

А.С. Свінцицький
М.І. Загородний

Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця
м. Київ

УДК: 616.12-008.331.1+
616.124.2-085-092

ГІПЕРТРОФІЯ МІОКАРДА: ПАТОГЕНЕЗ, ПРОЯВИ, ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Резюме

В оглядовій статті узагальнено дані літератури і результати власних досліджень, що стосуються патогенезу гіпертрофії міокарда при артеріальній гіпертензії. Сприяють розвитку гіпертрофії міокарда, підвищенню артеріального тиску, активізації функції симпатичної та ренін-ангіотензинової системи ендogenous та генетичні чинники. Гіпертрофія міокарда погіршує перебіг артеріальної гіпертензії, спричиняє виникненню ускладнень. Одним із напрямків прискорення регресу гіпертрофії міокарда є поєднане застосування антигіпертензивних препаратів із метаболічними медикаментами.

Ключові слова

Гіпертрофія міокарда, артеріальна гіпертензія, лікування.

Дослідження патогенетичних механізмів розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) перебуває в центрі уваги вчених різних країн уже протягом багатьох років. Епідеміологічні дослідження показали, що ГЛШ є найбільш частим чинником ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, своєрідним маркером підвищеної летальності при різних серцево-судинних захворюваннях. Розвиток ГЛШ супроводжується морфологічними, структурно-функціональними і біохімічними змінами в міокарді [8, 16, 44]. ГЛШ призводить до порушення функції серцевого м'яза (систоли і діастоли), обміну речовин, а також є грізним передвісником можливих ускладнень серцево-судинних захворювань [15]. Цей симптомокомплекс розвивається при таких захворюваннях, як артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), атеросклероз, серцева недостатність і вади серця. Гіпертрофія відіграє компенсаторну функцію шляхом зменшення тону-су стінок шлуночків і споживання кисню [1, 13, 15].

Результати великих епідеміологічних досліджень показали, що ГЛШ є незалежним чинником ризику виникнення АГ, ІХС, у тому числі інфаркту міокарда, інсульту, зловідомих анемії та гострої або хронічної серцевої недостатності, шлуночкових порушень ритму, раптової смерті та збільшує серцево-судинну летальність у 2,3 рази [24]. За даними Фремінгемського дослідження, ризик розвитку інсульту або інфаркту міокарда у хворих на ІХС та АГ із ГЛШ у 5 разів вищий, ніж у хворих без ГЛШ [4].

Фізіологічні механізми розвитку гіпертрофії міокарда та її види. У 1960-х роках F.Z. Meerson та співав. [51] виділили 3 стадії в процесі гіпертрофічної трансформації міокарда:

- початкової гіпертрофії, на якій навантаження на серце зумовлює збільшення серцевого викиду крові;

- компенсаторної гіпертрофії, на якій відношення між робочим навантаженням і масою перебуває в межах норми та підтримується певний об'єм викиду крові;

- вираженої серцевої недостатності з розширенням камер шлуночків і прогресуючим зниженням серцевого викиду, незважаючи на тривалу активацію гіпертрофічного процесу.

Пізня стадія процесу «ремоделювання» серця, що призводить до серцевої недостатності, пов'язана з функціональними розладами клітинного кальцієвого гомеостазу [25] та змінами іонних потоків [41], що призводить до дисфункції шлуночків та розвитку важких аритмій. Морфологічні зміни супроводжуються підвищеними показниками апоптозу клітин міокарда, фіброзом та розширенням камер шлуночків. На клітинному рівні гіпертрофія проявляється збільшенням розміру кардіоміоцитів, підвищенням синтезу білків і збільшенням кількості сакромерів [38].

Розрізняють 2 гіпертрофічні фенотипи ГЛШ [34, 58]:

А. Концентраційну гіпертрофію, викликану перевантаженням тиском, що характеризується паралельним збільшенням сакромерів і латеральним ростом окремих кардіоміоцитів.

