

Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы

Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников, В.М. Сербул, Ю.Н. Беленков

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ «РКНПК Росмедтехнологии». Москва, Россия

Left ventricular hypertrophy: renin-angiotensin system role

F.T. Ageev, A.G. Ovchinnikov, V.M. Serbul, Yu.N. Belenkov

A.K. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

В обзоре представлены современные взгляды на механизмы формирования гипертрофии миокарда, где ключевая роль принадлежит активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и гемодинамической перегрузке; проанализированы основные структурные и функциональные нарушения, имеющие место при гипертрофии и лежащие в основе ее клинических проявлений: диастолическая дисфункция, фиброз миокарда; изложены основные пути медикаментозной коррекции гипертрофии, прежде всего, с помощью блокаторов РАС.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гипертрофия левого желудочка, ренин-ангиотензиновая система, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

The review presents modern views on pathogenetic mechanisms of myocardial hypertrophy, with the key role played by renin-angiotensin system (RAS) activation and hemodynamic overload. The authors analyze main structural and functional disturbances typical for and underlying the clinical manifestation of hypertrophy (diastolic dysfunction, myocardial fibrosis). Principal approaches to pharmaceutical correction of myocardial hypertrophy, including RAS blocker therapy, are described.

Key words: Arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, renin-angiotensin system, angiotensin receptor blockers, ACE inhibitors.

Введение

Гипертрофия миокарда (ГМ) левого желудочка (ЛЖ) — весьма частое осложнение артериальной гипертонии (АГ). Эхокардиографические (ЭхоКГ) признаки ГМ обнаруживают у 30% среди всех пациентов с АГ и у 90% лиц с тяжелой формой заболевания [1].

ГМ отражает фундаментальную способность сердца приспосабливаться к гемодинамической перегрузке. Любое стабильное повышение нагрузки на сердце, будь то физиологический стимул или патологический процесс, неминуемо приводит к увеличению массы сердца. В ответ на гемодинамическую перегрузку в сердце включается множество ростовых факторов и внутриклеточных сигнальных путей, приводящих, в конечном счете, к ГМ. Все эти пути сложным образом пересекаются и оказывают друг на друга взаимное влияние. Подобная избыточность гипертрофических сигналов свидетель-

ствует о крайней важности адекватного и своевременного реагирования со стороны сердца в ответ на повышение гемодинамической нагрузки. Скорее всего, так природа позаботилась о том, чтобы сердце, несмотря ни на какие сложности и ни при каких обстоятельствах, не прекращало выполнять свою основную функцию — перекачивать кровь [2].

Основные типы ГМ

При АГ ЛЖ справляется с высоким уровнем посленагрузки за счет равномерного утолщения своих стенок — концентрической ГМ. При этом объем ЛЖ остается неизменным. На клеточном уровне такая перегрузка давлением проявляется в виде утолщения кардиомиоцитов (КМЦ). В отличие от этого, перегрузка объемом (например, при митральной регургитации) приводит не к утолщению, а к удлинению КМЦ. В таких случаях принято говорить об эксцентрической ГМ, при которой, наоборот, происходит расширение ЛЖ. Каким обра-

зом КМЦ отличают перегрузку давлением от перегрузки объемом и, соответственно, по-разному на них реагируют, остается не ясным. Поскольку настоящая статья посвящена особенностям патогенеза и лечения концентрической ГМ, и в дальнейшем под термином «гипертрофия» будет подразумеваться именно ГМ, возникшая вследствие перегрузки давлением.

ГМ — адаптивная реакция сердца или патологический процесс?

Считается, что гипертрофический процесс, по крайней мере, на начальной стадии, носит адаптивный характер, поскольку благодаря утолщению своей мышцы сердцу удается уменьшить систолический стресс на стенку ЛЖ, который был изначально повышен за счет высокого систолического давления. Исходя из этих соображений, в начале 80-х годов прошлого столетия корифей отечественной и мировой патофизиологии Меерзон Ф.З. сформулировал свою концепцию поэтапного развития гипертрофического процесса [3]. Согласно этой модели, в самом начале заболевания, когда сердце впервые «сталкивается» с высокой и продолжительной гемодинамической нагрузкой, оно не в состоянии быстро и адекватно отреагировать на изменившиеся условия своего функционирования — наблюдается дисбаланс между гемодинамической нагрузкой и сократительной работой сердца. При этом активируются многочисленные ростовые сигналы, основная задача которых — «обеспечить» утолщение миокарда (увеличить его сократительную мощь) и тем самым устранить это несоответствие — *фаза развития гипертрофии*. По мере того, как миокард становится толще, несоответствие между сократительной работой и нагрузкой постепенно исчезает, и сердце входит в длительную фазу компенсаторной гипертрофии. Однако уже на этой стадии в утолщенном миокарде можно обнаружить существенные отклонения от нормы, а именно:

- диастолическую дисфункцию (подробно — далее);
- снижение скорости укорочения миокардиальных волокон (несмотря на нормальную фракцию выброса (ФВ) ЛЖ);
- снижение коронарного резерва [4].

В конечном счете, все эти процессы приводят к тому, что сердце все хуже и хуже нагнетает кровь в систолу и все хуже заполняется кровью в диастолу — развивается сердечная недостаточность (СН).

При ГМ в процесс вовлекаются не только мышечные клетки миокарда, но и клетки интерстициального пространства — фибробласты (ФБ), и клетки коронарного русла. И если на действие ростовых факторов КМЦ отвечают, прежде всего, увеличением своего объема (клеточная гипертрофия), то ФБ подвергаются как гипертрофии, так и гиперплазии (пролиферации); причем это случается уже в самом начале заболевания. Пролиферация ФБ с последу-

ющим увеличением синтеза коллагена — основной механизм интерстициального фиброза миокарда при ГМ (подробно — далее).

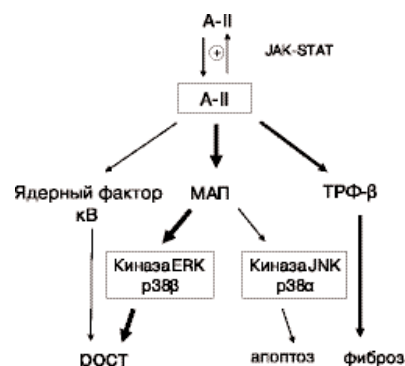
Гипертрофия КМЦ не ограничивается простым увеличением объема мышечных клеток и повышением их сократительного потенциала. При гипертрофии также меняется характер функционирования ядерного аппарата клетки: инициируется экспрессия тех генов, которые имели большое значение во время зародышевого развития, но во взрослом возрасте находились в «уснувшем» состоянии. В результате такой смены вектора генной экспрессии формируются сократительные белки и ферменты, структурно и функционально отличающиеся от своих «взрослых» аналогов. Например, в норме в КМЦ преобладает α -изоформа тяжелой цепи головки миозина, однако при гипертрофии активизируется синтез β -изоформы этого белка, характеризующейся меньшей аденозинтрифосфат (АТФ)-азной активностью. Благодаря такому «изоформному сдвигу» сердце начинает работать в более щадящих энергетических условиях, однако при этом происходит замедление процесса миофибриллярного укорочения, что чревато снижением сократимости ЛЖ [5]. Другими примерами измененной генной экспрессии при гипертрофии являются уменьшение плотности кальциевой АТФ-азы на поверхности мембраны саркоплазматического ретикулула (подробно — далее), увеличение выработки натрийуретических пептидов и снижение содержания ферментов, участвующих в окислении жирных кислот (ЖК) с переключением метаболизма клеток на окисление глюкозы. Подобное «субстратное переключение» способствует улучшению энергетики клетки и может являться одним из ключевых механизмов адаптации миокарда к гемодинамической перегрузке [6].

