

Сократительная функция миокарда при артериальной гипертонии

В.И. Капелько

Научно-исследовательский институт экспериментальной кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России. Москва, Россия

Myocardial contractile function in arterial hypertension

V.I. Kapelko

Experimental Cardiology Research Institute of the Russian Cardiology Research Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Гипертрофия миокарда является обязательной реакцией сердца в ответ на длительное повышение нагрузки. Этот постулат служит выражением более общей закономерности, согласно которой, каждому уровню функции органа соответствует определенное количество массы. Руководствуясь этим постулатом, Ф.З.Меерсон [1] ввел в физиологию понятие об интенсивности функционирования структур (ИФС) – интегральном критерии функциональной нагрузки на единицу массы. Изучение сократительной функции, метаболизма и структуры миокарда, проведенное Ф.З.Меерсоном и его сотрудниками на экспериментальной модели гиперфункции сердца при стенозе аорты, позволило выделить три основные стадии процесса – аварийную, устойчивой компенсации и декомпенсации [1]. Переход от первой стадии ко второй обеспечивается благодаря росту новых структур кардиомиоцитов – синтезу миофибрилл, митохондрий и саркоплазматического ретикула (СПР). Этот процесс обеспечивается функцией ядер кардиомиоцитов, определяющих количество и специфику синтезируемых белков, причем преимущественный рост структур, обеспечивающих развитие высокого давления, сочетается с недостаточным развитием структур, ответственных за процессы укорочения, расслабления и энергоснабжения миокарда [2].

Эти представления Ф.З.Меерсона общепризнаны и составляют основу дальнейшего развития представлений о механизме и значении гипертрофии миокарда при изучении других экспериментальных моделей – хроническом введении субгипертензивных доз норадреналина [3], наследственной гипертензии у крыс линии SHR [4,5], перевязке коронарной артерии [6] и др. Вместе с тем, каждый вид гипертрофии имеет присущие данной модели характерные черты. Гипертрофия миокарда при повышении артериального давления (АД) в отличие от гипертрофии при стенозе аорты развивается постепенно и характеризуется более пропорциональным ростом всех компонентов мышечной ткани.

Механизм развития гипертрофии

Удивительная способность ядра чутко реагировать на потребности клетки в новых структурах служила предметом многих исследований. Применительно к сердцу, очевидно, что повышенное напряжение миокарда является стимулом к развитию гипертрофии. Действие данного фактора в полной мере реализуется в опытах на изолированном сердце [7] или культуре кардиомиоцитов [8], и, следовательно, гипертрофия может развиваться без всякого участия нейроэндокринной регуляции организма. Гипертрофия миокарда может быть вызвана *in vivo* под влиянием катехоламинов, ангиотензина II, эндотелина, ростовых факторов, оксида азота, но полностью исключить действие механического фактора трудно. Поэтому вполне обоснован-

ной выглядит точка зрения [9,10], согласно которой, различные нейроэндокринные факторы являются скорее модуляторами процесса гипертрофии, чем ее инициаторами.

Способность ядра реагировать на механические или гуморальные стимулы активацией транскрипции генов формируется в процессе онтогенеза. Поэтому естественно ожидать, что при возникновении гиперфункции в ядрах кардиомиоцитов будут активироваться фетальные гены, которые ранее обеспечивали естественный рост миокардиальных структур. Действительно, реэкспрессия этих генов происходит уже через несколько часов после роста нагрузки [10-12] и обеспечивает рост соответствующих белков через несколько дней. Однако, еще раньше, в пределах 30 минут, экспрессируются гены ранней реакции [13,14] – hsp70, c-fos, c-myc, c-jun, erg-1. Эти гены не могут служить маркерами гипертрофии миокарда, так как экспрессируются также в клетках, способных к пролиферации.