Б. Ексцентричну гіпертрофію, викликану перевантаженням об'ємом, що характеризується серійним збільшенням кількості сакромерів і повздовжнім ростом клітин міокарда.

Через декілька годин після перевантаження тиском *in vivo* синтез ланцюга міозину зростає приблизно на третину, що зумовлено зростанням

швидкості трансляції [43]. На противагу цьому, при переважанні об'ємом основну роль у збільшенні маси лівого шлуночка відіграє зниження ступеня деградації важкого ланцюга міозину [50]. При концентричній ГЛШ збільшення маси ЛШ супроводжується зменшенням об'єму його камери, а при ексцентричній – відбувається збільшення як маси, так і порожнини ЛШ [52].

На молекулярному рівні обидві форми гіпертрофії зазвичай супроводжуються комплексом змін у генетичному апараті [69]. Ці зміни включають реекспресію в міокарді наступних генів: 1. Генів, що відповідають за швидку модифікацію структурного та регуляторного комплексів. 2. Генів, що змінюють енергетичний метаболізм. 3. Генів, які кодують компоненти гормональних шляхів (наприклад, натрійуретичний пептид передсердь, ангіотензинперетворювальний фермент). Також вибіркова експресія деяких інших генів призводить до зміни внутрішньоклітинного гомеостазу (пригнічення кальцієвої АТФази саркоплазматичного ретикулуму і зміни в роботі $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ насосу), зниження впливу на β_1 -адренергічні та M2-холінергічні рецептори та зміни у відношенні AT_2 - до AT_1 -субтипів ангіотензинових рецепторів [26].

Чинники, що сприяють розвитку гіпертрофії міокарда. Причиною розвитку гіпертрофії серця можуть стати як зовнішні, так і внутрішні чинники. У зв'язку з цим виділяють первинні та вторинні гіпертрофії. Внутрішні чинники являють собою порушення експресії або мутації в генах для білків скоротливого апарату кардіоміоцитів, серед яких найбільш вивченими є мутації в генах для важких ланцюгів β -міозину [12], α -тропоміозину [36, 45, 53], тропоніну I [29], серцевого тропоніну T [12], міозинзв'язувального білка C [46, 60], легких ланцюгів міозину та серцевого α -актину [73].

До найбільш значних зовнішніх чинників гіпертрофії міокарда можна віднести переважання тиском та об'ємом, розтягнення міоцитів і вплив нейрогуморальних агентів, таких як ангіотензин II [54], катехоламіни [66], трансформуючий чинник росту B [49] та інтерлейкін-1 [57]. Є також дані про те, що гіпертрофія міокарда може бути викликана патогенною бактерією *Porphyromonas gingivalis*, яка запускає сигнальний каскад кальцинейрину [65].

Але, незважаючи на різноманіття стимулів для розвитку гіпертрофії, кінцеві механізми підвищеної відповіді кардіоміоцитів реалізуються на клітинному рівні шляхом стимуляції внутрішньоклітинних сигнальних каскадів і зміни експресії генів [22]. За даними досліджень, основними внутрішньоклітинними механізмами, що беруть участь у розвитку гіпертрофії міокарда, є: кальцій/кальцинейриновий механізм, система « β -катенін/Т-клітинний чинник/чинник ретрансляції лімфоцитів» [77], а також механізми, що запускаються фосфоінозитид-3-кіназою [30].

Кальцинейрин і гіпертрофія міокарда. Гіпертрофія міокарда – головний чинник АГ, що часто призводить до серцевої недостатності та втрати здатності серця до скорочення, пов'язані з глибокими порушеннями в міжклітинній передачі кальцію. Дослідження останніх років були зосереджені на визначенні молекулярних шляхів, що регулюють гіпертрофію кардіоміоцитів, а також встановлення наявності зв'язку між порушенням передачі кальцію і прогресуючою серцевою недостатністю. Одним із потенційних центральних регуляторів гіпертрофії міокарда, який також відповідає за передачу кальцію, є фермент кальмодулінзалежна білкова фосфатаза – кальцинейрин, що складається з каталітичного (кальцинейрин А) та регуляторного (кальцинейрин Б) фрагментів. Каталітичний фрагмент, у свою чергу, має 3 ізоформи: α -, β - і γ -типи [79].