Факторы, влияющие на выраженность ГМ

Естественным образом тяжесть ГМ зависит от величины артериального давления (АД): чем оно выше, тем толще становится миокард [7]. При этом не менее важно, насколько устойчивый характер носит повышение АД. Больные АГ, у которых отсутствовало ночное снижение давления (что указывает на его стойкое повышение), имели более высокие значения массы миокарда (ММ) ЛЖ по сравнению с лицами с ночным снижением давления [8]. Считается, что ММ в большей степени зависит от диастолического (ДАД), нежели от систолического АД (САД).

Внутриклеточные пути передачи ростовых сигналов при гемодинамической перегрузке

На гемодинамическую перегрузку сердце отвечает увеличением размера КМЦ. Между начальным (повышение нагрузки) и конечным звеном этого процесса (гипертрофия) расположена сложная, крайне запутанная и во многом еще не разгаданная цепь событий. В любом случае, для того, чтобы механическая нагрузка привела к росту КМЦ, она



Примечание: ростовое влияние АТ II реализуется главным образом через активацию семейства МАП, хотя доказана передача сигнала от АТ II и через ядерный фактор кВ. Представители семейства МАП оказывают как ростовые, так и апоптотические эффекты. Также показана «аутокринная петля» усиления АТ II своего синтеза (через тирозин-киназы семейства JAK и факторы транскрипции STAT). Толщина стрелок соответствует степени значимости данного сигнального пути.

Рис. 1 Основные эффекты АТ II при ГМ.

должна быть «переведена» на биохимический язык внутриклеточных ростовых сигналов, которые уже в свою очередь «заставляют» ядро клетки инициировать белковый синтез, необходимый для увеличения размера клетки и ее сократительного арсенала. Интересно отметить, что сердце весьма быстро реагирует на гемодинамический стресс. Спустя всего несколько минут в клетке наблюдается индукция протоонкогенов немедленного реагирования (c-fos, c-myc, c-jun и др.), а менее чем через сутки уже можно зафиксировать начальное увеличение КМЦ [9]!

В реализации гипертрофического ответа участвуют многочисленные сигнальные пути, эффект которых замыкается не только на ядерных структурах, но и на митохондриях. При этом центральное место в этом процессе занимает воздействие механического стресса на элементы цитоскелета клетки. Среди сигнальных путей, участвующих во внутриклеточной передаче исходного гемодинамического сигнала, выделяют следующие пути:

- самостоятельное ростовое влияние механического стресса;
- путь, связанный с активацией кальциневрина;
- путь, связанный с активацией ангиотензина II (АТ II).

Самостоятельное ростовое влияние механического стресса реализуется, по всей видимости, через интегрины с передачей сигнала на элементы цитоскелета клетки (в частности LIM-белок Z-диска). Дальнейшая цепь событий не совсем ясна. По-видимому, на определенном этапе сигнальный путь замыкается на митоген-активированных протеинкиназах, которые непосредственно передают соответствующую информацию внутрь ядра клетки [10]. В ответ на механическое растяжение КМЦ в его мембране происходит открытие стресс-активируемых кальциевых каналов [11] с последующим рос-

том внутриклеточной концентрации ионов Ca^{++} и образованием комплекса кальций-кальмодулин. Дальнейшая передача ростового сигнала предусматривает активацию кальциневрина и ядерного фактора кВ.

Тем не менее, основной ростовой эффект механического стресса заключается в активации тканевых ренин-ангиотензинных систем (РАС). Также следует отметить, что механический стресс напрямую усиливает рост ФБ миокарда и синтез ими ростового фактора ФБ, что в немалой степени способствует избыточному накоплению волокон коллагена в интерстиции миокарда — одной из основных составляющих гипертрофического процесса.

Остановимся подробнее на сигнальном пути АТ II.

Передача сигнала от ангиотензиновых рецепторов внутрь клетки

При АГ увеличение ММ во многом объясняется ростовыми эффектами АТ II. Само участие АТ II в формировании гипертрофического ответа было наглядно продемонстрировано в эксперименте, выполненном на трансгенных мышах с низкой экспрессией белка Gq — мембранного белка, активирующегося в ответ на связывание ангиотензиновых рецепторов со своим эффектором [12]. Перегруз давлением ЛЖ у этих мышей сопровождался гораздо менее выраженным гипертрофическим ответом по сравнению с особями с нормальным содержанием этого белка.

Связываясь с АТ₁-рецепторами, АТ II через белок Gq активизирует семейство серин-треониновых киназ, называемых протеинкиназой С, с последующей передачей сигнала на митоген-активированные протеинкиназы (МАП). Считается, что ростовое влияние АТ II реализуется главным образом через активацию семейства МАП, хотя доказано участие в передаче сигнала от АТ II и через ядерный фактор кВ (рисунок 1). Компоненты МАП, проникая внутрь клеточного ядра, активируют соответствующие протоонкогены с последующим усилением синтеза соответствующих структурных белков и ферментов.

Семейству МАП (а именно одному из представителей этого семейства — киназе ERK) отводится ключевая роль в передаче ростового гипертрофического сигнала внутрь ядра клетки (рисунок 1). Однако влияние МАП не ограничивается одними лишь ростовыми эффектами. Например, это семейство через протеинкиназу p38α, тирозин-киназы семейства JAK (Янус-киназы) и факторы транскрипции STAT запускают процессы запрограммированной гибели клетки (апоптоза). Одновременная активация АТ II как роста, так и гибели КМЦ до определенной степени объясняет наличие у пациентов с «компенсированной» гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) скрытой систолической дисфункции, а также прогрессирующий характер заболевания.

Механизм образования АТ II в ответ на гемодинамическую перегрузку

Прежде всего, необходимо отметить, что влияние РАС на ГМ реализуется главным образом за счет собственных тканевых РАС систем сердца (паракринных), не связанных с основной РАС (эндокринной). Вклад этих паракринных систем в общую активность ренина и АТ в крови невелик, но именно АТ II «сердечного» происхождения участвует в структурной перестройке миокарда при ГМ [13].

Механический стресс через элементы цитоскелета активирует тканевые РАС [14], а также способствует выделению из КМЦ ранее синтезированных молекул АТ II [15]. Связываясь со своими АТ₁-рецепторами, АТ II передает соответствующий сигнал на тирозин-киназы семейства JAK (Янус-киназы) и факторы транскрипции STAT, что приводит к транскрипции матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК) этого гормона и его последующему синтезу. Подобный механизм стимуляции АТ II своего собственного синтеза (аутокринный эффект) значительно усиливает ростовые влияния [16]. Этому же способствует и увеличение плотности АТ₁-рецепторов в ответ на растяжение КМЦ (по крайней мере, подобный эффект был обнаружен в эксперименте, выполненном на КМЦ новорожденных) [17].

