

УДК 611.451:616.24-008.4:616-056.57

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

С.Ю. Алябьева, Ю.М. Падеров, Ю.В. Роговская, Ф.В. Алябьев, Ф.Ф. Тетенев, М.В. Балахонова

ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Томск
E-mail: alfedval@mail.ru

MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF ADRENAL GLANDS AT ARTERIAL HYPERTENSION

S.Yu. Alyabyeva, Yu.M. Paderov, Yu.V. Rogovskaya, F.V. Alyabyev, F.F. Tetenev, M.V. Balakhonova

Siberian state medical university, Tomsk

Статья представляет собой обзор литературы и результаты собственных исследований, посвященных проблеме взаимосвязи функциональной морфологии надпочечников и артериальной гипертонии. Приводятся данные о наличии специфических и неспецифических особенностей морфофункциональной реакции надпочечников при артериальной гипертонии.

Ключевые слова: надпочечники, артериальная гипертония.

Article represents the review of the literature and results of own studies devoted to a problem of interrelation of functional morphology of adrenal glands and arterial hypertension. Cited the data on presence of specific and nonspecific features of morphofunctional reactions of adrenal glands at arterial hypertension.

Key words: adrenal glands, arterial hypertension.

Совершенствование визуализирующих, биохимических, инвазивных, в том числе морфологических методов исследования вывело диагностику артериальной гипертензии (АГ) на новый уровень, позволяя вплотную подойти к механизмам ее реализации. Однако, несмотря на многочисленные исследования, посвященные пато- и морфогенезу АГ, роль эндокринной системы в развитии как самой гипертонии, так и изменений органов-мишней, в частности миокарда, остается недостаточно изученной. В связи с этим особый интерес представляет комплексное изучение взаимосвязи клинико-морфологических проявлений АГ и морфофункционального состояния надпочечников – основного звена симпатоадреналовой и адаптивной систем организма.

Общеизвестно, что активация симпатоадреналовой системы играет существенную роль в патогенезе АГ, обуславливая в частности увеличение сердечного выброса и частоты сердечных сокращений [17, 20], а такие показатели как вязкость крови и агрегация тромбоцитов находятся в прямой зависимости от адренергических влияний. Так уровень тромбоглобулина при АГ коррелирует с концентрацией адреналина в плазме. Установлена прямая взаимосвязь между активностью симпатической нервной системы, способствующей развитию нарушения вазодилатации, склонности к вазоконстрикции и уровнем эндотелина [16]. Отмечена взаимосвязь между активацией симпатоадреналовой системы и изменениями почек у больных АГ. Экспериментальным путем с норадреналином *in vitro* показано, что адренергические влияния играют существенную роль в развитии гипертрофии миокарда. Доказано, что избыток альдостерона увеличивает сердечнососудистую заболеваемость и смертность. Высвобождение альдостерона при тяжелой конгестивной сердечной недостаточности преимущественно связывают с участием эндотелина. Endothelin-1 обнаруживается в коре надпочечников, вместе со своими рецепторными подтипами A (ЭТА) и B (ЭТВ) и непосредственно стимулирует секрецию альдостерона через указанные подтипы рецепторов. Кроме того, пептид эндотелин ЭТ1, как ЭТА-агонист, может участвовать в регулировании гипертрофии коры надпочечников [18]. Действуя через “классические” минералокортикоидные рецепторы, альдостерон вызывает увеличение реабсорбции натрия и воды, гипокалиемию, увеличение сосудистого сопротивления и гипертонию. Кроме того, альдостерон способствует развитию гипертрофии и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а влияя на “неклассические” минералокортикоидные рецепторы, расположенные на миофиброластах, стимулирует развитие гипертрофии и фиброза миокарда с последующими изменениями в наполнении левого желудочка [17, 20]. Однако до сих пор не установлено от чего зависит степень гипертрофии миокарда, а так же почему у некоторых больных АГ гипертрофия миокарда не развивается.

Имеются убедительные данные о повышении у больных со стабильными формами АГ секреции глюкокортикоидов. Исследование надпочечников у лиц, страдавших эсенциальной АГ, в 80% случаев выявило гиперпластические изменения органа в форме солитарной аденомы, узловой гиперплазии или их сочетания. В отличие от пер-

вичного альдостеронизма при эсенциальной АГ содержание альдостерона в аденоме было намного ниже, но все же превышало нормальные значения, в то время как в окружающей коре концентрация альдостерона была повышена, либо, в случаях сочетания аденомы и узловой гиперплазии, приближалась к значениям при первичном альдостеронизме [6, 13, 15]. Обнаружена прямая зависимость от стадии АГ степени выраженности гиперпластических изменений коркового вещества надпочечников и обратная зависимость количества липидных включений в цитоплазме адреналоцитов клубочковой и пучковой зон [6]. Интересно, что при реноваскулярной форме артериальной гипертензии в случаях левосторонней локализации процесса гиперпродукция альдостерона и кортизола отчетливо выявлялась именно в левом надпочечнике [5].