Наиболее интересным аспектом механизма гипертрофии является способ активации генетического аппарата клеток. Ранее полагали, что импульс возникает в самом кардиомиоците, миофибриллы которого сокращаются с возросшей силой. Предполагалось, что информация о среднем уровне функции за единицу времени, поступающая из цитоплазмы в ядро, может играть роль обратной связи, регулирующей активность генетического аппарата [1]. В роли такого фактора рассматривали продукты ускоренного распада белков или фосфатный потенциал, снижающийся при усиленном расходе энергии. Исследования последнего десятилетия на культуре кардиомиоцитов позволили значительно расширить круг возможных кандидатов на роль активатора генетического аппарата. Способностью ускорять рост кардиомиоцитов в культуре обладают различные факторы – катехоламины, ангиотензин II, эндотелин-1, ростовые факторы, цитокины [3,9,10]. Кроме того, на том же объекте показано, что пассивное растяжение кардиомиоцитов в культуре также вызывает экспрессию генов и активацию синтеза белков [8].

Таким образом, в роли активаторов генетического аппарата могут выступать различные механические и химические стимулы. Их действие на ядро опосредуется внутриклеточными белками, в частности, цитоплазматическими и

мембранными протеинкиназами. Действие цитокинов и ростовых факторов на сарколемму опосредуется через гуанозин-трифосфатазу (ГТФ-азу) и митоген-активированную протеинкиназу (МАП-киназу) и приводит к накоплению факторов ядерной транскрипции (c-fos, c-myc, c-jun, erg-1) [10]. Действие катехоламинов, ангиотензина II, эндотелина-1 через протеинкиназы A и C приводит к накоплению ядерных субстратов и, в конечном итоге, к активации транскрипции. Механическое растяжение кардиомиоцитов сочетается с активацией чувствительных к растяжению ионных каналов и повышением уровня цитоплазматического Ca^{++} , способного активировать Ca^{++} -кальмодулин-зависимую фосфатазу, кальциневрин [11,15]. Применение различных ингибиторов кальциневрина позволило выяснить, что он участвует в реализации многих, хотя и не всех, гипертрофических стимулов [15].

Эти важные данные были получены на изолированных кардиомиоцитах, однако в реальных условиях они являются лишь частью сердечной мышцы и тесно связаны с внеклеточным матриксом и окружающими клетками. Поэтому внешние механические воздействия могут реализоваться не только через растяжение мембран, но и непосредственно, благодаря тесной связи коллагеновой сети и цитоскелета кардиомиоцитов. Связь осуществляется через белки и гликопротеины сарколеммы, в частности – интегрин, находящийся в комплексе с внеклеточным белком фибронектином и белком цитоскелета винкулином [16]. Это позволяет непосредственно передавать механические усилия со стороны внеклеточного матрикса к мембранам ядра кардиомиоцитов [17]. Помимо этого, механическое растяжение активирует в кардиомиоцитах Na^{+} - H^{+} -обменник и повышает образование ангиотензина II и эндотелина-1, запуская в фибробластах процесс гипертрофии таким же образом, как и в кардиомиоцитах [18]. В свою очередь, фибробласты выделяют фактор, стимулирующий повышение уровня матричной рибонуклеазы (мРНК) ангиотензиногена и синтез белка в кардиомиоцитах [19].

Таким образом, не существует единого сигнала для активации транскрипции в ядре. Гипертрофия миокарда может быть вызвана действием различных взаимосвязанных и частично дублирующих друг друга факторов. Следу-

ет подчеркнуть существование взаимного обмена информацией между кардиомиоцитами и другими клетками миокарда, осуществляемого чисто механическим путем и с помощью специализированных молекул. Это обеспечивает надежность процесса самовоспроизведения структур миокарда и длительную жизнь сердца как органа.

Структура гипертрофированного миокарда

Необходимость длительно преодолевать повышенное сопротивление обеспечивается развитием концентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), при этом утолщение стенки не сопровождается увеличением размера ЛЖ. Поскольку кардиомиоциты составляют по массе около 75% миокарда, именно их увеличение обеспечивает утолщение стенки. Для сохранения нормального соотношения между кардиомиоцитами и другими компонентами миокарда, сосудистой и коллагеновой сетями, эти компоненты должны также расти.