АТ II, выработанный в ответ на механическую деформацию мышечных клеток, стимулирует не только их рост, но и способствует высвобождению ряда гормонов и ростовых факторов: эндотелина (ЭТ) из эндотелиальных клеток, трансформирующего ростового фактора-β из гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки (рисунок 1), ростового фактора ФБ из ФБ и др. В настоящее время накоплены многочисленные доказательства того, что АТ II является ключевым медиатором пролиферации сердечных ФБ и синтеза компонентов внеклеточного матрикса [18]. Следовательно, участие АТ II в процессе ГМ имеет как положительные, так и отрицательные стороны. К первым можно отнести его ростовые эффекты, ко вторым — фибротический и апоптотический эффекты. Все это служит весомым аргументом против предположения об исключительно адаптивном и приспособительном характере ГМ. Неслучайно, наличие ГЛЖ у пациентов с АГ ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Таким образом, ГМ — это, прежде всего, патологический процесс, и если не пытаться его приостановить, то неминуемо произойдет ухудшение структуры и функции сердца вплоть до развития СН [19].

Нарушение диастолической функции при ГЛЖ

Уже на ранних стадиях гипертрофического процесса отмечается нарушение диастолического наполнения сердца, при этом в основе диастолической дисфункции в начале лежат исключительно функциональные расстройства, проявляющиеся за-

медлениям расслабления миокарда, в дальнейшем к ним присоединяются структурные нарушения (фиброз интерстиция миокарда). У пациентов с ГЛЖ переносимость физических нагрузок (ФН) снижается именно «благодаря» диастолической дисфункции. Вообще, гипертоническая ГЛЖ — основная причина развития СН при сохранной систолической функции ЛЖ (или диастолической СН). Каковы основные механизмы формирования диастолической дисфункции в условиях ГМ?

• **Нарушение расслабления миокарда.** Расслабление миокарда — энергетически зависимый процесс, связан с активным поступлением ионов Ca^{++} в саркоплазматический ретикулум клетки во время диастолы. То, насколько быстро будет протекать процесс расслабления, будет зависеть от скорости, с которой происходит снижение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{++} , которая, в свою очередь, определяется способностью специальной кальциевой АТФ-азы, расположенной на поверхности саркоплазматического ретикулума, перекачивать ионы Ca^{++} из цитозоля клетки внутрь ретикулума [20]. Естественно, что скорость снижения внутриклеточной концентрации ионов Ca^{++} во время диастолы будет зависеть в первую очередь от энергообеспечения клетки. В условиях энергетического голодания клеток, что имеет место при ГМ за счет «разреженности» коронарного микроциркуляторного русла (МЦР) и увеличения расстояния от коронарных капилляров до КМЦ, нарушается работа кальциевой АТФ-азы ретикулума, в результате чего замедляется диастолическое снижение концентрации ионов Ca^{++} . Важно отметить, что речь не идет о нарушении работы этого насоса вследствие банальной нехватки молекул АТФ, поскольку установлено, что КМЦ обладают огромными резервными возможностями в поддержании должного субстратного насыщения своих АТФ-зависимых ферментных систем. Все дело в том, что в высоких концентрациях АТФ усиливает работу этого ионного насоса по механизму аллостерической регуляции. При падении же внутриклеточной концентрации АТФ, что имеет место при ГМ, данное регуляторное влияние АТФ на кальциевый насос снижается, что приводит к замедленному снижению концентрации ионов Ca^{++} [21]. Как отмечалось ранее, при ГМ изменяется характер функционирования ядерного аппарата клеток в сторону преимущественной экспрессией генов, имевших большое значение во время зародышевого развития. Одной из наиболее значимых модификаций подобного рода является снижение плотности на мембране саркоплазматического ретикулума молекул кальциевой АТФ-азы [22], что наблюдается уже на стадии компенсаторной гипертрофии [23]. Как было показано в 70-е годы прошлого века, эта модификация носит обратимый характер, и при улучшении гемодинами-

Обзоры литературы

ческих условий процесс экстрадиции ионов Ca^{++} из цитозоля клетки внутрь саркоплазматического ретикулаума может нормализоваться [24]. При ГМ в клетках сердца также усиливается синтез изоформ тяжелых цепей миозина с низким уровнем АТФ-азной активности. В эксперименте показано, что замена взрослых тяжелых цепей на зародышевые приводит к удлинению «миофибриллярной» релаксации в 4-6 раз за счет более позднего начала расхождения миофиламентов в диастолу [25]. Таким образом, перестройка сократительного аппарата в сторону постепенной замены «быстрых» молекул миозина на «медленные» будет сопровождаться не только снижением скорости сокращения (изложено выше), но и замедлением расслабления [26].

- Нарушение эластических свойств миокарда, или снижение его «эластической отдачи». В норме во время систолы эластические элементы миокарда (прежде всего, молекулы титина, с помощью которых миозин прикрепляется к Z-линиям саркомера) подвергаются сжатию, и при последующем расслаблении они энергично растягиваются (по типу распрямления исходно сжатой пружины), что способствует быстрому «расправлению» миокарда. В результате этого в начале диастолы происходит резкое падение давления в ЛЖ (в норме даже ниже нулевого уровня), и кровь, по сути, засасывается в его полость. Установлено, что при ГМ роль «эластической отдачи» в наполнении ЛЖ постепенно утрачивается.

- Повышение жесткости миокарда. Жесткость относится к пассивным характеристикам миокарда и определяется в основном свойствами компонентов его внеклеточного (интерстициального) пространства (хотя гипертрофированные КМЦ также вносят определенный вклад в формирование «жесткого» миокарда) [27]. Одним из важнейших событий гипертрофического процесса является избыточное отложение соединительной ткани в интерстициальном пространстве миокарда. Доказано, что для того, чтобы уменьшить жесткость миокарда, необходимо уменьшить фиброз интерстиция [28]. Учитывая то, что у пациентов с ГМ именно повышенная жесткость миокарда служит основной причиной повышения давления заполнения ЛЖ и, соответственно, развития признаков СН, вкратце рассмотрим структуру внеклеточного пространства миокарда и основные механизмы поддержания его гомеостаза.

Внеклеточный матрикс миокарда

Основными компонентами интерстициального пространства миокарда являются волокна коллагена I и III типов. Они вырабатываются ФБ миокарда и образуют сложную трехмерную сеть, которая обеспечивает поддержку КМЦ как во время сокращения, так и расслабления, а также способствует суммации сокращений отдельных клеток в единый

силовой вектор. Именно волокна коллагена определяют «жесткостные» характеристики миокарда, причем значение имеют как качественный, так и количественный состав волокон [29]. Для того чтобы сформировался «жесткий» миокард, необходимо не только повышение концентрации коллагена в интерстиции, но и нарушение его «текстуры», заключающееся в переходе от преимущественно продольной направленности волокон коллагена к поперечной [30].