Несмотря на доказанный факт воздействия половых стероидов на ряд функциональных и метаболических процессов – сократительную активность кардиомиоцитов, перекисное окисление липидов, состояние лизосомальных мембран, исследования, посвященные влиянию половых гормонов, продуцируемых в том числе сетчатой зоной надпочечников [9, 10], на развитие АГ практически отсутствуют. При этом течение таких ассоциированных с АГ заболеваний, как инфаркт миокарда, у мужчин и женщин не одинаково. В частности, у последних отмечено более тяжелое течение инфаркта миокарда с частой передней локализацией, развитием отека легких и кардиогенного шока. При сочетании ишемической болезни сердца и гипертонической болезни выявлено значительное увеличение веса надпочечников. В случаях одновременного наличия гипертонической болезни, ИБС и атеросклероза в коре и мозговом веществе надпочечников развиваются выраженные гипертрофические и гиперпластические изменения, а содержание липидов в цитоплазме адренокортикоцитов значительно превышает нормальные показатели [2, 3].

В ходе собственных исследований взаимосвязи морфофункциональных изменений коркового и мозгового вещества надпочечников с параметрами миокарда при АГ проведено сопоставление органометрических и гистологических характеристик миокарда и надпочечников 25 мужчин и женщин ($72,5 \pm 9,3$ лет), страдавших при жизни артериальной гипертензией. Установлено, что корреляционные связи параметров левых и правых надпочечников с морфологическими показателями миокарда, за исключением выраженной очаговой мононуклеарной инфильтрации пучковой зоны, с которой в контрлатеральных надпочечниках наблюдалась отрицательная корреляция абсолютной массы сердца ($R_{лев} = -0,86, p=0,0003; R_{прав} = -0,75, p=0,003$), были различными. Так, абсолютная масса сердца положительно коррелировала с площадью ядер адренокортикоцитов клубочковой зоны левых надпочечников ($R_{лев} = 0,61, p=0,03$). То же наблюдалось и в отношении относительной массы сердца ($R_{лев} = 0,64, p=0,02$), оцениваемой как отношение массы сердца к массе тела. Кроме того, относительная масса сердца положительно коррелировала с количеством плазмоцитов в синусоидах сетчатой зоны ($R_{лев} = 0,61, p=0,04$). Значительно большее число корреляций выявлено с парамет-

рами правых надпочечников. Абсолютная масса сердца отрицательно коррелировала с количеством лимфоцитов в синусоидах клубочковой ($R_{\text{пп}} = -0,63, p=0,02$) и пучковой зон ($R_{\text{пп}} = -0,64, p=0,02$), количеством моноцитов в синусоидах пучковой зоны ($R_{\text{пп}} = -0,57, p=0,04$) и выраженностю очаговой инфильтрации клубочковой зоны правых надпочечников ($R_{\text{пп}} = -0,58, p=0,04$). Относительная масса сердца отрицательно коррелировала с количеством лимфоцитов в синусоидах клубочковой зоны правых надпочечников ($R_{\text{пп}} = -0,64, p=0,02$), очаговой мононуклеарной инфильтрацией пучковой зоны ($R_{\text{пп}} = -0,73, p=0,005$) и положительно со степенью выраженности базофилии цитоплазмы адреналоцитов мозгового вещества правых надпочечников ($R_{\text{пп}} = 0,6, p=0,03$).

Если принять во внимание способность мононуклеаров концентрироваться в местах наибольшей концентрации гормонов, а также анаболические эффекты андрогенов, можно предположить, что гипертрофия миокарда сопровождается повышением функциональной активности сетчатой зоны левого надпочечника. Уменьшение, имеющей регуляторное значение, мононуклеарной инфильтрации в клубочковой зоне правых надпочечников, по-видимому, происходит компенсаторно, в ответ на повышение функциональной активности соответствующей зоны левых надпочечников. Учитывая, что глюкокортикоиды препятствуют развитию гипертрофии миокарда, снижение интенсивности очаговой инфильтрации в пучковой зоне обоих надпочечников, можно рассматривать как одно из начальных проявлений срыва механизмов адаптации. Увеличение выраженности базофилии цитоплазмы адреналоцитов мозгового вещества правых надпочечников свидетельствует о более активном синтезе катехоламинов, что вполне объяснимо, учитывая роль симпатoadреналовой системы в развитии гипертрофии сердечной мышцы. Неодинаковая ответная реакция контрлатеральных надпочечников рассматривается с позиции исходной морффункциональной асимметрии парных органов [1, 4, 12].