Різні зовнішні і внутрішні сигнали призводять до збільшення рівня кальцію в клітині, що, у свою чергу, викликає активацію кальцинейрину. У цитоплазмі кальцинейрин дефосфорилує нуклеарний чинник активованих Т-лімфоцитів (NFAT3). NFAT3 транслокується в ядро міоциту, взаємодіє з цинкзалежним транскрипційним чинником (GATA4) і активує експресію генів, що призводить до гіпертрофії міокарда [42].

Відомим є факт, що активація кальцинейрин-NFAT каскаду є достатньою для розвитку гіпертрофії та серцевої недостатності [75]. Хоча досі важко встановити, чи є обов'язковою участь кальцинейрину в цьому процесі. Протиріччя в цьому питанні виникають через суперечливі результати досліджень *in vivo*, у яких для лікування людей із різними формами гіпертрофії використовували інгібітори кальцинейрину циклоспорин А (csA) і FK506. Результати проведених досліджень свідчать про регресію гіпертрофії при застосуванні csA і FK506 [37].

Але в інших дослідженнях не встановлена регресія гіпертрофії міокарда *in vivo* як у людей, так і в тварин. Відомо, що в людей імуносупресорна терапія після трансплантації внутрішніх органів призводить до гіпертонії, індукованої ліками, та нефротоксичності, які супроводжуються вторинною гіпертрофією міокарда [72]. Лікування csA не пригнічує гіпертрофічний ріст, оскільки для пригнічення активності кальцинейрину в серці необхідно вводити набагато більші дози csA (або FK506), ніж для досягнення такого ж ефекту в Т-лімфоцитах [56]. В експериментах на тваринах ці очевидні протиріччя виникали через відмінності в експериментальній методології: вибір різних видів тварин і різне їх походження, різна тривалість фармакотерапії та дози застосовуваних препаратів. Хоча, як зазначено нижче, усі суперечності були вирішені шляхом застосування більш специфічних ендогенних інгібіторів синтезу кальцинейрину.

У нещодавніх дослідженнях вчені за допомогою генетичних методів вивчали вплив ендогенних інгібіторів кальцинейрину на гіпертрофію міокарда. Збільшення в кардіоцитах синтезу білка, що зв'язує кіназу А, (АКАР79 – A kinase-anchoring protein), та білків каїн/кабіну призводить до пригнічення активності каталітичного фрагменту кальцинейрину, і, як наслідок, до регресії гіпертрофії, індукованої ангіотензином II та фенілферином [70]. В експериментах *in vivo* встановлено, що збільшення синтезу каїн/кабіну призвело до зменшення гіпертрофії міокарда, індукованої перевантаженням тиском або застосуванням β_1 - і β_2 -адреноміметиків ізопротеренолу [76].

У тварин із домінуючо-негативною мутацією генів, що кодують кальцинейрин, не виникає гіпертрофії та фіброзу після звуження абдомінальної аорти [80]. Видалення генів, що кодують кальцинейрин А β , призводить до зменшення гіпертрофічної відповіді на вплив гормонів і підвищеного артеріального тиску [28].

На протипагу АКАР79 і каїн/кабіну, сімейство кальцинейринзалежних білків, що позначаються як DSCR1/MCIPs (modulatory calcineurin-interacting protein), синтезуються у великій кількості в напруженому м'язі і можуть функціонувати як ендогенні модулятори кальцинейрину в серці [71]. Збільшена експресія MCIP1 у серці призводить до гальмування прогресії дилатаційної кардіоміопатії в MCIP1/кальцинейрин трансгенних мишей [62]. Більш того, за таких умов спостерігалось пригнічення гіпертрофічного росту, індукованого ізопротеренолом, фізичним навантаженням або перев'язуванням грудної аорти [40].

