с данными морфологического исследования биоптатов почек у больных артериальной гипертензией // *Терап. архив.*— 1989.— Т. 61, № 4.— С. 119–123.
14. Transgenic mice with increased plasma levels of TGF- $\beta$ 1 develop progressive renal disease // *J.B. Kopp, V.M. Factor, M. Mozes, P. Nage* // *Lab. Invest.*— 1996.— № 74.— P. 991–1003.
15. *Kagami S., Border A., Miller E.* Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor- $\beta$  expression in rat glomerular mesangial cells // *J. Clin. Invest.*— 1994.— № 93.— P. 2431–2437.
16. *Wolf G., Zahner G., Schroeder R.* Transforming growth factor- $\beta$  mediates the angiotensin-II-induced stimulation of collagen type IV synthesis in cultured murine proximal tubular cells // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 1996.— № 11.— P. 263–269.
17. *Shihab F.S., Bennett W.M., Tanner A.M.* Angiotensin II blockade decreases TGF- $\beta$ 1 and matrix proteins in cyclosporine nephropathy // *Kidney. Int.*— 1997.— № 52.— P. 660–673.
18. *Sun Y., Zhang J., Ramires F.* Angiotensin II, TGF- $\beta$ 1 and repair in the infarcted heart // *J. Mol. Cell. Cardiol.*— 1998.— № 30.— P. 1559–1569.
19. *Bouthwaite J., Johnson T., Haylor J.* Effects of Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 on Renal Extracellular Matrix Components and Their Regulating Proteins // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 1999.— № 10.— P. 2109–2119.
20. *Devereux R.B., Lutas E.M., Casale P.N.* Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1984.— Vol. 4.— P. 1222–1230.
21. *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.

Поступила 20.10.2005

## MODERN ASPECTS OF ARTERIAL HYPERTENSION PATHOGENESIS

O.N. Kovaliova, N.V. Belaya

## Summary

Literature data and the findings of the original research of the role of profibrogen factors in forming cardiac and renal disorders in arterial hypertension are analyzed and generalized.