Другим перспективным направлением исследований является изучение вклада в реализацию АГ запограммированной клеточной гибели – апоптоза. В настоящее время интенсивно исследуются процессы апоптоза в патогенезе дилатационной и ишемической кардиомиопатий, аритмогенной дисплазии правого желудочка, отторжения транспланта при аортокоронарном шунтировании. Не исключено, что и происходящие на определенных этапах артериальной гипертензии минимальные повреждения, не приводящие к фатальному энергодефициту клетки, могут запускать программу апоптоза по аналогии с гибеллю клетки при действии ионизирующего облучения или вирус-индукционного повреждения как в случаях гепатита и СПИДа. Актуальность исследования проблемы вызвана и отсутствием абсолютного разделения процессов апоптоза и некробиоза, тем более что в реализации последних принимает участие ряд общих механизмов, таких как увеличение концентрации в цитоплазме ионизированного кальция и образование свободных активных кислородных радикалов [7]. В связи с этим в аспекте реализации АГ требует своего исследования и доказанный факт возможного индуцирования апоптоза в

безъядерных постклеточных структурах, происходящего вследствие метаболических изменений цитоплазмы. Кроме того, при возрастании силы и интенсивности воздействия, очевидно, вследствие того, что прогрессирующий энергодефицит не дает возможности реализовать энергетически более затратную программу апоптоза, апоптогенный стимул может вызвать некробиоз [7].

Не подлежит сомнению, что запуск программы апоптоза может быть реализован различными сигналами. В связи с этим существенный интерес в изучении реализации пато- и морфогенеза гипертонической болезни, развитии гипертрофии миокарда представляет аспект исследования изменения фенотипа клеток в результате изменения экспрессии различных провоспалительных генов в котором большое значение играет локальная “экспансия” и апоптоз полиморфонуклеарных лейкоцитов, модификация экспрессии генов компонентов системы ренин-ангиотензин и в-адренергических рецепторов, а также генов белков, участвующих в регуляции окислительного метаболизма. Высказывается предположение, что изменение сократительной функции кардиомиоцитов может быть связано как с непосредственным их повреждением, так и модуляцией ответа на различные эндогенные биологически активные вещества, в том числе воспалительные цитокины, аутокринные и паракринные факторы, гормоны. Адаптационный процесс в миокарде при этом детерминируется апоптозом и прооксидантной активностью лейкоцитов [11].

Существует гипотеза, согласно которой, основными процессами, характеризующимися преобладанием апоптоза, выступают именно реализация патогномоничных для АГ атрофии и регрессия гиперплазии, а также физиологическая инволюция и уравновешивание митозов в зрелых тканях и клеточных популяциях [8]. При этом в морфогенезе АГ и реализации срыва компенсаторных механизмов не исключена вероятность равнозначенного вклада, либо сочетанного действия апоптоза и некробиоза [19]. Несмотря на то, что для кардиомиоцитов как клеток, имеющих терминальную дифференцировку, апоптоз не является характерным, при гипертрофии миокарда часто происходит обусловленное апоптозом прогрессивное снижение сократительной способности левого желудочка [14]. Природа клеточной смерти в условиях ремоделирования гипертрофированного миокарда также имеет ряд специфических особенностей, в частности характеризующихся повышением количества лизосомальных структур в кардиомиоцитах желудочков [21]. Высокая лизосомальная и аутофагоцитарная активность, наблюдалась при этом в пораженных кардиомиоцитах, свидетельствует о наличии саморазрушающего процесса цитоплазматической дегенерации.

Признаки апоптоза кардиомиоцитов выявляются при типичных для АГ дисфункциях эндотелия и “чрезмерном” напряжении сосудистой стенки. В формировании процессов, связанных с дисфункцией эндотелия и развитием клеточного апоптоза вносят свой вклад физиологически активные пептиды (ангиотензин II, эндотелин-1, брадикинин, адреномедуллин и натрийуретические факторы). Индукторами апоптоза являются глюкокортикоиды и ангиотензин, а ингибиторами – эстрогены и

анддрогены [14].

Исследования последнего периода показывают, что апоптозная гибель кардиомиоцитов служит при АГ решающим фактором в переходе к компенсаторной гипертрофии и нарушению насосной функции сердца. Условия, запускающие при этом экспрессию химических механизмов апоптоза, включают комплекс сопряженных между собой процессов чрезмерного напряжения кардиомиоцитов, гипоксии, окислительного стресса, а также активацию нейрогуморальных факторов и цитокинов.