Кардиомиоциты. В начальном периоде повышенной нагрузки сократительная функция миокарда резко возрастает, и то же количество миофибрилл осуществляет увеличенную работу, возрастает ИФС. Это требует интенсификации процессов ионного транспорта и энергоснабжения. В соответствии с этим представлением, рост синтеза митохондрий и структур СПР опережает рост синтеза миофибрилл [1,20]. В дальнейшем, синтез миофибриллярных белков усиливается, и в стадии относительно устойчивой гиперфункции сердца соотношение площади, занимаемой миофибриллами, к площади митохондрий на срезах кардиомиоцитов нормализуется [1]. При этом диаметр и объем кардиомиоцита увеличиваются соответственно нагрузке, и ИФС единицы массы нормализуется. Миофибриллы при гипертрофии отличаются измененным соотношением между силой и скоростью сокращения [2], возникающим вследствие синтеза изофермента миозиновой аденозинтрифосфатазы (АТФазы) и способствующим сниженной активности. Это замедляет скорость актомиозинового взаимодействия, но удлиняет время контакта, и тем самым сопровождается развитием силы.

Помимо роста миофибрилл можно ожидать также повышение содержания вспомогательных белков, участвующих в синтезе мио-

фибрилл и составляющих цитоскелет кардиомиоцитов. Недавно было показано, что экспрессия телокина (KRP) — белка, участвующего в формировании новых миофибрилл, возрастает под влиянием изопроterenола в культуре кардиомиоцитов и *in vivo* [21]. Наряду с этим, на обоих объектах значительно повышается уровень тубулина, составляющего основу микрофиламентов — своеобразной сети, обеспечивающей внутриклеточную коммуникацию. Таким образом, в стадии устойчивой гиперфункции и стабильной гипертрофии сердца, кардиомиоциты сохраняют пропорциональное соотношение между сократительным аппаратом, цитоскелетом, системами ионного транспорта и энергоснабжения.

Внеклеточный матрикс. Основным компонентом внеклеточного матрикса служит коллагеновая сеть, предназначенная для соединения кардиомиоцитов между собой и создания прочной конструкции для трансформации силы сокращения кардиомиоцитов в развиваемое давление. Хотя по массе сеть составляет примерно 1-3% миокарда, ее состав во многом определяет механические свойства миокарда во время систолы и диастолы. Основная часть коллагеновых волокон образована коллагенами I и III типов. Тип I характеризуется наибольшей упругостью, близкой к стали, тип III более эластичен. Соотношение коллагенов III и I типов в нормальном миокарде составляет примерно 1:4 [22]. Преобладание коллагена III типа сочетается с повышением растяжимости, а коллагена I типа — с повышением упругости миокарда [23]. Фиброз миокарда сочетается с преимущественным накоплением коллагена I типа [23,24]. Состав и количество белков внеклеточного матрикса регулируются системой коллагеназ, принадлежащих к классу металлопротеиназ [25].

Гипертрофия миокарда, вызванная механической перегрузкой или действием катехоламинов, характеризуется развитием избыточного фиброза и повышенной упругости миокарда [9,22,23]. Это происходит на фоне снижения активности металлопротеиназ. У спонтанно гипертонических крыс линии SHR с увеличением длительности гипертрофии происходит относительный рост содержания коллагена по сравнению с ростом мышечной ткани, и повышение концентрации коллагена на 73% у 80-недельных крыс сочеталось с резко сниженной растяжимостью миокарда [26,27]. Рост концентрации коллагена

сочетается с увеличением площади коллагеновой сети с 3% до 17-25% [20].

Причина избыточного развития фиброза при гипертензии пока неясна. Представляется очевидным, что в его становлении активное участие принимают ангиотензин и альдостерон, при этом повышение тонуса гладкомышечных клеток сопровождается развитием периваскулярного фиброза. Для ограничения фиброза нужно предотвращать их избыточное образование или блокировать их рецепторы [23]. Важной особенностью фиброза является его слабая инволюция после устранения нагрузки, в результате повышенная упругость миокарда может сохраняться даже после исчезновения гипертрофии. Вероятно, это обусловлено более продолжительной жизнью белков коллагеновой сети (3-4 месяца) по сравнению с белками кардиомиоцитов [20]. Несомненно, что избыточное накопление внеклеточного матрикса при гипертрофии представляет важный фактор декомпенсации сердечной мышцы [27].