Роль функції симпатичної нервової та ренін-ангіотензинової систем у розвитку гіпертрофії міокарда. Активність адренергічних рецепторів відіграє ключову роль у регуляції діяльності серця. Порушення в передачі сигналів на α - і β -адренорецептори в мишей призводить до гіпертрофії міокарда та розвитку серцевої недостатності [23]. Також відомо, що в щурів зі спонтанною гіпертензією розвивається гіпертрофія лівого шлуночка, яка супроводжується морфологічною перебудовою міокарда з гіпертрофією міоцитів, мітохондрій і периваскулярним фіброзом артерій [20]. Можна констатувати, що підвищення функції симпатичної нервової системи є одним із суттєвих патогенетичних механізмів, які сприяють підвищенню АТ, збільшенню серцевого викиду та загального периферичного опору судин [2, 5, 11, 19]. Тому патогенетично обґрунтованим є застосування бета-адреноблокаторів у терапії АГ.

Ангіотензин II та норадреналін (НА) беруть участь у нейрогуморальній відповіді на перенавантаження об'ємом і розвиток ГЛШ. Wendel S.A. і співав. досліджували роль активації ренін-ангіотензинової та симпатичної нервової систем у

щурів після 3-60-денного перенавантаження тиском, індукованим контракцією черевної аорти. На початковій стадії перевантаження об'ємом спостерігалась короткочасна активація ренін-ангіотензинової системи, яка співпадала з виникненням ГЛШ (3-й день). На 10-й день, спостерігалось значне підвищення щільності АТ₁-рецепторів у лівому шлуночку, підвищилась також концентрація норадреналіну у плазмі крові та вміст адреналіну в серці. На 10-й день перевантаження об'ємом в ізольованому перфузованому серці спостерігалось зниження інотропної відповіді на ізопротеренол. За 60 днів знизилась афінність до досліджуваних препаратів β_2 -адренорецепторів у лівому шлуночку. Незважаючи на ці порушення, не спостерігалось ніяких інших збоїв у функціонуванні лівого шлуночка, у щільності β -адренергічних рецепторів або відносного розповсюдження β_1 - і β_2 -рецепторів у лівому шлуночку при перевантаженні об'ємом більше 60 днів. Таким чином, активація ренін-ангіотензинової системи є початковою відповіддю на перевантаження об'ємом і може сприяти розвитку гіпертрофії міокарда та активації симпатичної регуляції в компенсованому серці.

Антигіпертензивні препарати різного механізму дії знижують АТ і зменшують гіпертрофію лівого шлуночка [14, 17, 18]. На сьогоднішній день більшість препаратів для лікування гіпертрофії міокарда направлені на блокування β_1 - і β_2 -рецепторів або інгібування ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Терапія (протягом 24 тижнів) хворих на АГ спіраприлом нормалізує добовий артеріальний тиск і сприяє зменшенню гіпертрофії міокарда та ремоделюванню лівого шлуночка, а також покращує діастолічну функцію [3].

Участь ендогенних убаїн-подібних ендогенних речовин у гіпертрофії міокарда. У дослідженнях Liu J. та співав. встановлено, що інгібітор Na⁺/K⁺-АТФази – убаїн ініціює гіпертрофічний ріст у культурі кардіоміоцитів [47]. Однак, значення убаїн-подібних ендогенних речовин (УПЕР) у гіпертрофічному процесі *in vivo* залишаються малодослідженими. Skouman R. і співавт. вивчали вплив УПЕР на гіпертрофію лівого шлуночка щурів, індуковану ін'єкціями НА та ангіотензину II (Ang II) [67]. У цих дослідженнях автори встановили, що адреналектомія пригнічує вплив НА та Ang II на експресію генів, які відповідають за синтез натрійуретичного пептиду передсердь. За цих умов не спостерігалась гіпертрофія лівого шлуночка. Крім того, ученими встановлено, що НА викликає тимчасове підвищення рівня циркулюючих УПЕР, а після видалення наднирників має місце зниження рівнів базальних і циркулюючих у плазмі УПЕР. Крім того, екзогенний убаїн може посилювати вплив фенілефрину на експресію генів, що відповідають за синтез натрійуретичного пептиду передсердь у культурі неонатальних кардіоміоци-