Ранее интерстициальное пространство миокарда рассматривалось исключительно как статичное, «застывшее» гистологическое образование. Однако в последствии было установлено, что нити коллагена подвергаются быстрому распаду и достаточно быстро синтезируются. Высокая пластичность внеклеточного матрикса достигается главным образом посредством регулирования скорости синтеза ФБ нитей коллагена. Помимо этого, гомеостаз внеклеточного матрикса находится под контролем специализированных белков, влияющих на деградацию коллагена. Распад волокон коллагена зависит от цинксодержащих белков из семейства матриксных металлопротеаз (ММП): стромализинов, коллагеназ, желатиназ, металлопротеаз, связанных с мембраной. В норме МП находятся в миокарде в неактивной (латентной) форме. При активации, например, в ранние часы острого инфаркта миокарда (ОИМ) происходит ферментативное расщепление молекул коллагена на более мелкие фрагменты. Расщепление нативного коллагена осуществляется коллагеназами (прежде всего ММП-1) и МП, связанными с мембраной, в результате чего нити коллагена утрачивают свою устойчивую трехмерную структуру (в форме тройной спирали) [31]. Последующая денатурация α -фрагментов коллагена происходит под воздействием других МП, таких как желатиназы ММП-2 и ММП-9. Функционально МП противодействует другое семейство белков — тканевые ингибиторы ММП (ТИМП), которые, связывая активные участки на молекулах МП, препятствуют их взаимодействию с коллагеном [31,32]. Интересно, что способность блокировать активацию МП обнаружена и у ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) — белка фибринолитической системы организма. Как известно, система фибринолиза состоит из АП и ИАП-1. Следовательно, колебания содержания компонентов этой системы могут оказывать влияние на активность ММП. При ГМ, вызванной перегрузкой давлением, обнаружено повышение уровня ИАП-1 [33].

Процесс распада внеклеточного матрикса регулируется соотношением активности ММП и их ингибиторов. В норме поддерживается баланс обеих систем (баланс синтеза/распада коллагена). Однако при патологических состояниях отмечается преобладание активности одной группы белков над другой, причем в зависимости от характера патологи-

ческого процесса и времени от начала заболевания этот баланс может смещаться как в одну, так и в другую сторону. Для того чтобы произошло расширение камер сердца необходимо увеличение активности МПП и/или снижение активности ТИМП, в результате чего ослабляются соединительнотканые «подпорки», и КМЦ начинают «соскальзывать» друг относительно друга [34,35]. Подобный механизм имеет большое значение при состояниях, сопровождающихся перегрузкой объемом (шунтирование крови через внутрисердечные дефекты, недостаточность клапанов сердца и др.), когда от способности ЛЖ увеличить свой объем зависит успех адаптации к этому виду перегрузки. Подобная структурная перестройка миокарда, где наряду с гипертрофией КМЦ происходит ускоренный распад волокон коллагена, получила название эксцентрической гипертрофии (ЭГ).

Структурная перестройка внеклеточного матрикса при гипертонической ГМ

Иначе обстоит дело в случае концентрической гипертрофии (КГ) или ГМ, связанной с перегрузкой давлением, где основные изменения интерстициального пространства проявляются в виде избыточного отложения коллагена в межклеточном и околососудистом пространствах, т.е. структурная перестройка внеклеточного матрикса протекает по типу реактивного фиброза. При этом увеличивается синтез коллагена и снижается скорость его распада, о чем косвенно свидетельствует падение уровня ММП плазмы [36]. Считается, что избыточное отложение соединительной ткани при гипертонической ГМ связано как с повышением синтетической активности ФБ, так и с подавлением активности МП.

Очевидно, что наибольшей эффективности от вмешательств, направленных на предотвращение отложения соединительной ткани в миокарде следует ожидать при КГ, а также при заболеваниях, характеризующихся избыточным отложением коллагена в интерстициальном пространстве, например, при диабетической кардиомиопатии (ДКМП). Попутно заметим, что АГ и сахарный диабет (СД) — самые частые причины развития диастолической дисфункции и диастолической СН. По сути, между фиброзом интерстиция миокарда и нарушением наполнения сердца можно поставить знак равенства: чем больше соединительной ткани в интерстиции миокарда, тем «жестче» становится миокард и тем большее усилие требуется ЛЖ для того, чтобы обеспечить свое адекватное заполнение кровью во время диастолы.

Особенности структурной перестройки мышечных клеток и интерстиция при ГМ

Выше уже отмечалось, что процесс патологической перестройки миокарда при ГМ не ограничивается одним лишь утолщением КМЦ, он затрагивает и структуры интерстициального пространства миокарда. Поскольку взрослые КМЦ в массе своей

относятся к конечно дифференцированным клеточным элементам и не способны делиться, их трофическая стимуляция сопровождается увеличением объема клеток (клеточной гипертрофией). В отличие от этого, ФБ легко делятся, и их пролиферация с последующим увеличением синтеза коллагена — основной механизм избыточного отложения соединительной ткани в миокарде при ГМ. При этом далеко не всякая ГМ сопровождается параллельным ростом мышечного и интерстициального компонентов миокарда. При состояниях, связанных с объемной перегрузкой сердца, накопления коллагена в интерстиции миокарда не происходит, несмотря на гипертрофию КМЦ. При перегрузке давлением отмечается параллельное вовлечение в процесс мышечного и интерстициального компонентов миокарда [37,38], особенно на начальных стадиях процесса. Однако при прогрессировании заболевания начинает преобладать рост интерстициального компонента [39]. Считают, что до тех пор, пока ГМ сопровождается пропорциональным увеличением как мышечного, так и интерстициального компонентов, она носит адаптивный характер; в случае устранения причины гемодинамической перегрузки миокарда возможна нормализация его структуры (исчезновение ГМ и устранение избыточного отложения коллагена). Однако, как только рост интерстиция «выходит из-под контроля», ГМ переходит в разряд патологического процесса, который со временем приведет к развитию сначала диастолической, а затем и систолической дисфункции сердца [40,41]. Обнаружение временных различий в росте мышечного и интерстициального компонентов миокарда послужило поводом для предположения о различии в их трофических стимулах. На это указывает факт обнаружения в условиях АГ фиброза правого желудочка (ПЖ) — желудочка, не испытывающего при этом заболевании гемодинамической перегрузки [41].

Механизмы формирования фиброза при гипертонической ГМ

Ранее уже отмечалось, что основным стимулом гипертрофии КМЦ принято считать механический стресс, на уровне отдельного миоцита приводящего к деформации (растяжению) его клеточной мембраны. Участие же механического стресса в запуске процессов фиброза представляется не столь очевидным, что было наглядно продемонстрировано в серии элегантных опытов на мышах [29]. Как известно, одним из основных стимулов выработки ренина почками (и, соответственно, активации циркулирующей РАС) является снижение уровня почечной перфузии. АГ, вызванная перевязкой аорты ниже места отхождения от нее почечных артерий (что обеспечивало нормальную перфузию почек) не сопровождалась сколько-нибудь заметным ростом соединительнотканного компонента миокарда. Перевязка же аорты выше места отхождения от нее по-

Обзоры литературы

чечных артерий (что стимулировало выработку ренина) привела к повышению АД и к выраженному фиброзу миокарда.