Сосудистая сеть. Утолщение кардиомиоцитов вследствие увеличения количества миофибрилл требует соответствующего повышения энергоснабжения в митохондриях. Критическое значение для их функции имеет достаточная оксигенация. Поскольку возможности капиллярной сети ориентированы на обеспечение текущей, нормальной работы миокарда, длительное повышение его функции неизбежно должно сопровождаться ростом кровотока. В начальной стадии гиперфункции относительная плотность капиллярной сети уменьшается, и диффузионный путь кислорода от стенки капилляра до центра утолщенного кардиомиоцита увеличивается [1,28]. Однако, по мере стабилизации гипертрофии, плотность капиллярной сети постепенно увеличивается. Морфометрическое измерение капиллярной сети, выполненное у крыс с сужением легочной артерии, показало, что через 28 недель масса правого желудочка увеличилась на 69%, толщина стенки на 78%, а плотность капиллярной сети на единицу площади возросла на 77%, т.е. близко соответствовала степени гипертрофии миокарда [29]. Значительное увеличение плотности капиллярной сети не может быть достигнуто только за счет удлинения существующих до начала гипертрофии капилляров. Скорее имеет место новообразование капилляров, встраивающихся параллельно к существующим. При этом фактор по-

вышенного перфузионного давления, действующий на коронарную сеть при гипертонии, не является ведущим, так как при сужении легочной артерии он отсутствует. Следовательно, их формирование происходит, вероятно, под влиянием тех же прогипертрофических стимулов, которые действуют на кардиомиоциты и матрикс. Видную роль играют тучные клетки, концентрация которых в миокарде при гипертрофии возрастает многократно [29]. Несмотря на новообразование капилляров, существует ряд наблюдений, свидетельствующих о снижении резистентности значительно гипертрофированного сердца к гипоксии или ишемии [1,28].

Метаболизм и функция

Главная цель развивающейся гипертрофии — устойчивое повышение силы сокращений желудочка, благодаря которой нормальный ударный объем изгоняется против повышенного сопротивления. Изолированное сердце гипертензивных крыс характеризуется более высокой работоспособностью при нагрузке притоком и нагрузке сопротивлением. Однако максимальная работа сердец крыс SHR при нагрузке притоком была выше на 39%, а при максимальном сопротивлении — на 68% по сравнению с сердцами крыс WKY [30]. Таким образом, преимущество гипертрофированного сердца проявляется более ярко в условиях повышенного сопротивления, чем при повышенном притоке. Максимальная величина ИФС миокарда была нормальной.

Структурные изменения миокарда при гипертрофии влияют на его функцию и метаболизм. В первую очередь следует назвать фиброз, повышающий упругость миокарда. Это способствует развитию силы при сокращении, но создает повышенное сопротивление для наполнения желудочка в диастоле. В результате повышается диастолическое давление, и для адекватного наполнения желудочка требуется повышенное давление в легочных венах и малом круге. Симптомом комплекс нарушенной диастолы в гипертрофированном сердце был установлен достаточно давно [31]. Относительное преобладание более жесткого коллагена I типа еще более уменьшает растяжимость гипертрофированной сердечной мышцы. Наблюдения на спонтанно гипертензивных крысах показали, что параллельно развитию фиброза происходит снижение показателя расслабления миокарда,

характеризуемого отношением максимальной скорости снижения давления в ЛЖ к среднему АД [32]. С введением в практику эхокардиографии эта закономерность была отчетливо документирована у больных с повышенным АД. Она выразилась в удлинении изоволюмического расслабления, а также в снижении скорости и удлинении периода быстрого наполнения, причем эти изменения коррелировали со степенью гипертрофии [33].

Замедленное расслабление миокарда может быть связано с увеличением времени контакта актомиозиновых мостиков вследствие сниженной активности миозиновой АТФазы [2] и с нарушением функции Ca^{++} -АТФазы СПР. В опытах на крысах через 8 недель после стеноза аорты, когда замедление снижения давления в ЛЖ стало отчетливым, ни начальная, ни максимальная скорости поглощения Ca^{++} структурами СПР не изменялись [34]. Однако с прогрессированием гипертрофии, через 20 недель после операции снижалась максимальная скорость поглощения Ca^{++} , что указывает на уменьшение количества молекул Ca^{++} -АТФазы и их сродство к Ca^{++} . Эти изменения еще более прогрессировали при переходе в стадию недостаточности, когда начинает развиваться дилатация ЛЖ.