тів. Таким чином, ці дослідники припускають, що УПЕР як вторинний чинник може бути необхідним для індукції експресії генів, що відповідають за синтез натрійуретичного пептиду передсердь при розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

Участь G-білків у розвитку гіпертрофії міокарда. G-білки відіграють важливу роль в організації сакромерів і цитоскелету клітини, а також у типових ознаках гіпертрофічного фенотипу [78]. G-білки регулюють такі процеси, як ріст клітин, їх поділ та життєздатність, мембранний транспорт та клітинну рухливість [32]. Останнім часом учені досліджують роль малих ГТФаз у розвитку гіпертрофії. Встановлено, що ГТФаза Ras викликає значне збільшення маси міокарда в трансгенних мишей шляхом активації експресії генів гіпертрофії [21].

Результати досліджень свідчать, що родина ГТФаз Rho бере безпосередню участь у гіпертрофії міокарда [27]. Родина Rho складається з Rho A, Rac і Cdc42 субродин, що регулюють організацію цитоскелету в кардіоміоцитах [59]. Rho A активує декілька протеїнкіназ, а саме Rho A-асоційовані кінази (ROCK) [61] і потенціює транскрипційну активність GATA4 [31], що призводить до гіпертрофії кардіоміоцитів у неонатальних щурів. Інгібітори ROCK запобігають гіпертрофії кардіоміоцитів *in vitro* [63]. Але інші дослідження свідчать, що збільшеної експресії Rho A в серці трансгенних мишей не достатньо для розвитку шлуночкової гіпертрофії та, що більш імовірно, призводить до порушень провідності серця з брадикардією з розвитком дилатційного фенотипу та серцевої недостатності [64].

Тривала активація RAC у кардіоміоцитах *in vitro* [35] та *in vivo* [68] викликає гіпертрофію, пов'язану з порушеннями у вогнищевій адгезії. Для передачі сигналу малими ГТФазами необхідним є ковалентне приєднання ізопреноїдних посередників (ізопренілізація). Сполуки, що утворилися в результаті ізопренілізації, діють на мембрани клітин. Препарати класу статинів, що знижують рівень холестерину (інгібітори гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази), блокують утворення ізопреноїдних посередників і, відповідно, інгібують функції малих ГТФаз. Таким чином, застосування статинів *in vitro* попереджає розвиток як гіпертрофії, індукованої ангіотензином II [55], так і гіпертрофії, індукованої фенілефрином. Сімвастатин викликає значний регрес гіпертрофії в щурів із перевантаженням тиском, зумовленим перев'язуванням черевної аорти [48].

При лікуванні церівастатином щурів зі збільшеною експресією реніну та ангіотензиногену спостерігається регрес гіпертрофічних і кардіоміопатичних ознак у фенотипі [33]. Флувастатин підвищує виживаність у муриновій моделі інфаркту міокарда [39]. Цей ефект пов'язаний із послабленням розтягнення лівого шлуночка та нижчим кінцевим

діастолічним тиском, що сприятливо впливає на постінфарктне ремоделювання шлуночків.

Таким чином, до основних чинників, що сприяють розвитку гіпертрофії міокарда, належать: кальцинейрин, активність симпатичної та ренін-ангіотензинової системи, ендогенні убаїн-подібні структури, малі G-білки, генетичний стан організму та інші. Чинники, що впливають на механізми розвитку гіпертрофії міокарда, тісно взаємопов'язані.