Отсутствие четкой связи между гемодинамической перегрузкой миокарда и степенью миокардиального фиброза позволяет предположить, что основную роль в структурной перестройке интерстиция миокарда играют гуморальные факторы, прежде всего АТ II [42]. АТ II влияет на фиброз как за счет прямого воздействия на ФБ, так и опосредованно, через регулирование выработки ростовых факторов, принимающих участие в процессах восстановления ткани: трансформирующего ростового фактора- β , фактора роста ФБ, альдостерона [19,42,43]. Полагают, что основное свое воздействие на баланс синтеза/распада коллагена АТ II реализует через трансформирующий ростовой фактор- β , однако в условиях гемодинамической перегрузки АТ II способен напрямую стимулировать ФБ, в частности индуцировать экспрессию генов коллагена [44].

АТ II также блокирует активность МП путем увеличения выработки ФБ сердца ИАП-1, а клетками эндотелия — ТИМП-1, что способствует накоплению соединительной ткани [45,46]. Наконец, АТ II может оказывать влияние на фиброз миокарда за счет своего кардиотоксического эффекта, приводящего к развитию соединительной ткани на месте погибших КМЦ (заместительный фиброз) [47,48].

При перегрузке давлением в процесс избыточного отложения соединительной ткани включается и такой важный фактор фиброза, как гипоксия клеток: одним из следствий гипертрофии КМЦ является уменьшение плотности коронарных капилляров, что ведет к относительному «кислородному голоданию» КМЦ [19].

ГМ опасна, и ее необходимо лечить

В крупных эпидемиологических исследованиях было убедительно показано, что ГЛЖ является независимым фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), причем это справедливо как в отношении лиц с АГ, так и для популяции в целом [49]. При ГЛЖ, по меньшей мере, в 2 раза возрастает риск желудочковых нарушений ритма сердца [50].

Все это указывает на необходимость борьбы с ГМ, и на сегодняшний день доказано, что уменьшение ММ ЛЖ у пациентов с АГ сопровождается снижением риска ССО и улучшением прогноза [51]. В основе положительного прогностического влияния регресса ГЛЖ, безусловно, лежит увеличение систолической функции ЛЖ [52], уменьшение миокардиального фиброза и улучшение диастолической функции. Остановить гипертрофический процесс и/или добиться его регресса возможно двумя способами: устранить «пусковой сигнал» ГМ, т.е. снизить (нормализовать) АД; заблокировать рецепторы к АТ II.

В формировании гипертрофического ответа миокарда первостепенное значение имеет повышение механического стресса на КМЦ, в то время как активация РАС представляется следствием этого процесса. Это было наглядно продемонстрировано в опыте, где КМЦ подвергались гемодинамической перегрузке в условиях фармакологической блокады АТ₁-рецепторов [53]. Несмотря на подавление ростовых сигналов, связанных со стимуляцией ангиотензиновых рецепторов, общий внутриклеточный синтез белка (косвенный признак увеличения клетки) неуклонно возрастал.

Учитывая эти рассуждения резонно предположить, чтобы уменьшить ГЛЖ, необходимо добиться нормализации АД, т.е. снизить величину механического стресса — ключевого ростового фактора гипертрофического процесса. И это подтверждается на практике. По сути, любой из современных антигипертензивных препаратов способен снижать ММ ЛЖ, за исключением прямых вазодилаторов, назначаемых изолированно [54]. Однако до недавнего времени вопрос о сравнительной эффективности различных классов препаратов по влиянию на ММ оставался открытым. Во многом это было связано как с различием в дизайне исследований, посвященных данному вопросу, так и с низкой сопоставимостью полученных результатов. Ситуация несколько прояснилась, когда в 2003г был выполнен мета-анализ 80 двойных слепых испытаний по оценке влияния антигипертензивных препаратов на ММ ЛЖ у пациентов с первичной АГ [55]. После того, как были сделаны поправки на продолжительность терапии и степень снижения ДАД, оказалось, что в наибольшей степени на ГЛЖ влияют блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР) — снижение индекса ММ ЛЖ (ИММЛЖ) на фоне приема этих препаратов достигло 13%. Далее расположились антагонисты кальция (АК) — снижение ИММЛЖ на 11%, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — снижение на 10%, диуретики (Д) — на 8%, β -адреноблокаторы (β -АБ) — на 6%. Лидирующие позиции в этом списке занимают блокаторы РАС, что косвенно свидетельствует в пользу исключительной важности активации АТ₁-рецепторов в гипертрофическом процессе (естественно, в дополнение к механическому стрессу). Пока не совсем понятно, насколько превосходство одного препарата над другим по влиянию на ГМ конвертируется в преимущество по прогнозу.

Сравнение блокаторов РАС и АБ по влиянию на ГМ

Если предположить наличие у блокаторов РАС дополнительного механизма снижения ГМ, т.е. не связанного с нормализацией АД, интересно было бы сопоставить антигипертрофический эффект этих лекарственных средств с эффектом блокаторов активности симпатoadrenalовой системы (САС), поскольку принято считать, что данная система так-

же может участвовать в передаче ростовых сигналов. Напомним, что AT_1 -рецепторы, связываясь с AT_1 , передают сигнал на мембранный белок Gq. Резонно предположить, что и взаимодействие катехоламинов с α_1 -адренергическими рецепторами, также связанными с этим белком, будет, в конечном счете, оказывать сопоставимые ростовые эффекты. Чрезвычайная важность белка Gq в передаче ростовых сигналов была наглядно продемонстрирована в эксперименте, где генетическая абляция этого белка предотвращала развитие ГМ в ответ на перегрузку давлением [12]. Тем не менее, создание в условиях генетического эксперимента избыточной экспрессии α_1 -рецепторов на поверхности миоцитов хотя и усиливало их сократимость, но не сопровождалось увеличением объема клеток [56]. Что касается β_1 -адренорецепторов, известно, их возбуждение повышает внутриклеточное содержание Ca, и в случае хронической стимуляции этих рецепторов также можно было бы ожидать активизацию ростовых путей (в данном случае через кальций-кальмодулиновый механизм). Тем не менее, β -адренергическая стимуляция все же имеет первостепенное значение в обеспечении мгновенного сократительного ответа (реагирование по типу «сражаться или удирать»), а также в условиях СН [57]. При ГМ роль САС не столь велика, что косвенно подтверждается результатами исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), где блокаторы РАС превосходили β -АБ по влиянию на ГЛЖ [58]. В другом исследовании степень ГЛЖ зависела от активности ренина плазмы и содержания альдостерона в ней и не зависела от содержания катехоламинов в крови и моче [59]. Все это предполагает ключевую роль AT_1 -рецепторов в формировании ГЛЖ, и тем самым логически оправдывает использование для лечения ГМ, прежде всего, блокаторов РАС.