Устойчиво повышенная сократительная функция сердца немыслима без адекватного энергетического обеспечения, и это достигается повышенной васкуляризацией миокарда. Поэтому основные показатели энергетического метаболизма сердца гипертензивных крыс не отличаются от контрольных величин [30]. В опытах на изолированных сердцах достоверно сниженными оказались лишь отношение аденозин-трифосфат/аденозин-дифосфат (АТФ/АДФ) и уровень общего креатина (на 10-13%). Аналогичные изменения — сниженный фосфатный потенциал и повышенное содержание неорганического фосфата (P_i) в миокарде крыс SHR по сравнению с WKY при разном уровне работы сердца — были найдены в опытах на изолированных сердцах с применением ^{31}P -фосфор ядерно-магнитно-резонансной (^{31}P -ЯМР) спектроскопии [35]. В сердцах больных обнаружена только тенденция к снижению соотношения креатинфосфат/аденозин-трифосфат (КрФ/АТФ) [36], в то время как при стенозе аорты это соотношение достоверно снижено. Эти результаты свидетельствуют о наличии изменений

энергетического обмена в миокарде при гипертонии, хотя главные показатели сохраняются на уровне, близком к нормальному.

В опытах на изолированных сердцах крыс линий SHR и WKY был установлен любопытный факт: корреляция показателей насосной функции с уровнем макроэргических фосфатов, характерная для контрольной группы крыс WKY, практически отсутствовала в группе SHR [30]. Поскольку высокий уровень сократительной функции немыслим без адекватного энергоснабжения, осуществляемого через фосфокреатиновый транспорт энергии, данный результат позволяет предполагать, что миофибриллы миокарда крыс линии SHR получают, по крайней мере, часть энергии из альтернативного источника. Известно, что в ситуациях высоких функциональных нагрузок кардиомиоциты гипертрофированных сердец в большей мере используют глюкозу [2]. Это позволяет ускорить доставку АТФ к миофибриллам, но лимитирует максимальную величину. При этом КрФ может использоваться в меньшей мере, что нарушает корреляцию между показателями энергетического метаболизма миокарда и его функций.

Приведенные выше данные свидетельствуют, что нормальная производительность гипертрофированного сердца достигается через структурную и метаболическую перестройки — ремоделирование. Характерными признаками ремоделирования миокарда при гипертонии являются фиброз, лимитированный коронарный резерв и сдвиг метаболизма в сторону преимущественной утилизации глюкозы. Избыточный фиброз затрудняет наполнение ЛЖ и заставляет миокард использовать инотропный резерв. В связи с этим в миокарде снижается концентрация норадреналина [1] и уменьшается реактивность к изопротеренолу [37]. Переход в стадию декомпенсации сопровождается дилатацией ЛЖ, а такое ремоделирование должно сочетаться с активацией металлопротеиназ, разрушающих коллагеновую сеть с последующим построением новой. Действительно, период перехода к недостаточности сердца у крыс линии SHR сопровождается экспрессией специфических генов внеклеточного матрикса и повышением уровня коллагена и фибронектина [27].

Очевидно также, что на клетки миокарда *in vivo* могут действовать различные факторы,

способные существенно ускорить процесс декомпенсации. К их числу можно отнести стрессорные ситуации, действие активных форм кислорода, различных цитокинов, а также ангиотензина II [38]. Возникающий под их избыточным влиянием апоптоз клеток с последующим заместительным фиброзом, несомненно, вносит вклад в процесс декомпенсации. Поскольку ни один из классов антигипертензивных средств не доказал свое преимущество перед остальными, будущее вероятно за теми соединениями, которые способны сочетать прямое антигипертензивное действие с влиянием на обмен миокардиальных клеток. Одним из таких соединений служит карведилол, неспецифический бета-адреноблокатор, обладаю-

щий способностью ингибировать альфа-1-адренорецепторы и антиоксидантным эффектом [39]. Хороший эффект получен у больных, длительное время принимавших убихинон [40], компонент электронно-транспортной цепи митохондрий, обладающий одновременно сильным антиоксидантным действием не только в миокарде, но и в плазме.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что основная плата за совершенное и устойчивое приспособление сократительной функции при гипертонии состоит в уменьшении метаболического и функционального резерва гипертрофированного сердца, поэтому степень гипертрофии в значительной мере определяет прогноз.

С литературой можно ознакомиться в редакции журнала

Поступила март-апрель 2003г.