Проведені в нашій лабораторії дослідження встановили, що при спонтанній артеріальній гіпертензії в щурів (САГ) гістологічними та гістохімічними дослідженнями міокарда виявлена наявність гіпертрофії серцевого м'яза, розширення судин і потовщення стінок коронарних артерій, порушення енергетичного обміну, що свідчить про розвиток тканинної гіпоксії. У кардіоміоцитах щурів із цією патологією є ознаки пошкоджень ультраструктури ядер, скоротливого та енергетичного апаратів. У мітохондріях відбуваються як компенсаторно-адаптаційні, так і дистрофічно-деструктивні процеси. Має місце порушення ультраструктури гемомікроциркуляторного русла з розвитком гіпоксії та трофіки міокарда. Лізиноприл, карведилол, кверцетин і тіотриазолін сприяють частковій нормалізації ультраструктури міокарда. Поєднане застосування лізиноприлу з кверцетином або тіотриазоліном, а також карведилолу з кверцетином або тіотриазоліном має більш виражену лікувальну дію на ультраструктуру міокарда в щурів зі САГ. Карведилол із тіотриазоліном має більш виражений нормалізуючий вплив на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією [6, 7, 9, 10].

Як свідчать результати клінічних досліджень, у хворих на АГ підвищення кров'яного тиску супроводжується порушенням гемодинаміки та діяльності серця: добового систолічного та діастолічного тиску, гіпертрофією лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки, збільшенням маси лівого шлуночка, зміною часу ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка та часу уповільненого раннього діастолічного потоку, а також ендотеліязалежної і ендотелійнезалежної вазодилатації судин. Лізиноприл і карведилол знижують артеріальний тиск і чинять певний позитивний вплив на зазначені показники.

Подальші ґрунтовні дослідження з вивчення ефективності метаболічних препаратів у комплексному лікуванні артеріальної гіпертензії сприятимуть оптимізації фармакотерапії цього захворювання, зменшенню побічних ефектів, покращанню якості життя хворих.