По мере уменьшения ГМ происходит регресс его фиброза

Параллельно уменьшению ГЛЖ происходит сдвиг баланса синтеза/распада коллагена в сторону регресса фиброза миокарда, о чем косвенно свидетельствует снижение концентрации С-концевого фрагмента предшественника коллагена в плазме на фоне приема антигипертензивных препаратов [60,61]. С учетом исключительной важности AT_1 в формировании как ГМ, так и фиброза миокарда наибольшую эффективность в отношении обоих этих процессов следует ожидать от препаратов, блокирующих активность РАС. Способность этих лекарственных средств уменьшать выраженность фиброза была подтверждена в ряде экспериментальных и клинических исследований. У взрослых крыс со спонтанной гипертензией развитие ГЛЖ и фиброза миокарда ассоциировалось с повышением экспрессии гена ТИМП-1 и снижением коллагеназной активности [62], однако назначение одного из блока-

торов РАС (ИАПФ или БАР) нормализовало соотношение ММП/ТИМП и регрессу фиброза [62-64]. У пациентов с АГ прием БАР лозартана сопровождался снижением жесткости камеры ЛЖ — косвенного маркера выраженности миокардиального фиброза. Помимо этого, препарат повышал содержание С-концевого телопептида коллагена типа I (маркера его распада) и снижал содержание С-концевого фрагмента предшественника коллагена (маркера синтеза коллагена типа I) в плазме крови [65].

Различия между ИАПФ и БАР, а также между ними и другими антигипертензивными лекарственными средствами по влиянию на ГМ и фиброз миокарда

Если сопоставить влияние различных блокаторов РАС на ГМ и фиброз миокарда, то многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о преимуществе БАР над ИАПФ. В частности, у пациентов с гипертонической ГЛЖ прием БАР кандесартана (Атаканд®, АСТРАЗЕНЕКА, Великобритания) в течение 6 месяцев сопровождался уменьшением ИММЛЖ на 13,9%, в то время как прием ИАПФ эналаприла — всего на 1,5% [66]. Во многом различия между блокаторами РАС по влиянию на ГМ связаны с различным механизмом действия этих классов лекарственных средств. Известно, что ИАПФ не полностью предотвращают образование AT_1 по причине наличия в организме других, не связанных с активностью АПФ, путей синтеза этого пептида, что до определенной степени нейтрализует положительные эффекты ИАПФ, особенно при их длительном приеме. Само подавление активности АПФ по механизму отрицательной обратной связи увеличивает содержание AT_1 , что в еще большей степени будет способствовать «загрузке» АПФ-независимых путей синтеза AT_1 [67]. Вместе с тем, нельзя не упомянуть об уникальном эффекте ИАПФ: их способность повышать уровень кининов (прежде всего, брадикинина), что, как было показано в экспериментальной модели, может оказывать самостоятельный антигипертрофический и антифибротический эффекты [68,69].

В отличие от ИАПФ, БАР полностью блокируют взаимодействие AT_1 с ангиотензиновыми рецепторами (а именно с AT_1 -рецепторами) и тем самым полностью подавляют его ростовые эффекты. При этом действию этого гормона остаются доступными AT_2 -рецепторы, что, в конечном счете, может благоприятным образом сказаться на течении гипертрофического процесса в миокарде. Исследования, выполненные на трансгенных мышах, предполагают, что AT_2 -рецепторы в организме выступают в качестве некоего «противовеса» многочисленным отрицательным эффектам, связанным со стимуляцией AT_1 -рецепторов, т.е. два типа этих рецепторов могут оказывать прямо противоположные внутриклеточные эффекты [70,71].

Обзоры литературы

У трансгенных мышей, у которых отсутствовали AT_1 -рецепторы, постинфарктное ремоделирование протекало более благоприятно по сравнению с нормальными особями, что, в конечном счете, сказалось на выживаемости [72]. Аналогичные результаты были получены и на мышях с избыточной экспрессией AT_2 -рецепторов на поверхности клеток [73]. В другом случае экспериментальное разрушение гена AT_2 -рецепторов у мышей привело к выраженному подъему АД, в то время как «управляемая» экспрессия этих рецепторов на клетках сердца в значительной степени предотвращала вазопрессорный эффект AT_1 -рецепторов [74,75]. При многих патологических состояниях в миокарде происходит увеличение относительной плотности AT_2 -рецепторов [71], причем основным местом их экспрессии являются ФБ, а отнюдь не КМЦ [76,77]. Это позволяет предполагать высокую эффективность БАР по влиянию на фиброз миокарда.

Возвращаясь к механизму действия БАР, можно добавить, что вызываемая ими изолированная блокада AT_1 -рецепторов неизбежно приведет к увеличению образования AT_II (по механизму отрицательной обратной связи), что будет способствовать еще большей субстратной нагрузке AT_2 -рецепторов и, соответственно усилению связанных с их стимуляцией антигипертрофического и антифибротического эффектов. Важно отметить, что, несмотря на увеличение содержания AT_II на фоне приема БАР, плотность AT_2 -рецепторов на поверхности клеток не изменяется.

Как уже отмечалось, в настоящее время накоплены многочисленные доказательства того, что именно AT_II является ключевым медиатором пролиферации сердечных ФБ и синтеза ими компонентов внеклеточного матрикса. При этом «профибротические» эффекты AT_II , по всей видимости, реализуются исключительно через AT_1 -рецепторы, поскольку в эксперименте лишь блокада AT_1 -рецепторов подавляла все эти эффекты, в то время как блокада AT_2 -рецепторов никак не влияла на баланс синтеза/распада коллагена в миокарде [45]. Исключительная роль AT_1 -рецепторов в процессах миокардиального фиброза подтверждается и данными другого исследования, где чрезмерная экспрессия AT_2 -рецепторов на поверхности свиных ФБ не оказала сколько-нибудь значимого влияния на пролиферацию этих клеток и выработку ими коллагена I типа [78].

Литература

1. Schmieder R, Messerli F. Hypertension and the heart. J Hum Hypertens 2000; 14: 597-604.
2. Opie L. Overload hypertrophy and its molecular biology. In: Opie L. Heart physiology: from cell to circulation. 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
3. Meerson F. The failing heart. In: Katz A., ed. Adaptation and deadaptation. New York: Raven Press 1983.
4. Kozakova M, de Simone G, Morizzo C, Palombo C. Coronary vasodilator capacity and hypertension-induced increase in left ventricular mass. Hypertension 2003; 41: 224-9.
5. Herron T, Korte F, McDonald K, et al. Loaded shortening and power output in cardiac myocytes are dependent on myosin heavy chain isoform expression. Am J Physiol 2001; 281: H-1217-22.