Дальнейшее детальное изучение механизмов развития и реализации АГ, изменений, приводящих к срыву процессов компенсации, нарушений происходящих при этом в органах-мишениях и адаптивной системе организма не только способствует появлению новых данных фундаментального характера, но и может найти применение в разработке принципиально новых методов коррекции данной патологии. Кроме того, выявление относительно специфических статистически значимых структурно-функциональных изменений, возникающих при АГ в органах-мишениях, позволяет использовать их в качестве одного из критериев в случаях определения ведущего танатогенетического фактора, значительно облегчив задачи постмортальной диагностики.

Литература

1. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я. Асимметрия нервной, эндокринной и иммунной систем. – Новосибирск : Наука, 1996. – 97 с.
2. Алисиевич В.И. Липиды коры надпочечников при скоропостижной смерти от ишемической болезни сердца и смерти от механической травмы // Судебно-медицинская экспертиза. – 1995. – Т. 38, № 4 – С. 3–8.
3. Алисиевич В.И. Функциональная морфология надпочечников при скоропостижной смерти от ишемической болезни сердца : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1974 – 20 с.
4. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека. – М. : Медицина, 1988. – 238 с.
5. Гогин Е.Е., Герасимов Г.М., Мартынюк А.Д. и др. Об асимметрии функций коры надпочечников при реноваскулярной гипертензии // Клиническая медицина. – 1980. – № 11. – С. 57–60.
6. Мыц Б.В., Головнёв В.А., Гизатулин З.Я. и др. Секреция кортикостероидов и патогистологические изменения в надпочечниках при гипертонической болезни // Советская медицина. – 1991. – № 1. – С. 5–8.
7. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. – СПб. : ЭЛБИ-СПб Спец. лит., 1999. – 618 с.
8. Новиков В.С. Программируемая клеточная гибель. – СПб. : Наука, 1996. – 276 с.
9. Обут Т.А., Овсякова М.В., Черкасова О.П. Лимитирующий стресс-реактивность эффект дегидроэпиандростерон-сульфата и его механизм // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2003. – Т. 135, № 3. – С. 269–271.
10. Обут Т.А., Овсякова М.В., Черкасова О.П. Соотношение содержания 11-дегидрокортикостерона и кортикостерона при однократно и многократно повторяющемся стрессорных воздействиях, влияние введения дегидроэпиандростерон-сульфата // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2004. – Т. 138, № 8. – С. 158–161.
11. Пасечник А.В., Фролов В.А., Гвоздь Н.Г. и др. Апоптоз нейтрофилов как параметр воспалительной реакции при патологии различного генеза // Вестник РУДН. серия Медицина. – 2004. – № 1 (25). – С. 103–105.
12. Перельмутер В.М. Функциональная асимметрия тимикоадреналовой системы : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Томск, 1996. – 36 с.
13. Соколова Р.И., Волков В.Н., Булкина О.С. и др. Гиперпластические изменения и содержание альдостерона в коре надпочечников при эссенциальной гипертонии и первичном альдостеронизме // Архив патологии. – 1999. – № 3. – С. 11–13.
14. Сторожаков Г.И., Утешев Д.Б. Роль апоптоза в развитии атеросклероза, ишемии миокарда и сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 131–134.
15. Устинова С.Е. Низкорениновая форма гипертонической болезни: клинические особенности, морфофункциональное состояние системы гипофиз – кора надпочечников – почки, вопросы лечения : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1990. – 25 с.
16. Cocks T.M., Angus J.A. Endothelium-dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin // Nature. – 1983. – Vol. 305. – P. 627–630.
17. Mangoni A.A., Sherwood R.A., Asonganyi B. et al. Short-term oral folic acid supplementation enhances endothelial function in patients with type 2 diabetes // Am. J. Hypertens. – 2005. – Vol. 18, No. 2 (pt 1). – P. 220–226.
18. Plante G.E. Arterial stiffness and kidney function // Kidney International. – 2005. – Vol. 67 (3), March. – P. 1192.
19. Skulachev V.P., Bakeeva L.E., Chernyak B.V. et al. Thread-grain transition of mitochondrial reticulum as a step of mitoptosis and apoptosis // Molecular and Cellular Biochemistry. – 2004. – Vol. 256–257 (1-2). – P. 41–58.
20. Squire LB., Reid J.L. Squire I.B. et al. Differing early blood pressure and renin-angiotensin system responses to the first dose of angiotensin-converting enzyme inhibitors in congestive heart failure // J. Cardiovasc. Pharmacology. – 1996. – Vol. 27. – P. 657–666.
21. Yamamoto S., Sawada K., Shimomura H., Kawamura K., James T.N. On the nature of cell death during remodeling of hypertrophied human myocardium // J. Mol. Cell Cardiol. – 2000. – Vol. 32. – P. 161–175.

Поступила 14.12.2010