Література

- Амосова К.М., Скоробагатько А.Г. *Можливості метаболічної корекції застійної серцевої недостатності при дилатаційній кардіоміопатії* // Ліки України. – 1999. – №10-11. – С. 54-56.
- Базиль Я.Н. *Роль вазодилатирующих β-адреноблокаторов в контроле артериальной гипертензии и снижении риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений* // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – №10(3). – С. 97-102.
- Беловол А.Н., Князкова И.И., Цыганков А.И. *Сравнительная оценка влияния длительной терапии спираприлом и атенололом на суточный профиль артериального давления и морфофункциональное состояние левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией* // Серце і судини. – 2003. – Т. 21, №1. – С. 70-78.
- Васюк Ю.А. *Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН* // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 107-110.
- Гогин Е.Е. *Диагностика и выбор лечения больных артериальной гипертензией* // Клиническая медицина. – 2010. – №4. – С. 10-17.
- Загородний М.І., Стеченко Л.О., Куфтирева Т.П., Свінціцький А.С. *Вплив ліпрілу на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією* // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2008. – № 5-6. – С. 82-87.
- Загородний М.І., Куфтирева Т.П., Стеченко Л.О., Свінціцький А.С. *Вплив карведилолу на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією* // Український кардіологічний журнал. – 2008 – № 6. – С. 79-83.
- Загородний М.І., Стеченко Л.О., Куфтирева Т.П., Свінціцький А.С. *Зміни ультраструктури міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією під впливом тіотриазоліну* // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. – № 1. – 2009. – С. 25-28.
- Загородний М.І., Стеченко Л.О., Куфтирева Т.П., Свінціцький А.С. *Вплив кверцетину на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією* // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. – № 4. – 2009. – С. 34-38.
- Загородний М.І. *Вплив карведилолу та тіотриазоліну на показники системної гемодинаміки у хворих з артеріальною гіпертензією* // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2010. – №3-4. – С. 34-37.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. *Достижения и проблемы современных исследований антигипертензивных препаратов* // Кардиология. – 2011. – 1. – С. 91-99.
- Костарева А. А., Гудкова А. Я., Семернин Е. Н. *Молекулярно-генетические аспекты и особенности клинического течения некоторых форм гипертрофической кардиомиопатии* // Вестник аритмологии. – 2003. – №32. – С. 57-61.
- Нетяженко В.З., Мальчевська Т.Й., Минашин Г.І., Залевська Т.Д., Машкевич О.Г. *Вибір метаболічної терапії в лікуванні хворих з ішемічною хворобою серця* // Артеріальна гіпертензія. 2010. – 3(11). – С. 38-42.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н. и др. *Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть 111. Возможность обратного развития гипертрофии левого желудочка с помощью антигипертензивных препаратов* // Кардиология. – 2002. – № 3. – С. 20-24.
- Рязанов А.С., Аранелая А.А., Юренов А.П. *Гипертоническое сердце, состояние проблемы* // Клин. медицина. – 2003. – № 6. – С. 15-18.
- Радченко Г.Л., Сіренко Ю.М. *Гіпертрофія лівого шлуночка, її регрес та прогноз у пацієнтів, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні (Результати ретроспективного 5-річного дослідження)* // http://www.rql.com.ua/cardio_i/2007/1/radchenko.htm. – 2007. – С. 1-8.
- Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. *Артериальная гипертензия: Практическое руководство* / Под ред. В.Н. Коваленка. – К.: Морион, 2001. – 528 с.
- Сіренко Ю.Н., Раковец О.Л., Дзяк Г.В., Багрий А.Э. *Антигипертензивная эффективность метопролола ретарда у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования „PrologER”)* // Укр. кардіол. журн. – 2005. – №2. – С. 35-41.
- Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Марцовенко І.М. *від імені учасників дослідження Досвід лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією за допомогою вітчизняних ліків* // Укр. кардіол. журн. – 2010. – №1. – С. 27-37.
- Чекман І. С., Корнейкова Я. М., Довгань Р. С. *Спонтанна артеріальна гіпертензія у щурів: патогенетичні механізми розвитку* // Ліки. – 2007. – № 1-2. – С. 10-15.
- Ahuja P, Perriard E, Pedrazzini Th. et al. *Re-expression of proteins involved in cytokinesis during cardiac hypertrophy* // Experimental Cell Research. – 2007. – Vol. 313. – P. 1270-1283.
- Akazawa H, Komuro I. *Roles of cardiac transcription factors in cardiac hypertrophy* // Circ. Res. – 2003. – Vol. 92. – P. 1079-1088.
- Barki-Harrington L, Perrino C, Rockman H. A. *Network integration of the adrenergic system in cardiac hypertrophy* // Cardiovascular research. – 2004. – Vol. 63. – P. 391-402.
- Berkin K.E., Ball S.G. *Essential hypertension: the heart and hypertension* // Hypertension. – 2001. – Vol. 86. – P. 467-475.