Ряд исследований был посвящен сравнению блокаторов РАС с другими классами антигипертензивных лекарственных средств по влиянию на фиброз миокарда. В одном из них прием пациентами с гипертонической ГЛЖ БАР спустя год сопровождался уменьшением фракции коллагена в интерстиции миокарда (по данным эндомиокардиальной биопсии), чего не было выявлено в группе АК. Важно отметить, что в обеих группах лечения было достигнуто сопоставимое снижение АД [61]. В сходном по дизайну исследовании оценивалось влияние ИАПФ лизиноприла и тиазидного Д гидрохлортиазида на фиброз миокарда у пациентов с АГ. Спустя 6 месяцев лечения лишь в группе приема ИАПФ удалось достичь регресса миокардиального фиброза, при этом по данным суточного мониторинга в обеих группах отсутствовало сколько-нибудь значимое снижение АД [79]. В обеих этих работах была подтверждена гипотеза, согласно которой баланс синтеза/распада коллагена в миокарде в большей степени зависит от активности РАС, нежели от гемодинамической нагрузки на ЛЖ.

Ранее отмечалось, что в условиях ГМ именно его избыточное накопление в интерстиции приводит к появлению выраженной диастолической дисфункции ЛЖ и повышению его давления наполнения — главной причины плохой переносимости ФН пациентами с АГ. Улучшение доплеровских ультразвуковых показателей диастолической функции ЛЖ, достигнутое на фоне приема блокаторов РАС, не было связано с уменьшением ГЛЖ [66,79]. Иными словами, для того, чтобы уменьшить жесткость миокарда и, соответственно, улучшить диастолическую функцию ЛЖ, необходимо добиться, в первую очередь, регресса его фиброза. Утолщение же миокарда, по степени которого обычно судят о выраженности гипертрофии, весьма условно отражает состояние баланса синтеза/распада коллагена в миокарде, и если в условиях эксперимента удается предотвратить развитие интерстициального фиброза, то, несмотря на имеющуюся ГМ, жесткость миокарда остается в пределах нормы.

Таким образом, патогенетическое лечение диастолической дисфункции должно предусматривать, прежде всего, воздействие на жесткость миокарда, где наибольшие перспективы имеют препараты, блокирующие активность РАС — ИАПФ и БАР, поскольку эффектору данной системы AT_II отводится ключевая роль в активизации миокардиального фиброза.

Ф.Т. Агеев, ... Гипертрофия левого желудочка: роль PAC...

6. Sack M, Rader T, Park S, et al. Fatty acid oxidation enzyme gene expression is downregulated in the failing heart. *Circulation* 1996; 94: 2837-42.
7. Savage D, Levy D, Danneberg A, et al. Association of echocardiographic left ventricular mass with body size, blood pressure and physical activity [the Framingham Study]. *Am J Cardiol* 1990; 65: 371-6.
8. Devereux R, Koren M, DeSimone G, et al. LV mass as a measure of preclinical hypertensive disease. *Am J Hypertens* 1992; 5: 175-81.
9. Glennon P, Sugden P, Poole-Wilson P. Cellular mechanisms of cardiac hypertrophy. *Br Heart J* 1995; 73: 496-9.
10. Ingber D. Mechanical signaling and the cellular response to extracellular matrix in angiogenesis and cardiovascular physiology. *Circ Res* 2002; 91: 877-87.
11. Crozatier B. Stretch-induced modifications of myocardial performance; from ventricular function to cellular and molecular mechanisms. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 25-37.
12. Esposito G, Rapacciuolo A, Naga Prasad S, et al. Genetic alterations that inhibit in vivo pressure-overload hypertrophy prevent cardiac dysfunction despite increased wall stress. *Circulation* 2002; 105: 85-92.
13. Zhuo J, Allen A, Yamada H, et al. Localization and properties of the angiotensin converting enzyme and angiotensin receptors in the heart. In: Lindpaintner K. (ed). *Cardiac renin-angiotensin system*. Futura 1994, 63-88.
14. Bardy N, Merval R, Benessiano J, et al. Pressure and angiotensin II synergistically induce aortic fibronectin expression in organ culture model of rabbit aorta. Evidence for a pressure-induced tissue renin-angiotensin system. *Circ Res* 1996; 79: 70-8.
15. Modesti P. Release of preformed Ang II from myocytes mediates angiotensinogen and ET-1 gene overexpression in vivo via AT1 receptor. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 1491-500.
16. Mascareno E, Dhar M, Siddiqui MA, et al. Signal transduction and activator of transcription (STAT) protein-dependent activation of angiotensin promoter: a cellular signal for hypertrophy in cardiac muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 5590-4.
17. Kijima K, Matsubara H, Murasawa S, et al. Mechanical stretch induces enhanced expression of angiotensin II receptor subtypes in neonatal rat cardiac myocytes. *Circ Res* 1996; 79: 887-97.
18. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 11-34.
19. Hein S. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart. Structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* 2003; 107: 984-91.
20. Cory C, Grange R, Houston M. Role of sarcoplasmic reticulum in loss of load sensitive relaxation in pressure overload cardiac hypertrophy. *Am J Physiol* 1994; 266: H68-78.
21. Katz A, Lorell B. Regulation of cardiac contraction and relaxation. *Circulation* 2000; 102: IV69-74.
22. Arai M, Matsui H, Periasamy M. Sarcoplasmic reticulum gene expression in cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res* 1994; 74: 555-64.
23. De la Bastie D, Levitsky D, Rappaport L, et al. Function of the sarcoplasmic reticulum and expression of its Ca^{2+} ATPase gene in pressure-overloaded cardiac hypertrophy in the rat. *Circ Res* 1990; 66: 554-64.
24. Penpargkul S, Repke D, Katz A., et al. Effect of physical training on calcium transport by rat cardiac sarcoplasmic reticulum. *Circ Res* 1977; 40: 134-8.
25. Palmer S, Kentish C. Roles of Ca^{2+} and crossbridge kinetics in determining the maximum rates of Ca^{2+} activation and relaxation in rat and guinea pig skinned trabeculae. *Circ Res* 1998; 83: 179-86.
26. Braunwald E, Bristow M. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000; 102: IV14-23.
27. Weber K, Brilla C, Janicki J. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 341-8.
28. Weber K, Sun Y, Campbell S. Structural remodeling of the heart by fibrous tissue: Role of circulating hormones and locally produced peptides. *Eur Heart J* 1995; 16: N12-8.
29. Weber K, Brilla C. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-65.
30. Villari B, Campbell S, Hess O, et al. Influence of collagen network on left ventricular systolic and diastolic function in aortic valve disease. *JACC* 1993; 22: 1477-84.
31. Spinale F. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res* 2002; 890: 520-30.
32. Feldman A, Li Y, McTiernan C. Matrix metalloproteinases in pathophysiology and treatment of heart failure. *Lancet* 2001; 357: 654-5.
33. Bloor C, Nimmo L, McKirnan M, et al. Increased gene expression of plasminogen activators and inhibitors in left ventricular hypertrophy. *Mol Cell Biochem* 1997; 176: 265-71.
34. Spinale F, Coker M, Thomas C, et al. Time-dependent changes in matrix metalloproteinase activity and expression during the progression of congestive heart failure: Relation to ventricular and myocyte function. *Circ Res* 1998; 82: 482-95.
35. Tyagi S, Kumar S, Banks J, Fortson W. Co-expression of tissue inhibitor and matrix metalloproteinase in myocardium. *J Moll Cell Cardiol* 1995; 27: 2177-89.
36. Weber K, Anversa P, Armstrong P, et al. Remodeling and repair of the cardiovascular system. *JACC* 1992; 20: 3-16.
37. Oldershaw P, Brooksby I, Davies M, et al. Correlations of fibrosis in endomyocardial biopsies from patients with aortic valve disease. *Br Heart J* 1980; 44: 609-11.
38. Cheitlin M, Rubinowitz M, McAllister H, et al. The distribution of fibrosis in the left ventricle in congenital aortic stenosis and coarctation of the aorta. *Circulation* 1980; 62: 823-30.
39. Chapman D, Weber K, Eghbali M. Regression of fibrillar collagen types I and III and basement membrane type IV collagen gene expression in hypertrophied rat myocardium. *Circ Res* 1990; 67: 787-94.
40. Weber K, Clarke W, Janicki J, et al. Physiologic versus pathologic hypertrophy and the pressure-overload myocardium. *J Cardiovasc Pharm* 1987; 10: S37-49.
41. Brilla C, Maisch B. Regulation of the structural remodeling of the myocardium: from hypertrophy to heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15: D45-52.
42. Lopes B, Gonzalez A, Varo N, et al. Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2001; 38: 1222-6.
43. Zannad F, Alla F, Dousset B, et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure. Insights from Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Circulation* 2000; 102: 2700-6.
44. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, et al. Transforming growth factor- β function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. *Circulation* 2002; 106: 130-5.
45. Kawano H, Do Y, Kawano Y, et al. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblast. *Circulation* 2000; 101: 1130-7.
46. Chua C, Hamdy R, Chua B. Angiotensin II induces TIMP-1 production in pat heart endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1311: 175-80.
47. Tan L, Jalil J, Pick R, et al. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991; 69: 1185-95.
48. Ratajska A, Campbell S, Sun Y, et al. Angiotensin II associated

Обзоры литературы

- cardiac myocyte necrosis: role of adrenal catecholamines. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 684-90.
49. Kahan T. The importance of left ventricular hypertrophy in human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 23-9.
 50. Ichkhan K, Molnar J, Somberg J. Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systematic hypertension. *Am J Cardiol* 1997; 79: 508-11.
 51. Verdecchia P, Shillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 48-54.
 52. Schussheim A, Diamond J, Phillips R. Left ventricular midwall function improves with antihypertensive therapy and regression of left ventricular hypertrophy in patients with asymptomatic hypertension. *Am J Cardiol* 2001; 87: 61-5.
 53. Kent R, McDermott P. Passive load and angiotensin II evoke differential responses of gene expression and protein synthesis in cardiac myocytes. *Cir Res* 1996; 78: 829-38.
 54. Ofili E, Cohen J, St Vrain J, et al. Effect of treatment of isolated systolic hypertension on left ventricular mass. *JAMA* 1998; 279: 778-80.
 55. Lin F. Targeted $\alpha 1A$ -adrenergic receptor overexpression induces enhanced cardiac contractility but not hypertrophy. *Cir Res* 2001; 89: 343-50.
 56. Klingbeil A, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41-6.
 57. Du X-J. Sympathoadrenergic mechanisms in functional regulation and development of cardiac hypertrophy and failure: findings from genetically engineered mice. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 443-53.
 58. Dahlof B. LIFE substudy: echo data show more LVH regression with losartan versus atenolol. <http://www.theheart.org>. 2002.
 59. Malmqvist K, Ohman K, Lind L, et al. Relationship between left ventricular mass and rennin-angiotensin system, catecholamines, insulin and leptin. *J Intern Med* 2002; 252: 430-9.
 60. Lopez B, Querejeta R, Varo N. Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 286-91.
 61. Querejeta R, Varo N, Lopez B, et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1729-35.
 62. Varo N, Iraburu M, Varela M, et al. Chronic AT (1) blockade stimulates extracellular collagen type I degradation and reverses myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35: 1197-202.
 63. Li H, Simon H, Bocan T, Peterson J. MMP/TIMP expression in spontaneously hypertensive heart failure rats: the effect of ACE- and MMP-I inhibition. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 298-306.
 64. Brilla C, Matsubara L, Weber K. Advanced hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats: lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis. *Hypertension* 1996; 28: 269-75.
 65. Diez J, Querejeta R, Lopes B, et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002; 105: 2512-7.
 66. Агеев Ф.Т., Сербул В.М., Овчинников А.Г. Влияние ингибитора АПФ эналаприла и антагониста рецепторов к А-II кандесартана, а также их комбинации на индекс массы миокарда ЛЖ у пациентов с гипертонической гипертрофией ЛЖ. *Ж серд недостат* 2007; 8: 60-8.
 67. Mento P, Wilkes B. Plasma angiotensins and blood pressure during converting enzyme inhibition. *Hypertension* 1987; 9: III42-8.
 68. Wollert K, Studer R, Doerfer K, et al. Differential effects of kinins on cardiomyocyte hypertrophy and interstitial collagen matrix in the surviving myocardium after myocardial infarction in the rat. *Circulation* 1997; 95: 1910-7.
 69. Linz W, Scholkens B. A specific BK2-bradykinin receptor antagonist Hoe 140 abolishes the antihypertrophic effect of ramipril. *Br J Pharmacol* 1991; 105: 771-2.
 70. Horiuchi M, Akishita M, Dzau V. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 1999; 33: 613-21.
 71. Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Cir Res* 1998; 83: 1182-91.
 72. Harada K, Sugaya T, Murakami K, et al. Angiotensin II type 1A receptor knockout mice display less left ventricular remodeling and improved survival after myocardial infarction. *Circulation* 1999; 100: 2093-9.
 73. Yang Z, Bove C, French B, et al. Angiotensin II type 2 receptor overexpression preserves left ventricular function after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 106-11.
 74. Ichiki T, Labosky P, Shiota C, et al. Effects on blood pressure and exploratory behavior of mice lacking angiotensin II type-2 receptor. *Nature* 1995; 377: 748-50.
 75. Masaki H, Kurihara T, Yamaki A, et al. Cardiac-specific overexpression of angiotensin II AT₂ receptor causes attenuated response to AT₁-receptor-mediated pressor and chronotropic effects. *J Clin Invest* 1998; 101: 527-35.
 76. Ohku bo N, Matsubara H, Nozawa Y, et al. Angiotensin type 2 receptors are reexpressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism. *Circulation* 1997; 96: 3954-62.
 77. Tsutsumi H, Matsubara H, Ohkubo N, et al. Angiotensin type 2 receptor is upregulated in human heart with interstitial fibrosis, and cardiac fibroblasts are the major cell type for its expression. *Circ Res* 1998; 83: 1035-46.
 78. Warnecke C, Kaup D, Marienfeld U, et al. Adenovirus-mediated overexpression and stimulation of the human angiotensin II type 2 receptor in porcine cardiac fibroblasts does not modulate proliferation, collagen I mRNA expression and ERK1/ERK2 activity, but inhibits protein tyrosine phosphatases. *J Mol Med* 2001; 79: 510-21.
 79. Brilla C, Funck R, Rupp H. Lisinopril mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 102: 1388-93.

Поступила 17/12-2007