- Bers D.M. *Cardiac excitation-contraction coupling* // Nature. – 2002. – Vol. 415. – P. 198-205.
- Beverly H. L., Blase A. C. *Left Ventricular Hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis* // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 470-479.
- Brown J. H., Del Re D. P., Sussman M. A. *The Rac and hall of fame: a decade of hypertrophic signaling hits* // Circ. Res. – 2006. – Vol. 98. – P. 730-742.
- Bueno O.F., Wilkins B.J., Tumitz K.M. et al. *Impaired cardiac hypertrophic response in calcineurin Abeta-deficient mice* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99. – P. 4586-4591.
- Burton D., Abdularazzak H., Knott A. *Two mutations in troponin I that cause hypertrophy cardiomyopathy have contrasting effect on cardiac muscle contractility* // Biochemical J. – 2002. – Vol. 362. – P. 443-451.
- Cantley L.C. *The phosphoinositide 3-kinase pathway* // Science. – 2002. – Vol. 296. – P. 1655-1657.
- Charron F., Tsimiklis G., Areand M. et al. *Tissue-specific GATA factors are transcriptional effectors of the small GTPase RhoA* // Genes. Dev. – 2001. – Vol. 15. – P. 2702-2719.
- Clerk A., Sugden P.H. *Small guanine nucleotide-binding proteins and myocardial hypertrophy* // Circ. Res. – 2000. – Vol. 86. – P. 1019-1023.
- Dechend R., Fiebeler A., Park J.K. et al. *Amelioration in angiotensin II-induced cardiac injury by a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor* // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 576-581.
- Dorn G.W., Robbins J., Sugden P.H. *Phenotyping hypertrophy: eschew obfuscation* // Circ. Res. – 2003. – Vol. 92. – P. 1171-1175.
- Eble D.M., Strait J.B., Govindarajan G. et al. *Endothelin-induced cardiac myocyte hypertrophy: role of focal adhesion kinase* // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2000. – Vol. 278. – P. 1695-1707.
- Fatkin D., Graham R. *Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies* // Physiology Review. – 2002. – Vol. 82. – P. 945-980.
- Frey N., Olson E.N. *Cardiac hypertrophy: the good and the ugly* // Annu. Rev. Physiol. – 2003. – Vol. 65. – P. 45-79.
- Haunstetter A., Izumo S. *Toward antiapoptosis as a new treatment modality* // Circ. Res. – 2000. – Vol. 86. – P. 371-376.
- Hayashidani S., Tsutsui H., Shiomi T. et al. *Fluvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction* // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 868-873.
- Hill J.A. *Electrical remodeling in cardiac hypertrophy* // Trends. Cardiovasc. Med. – 2003. – Vol. 13. – P. 316-322.
- Hill J.A., Rothermel B.A., Yoo K-D. et al. *Targeted inhibition of calcineurin in pressure-overload hypertrophy: preservation of systolic function* // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 10251-10255.
- Hogan P. G., Chen L., Nardone J. et al. *Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT* // Genes Dev. – 2003. – Vol. 17. – P. 2205-2232.
- Imamura T., McDermott P.J., Kent R.L. et al. *Acute changes in myosin heavy chain synthesis rate in pressure versus volume overload* // Circ. Res. – 1994. – Vol. 75. – P. 418-425.
- Kannel W.B. *Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension* // Eur. Heart. J. – 1996. – Vol. 13. – Suppl. D. – P. 82-88.
- Karibe A., Tobacman L., Strand J. *Hypertrophic cardiomyopathy caused by a novel a-tropomyosin mutation (V95A) is associated with mild cardiac phenotype, abnormal calcium binding to troponin, abnormal myosin cycling, and poor prognosis* // Circulation. – 2002. – Vol. 103. – P. 65-71.
- Konno T., Shimizu M., Hidekazu I. *A novel missense mutation in the myosin-binding protein C gene is responsible for hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular dysfunction and dilation in elderly patients* // J. American College of Cardiology. – 2003. – Vol. 41. – P. 781-786.

47. Liu J., Tian J., Haas M. et al. Ouabain interaction with cardiac initiates signal cascades independent of changes in intracellular and concentrations // *Journal of Biological Chemistry*. – 2000. – Vol. 275. – P. 27838-27844.
48. Luo J.D., Zhang W.W., Zhang G.P. et al. Simvastatin inhibits cardiac hypertrophy and angiotensin-converting enzyme activity in rats with aortic stenosis // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1999. – Vol. 26. – P. 903-908.
49. MacLellan W.R., Brand T., Schneider M.D. Transforming growth factor- β in cardiac ontogeny and adaptation // *Circulation Research*. – 1993. – Vol. 73. – P. 783-91.
50. Mastuo T., Carabello B.A., Nagatomo Y. et al. Mechanisms of cardiac hypertrophy in canine volume overload // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – P. H65-H74.
51. Meerson F.Z. On the mechanism of compensatory hyperfunction and insufficiency of the heart // *Cor. Vasa*. – 1961. – Vol. 3. – P. 161-177.
52. Messerli F.H. Left ventricular hypertrophy, arterial hypertension and sudden death // *J. Hypertens.* – 1990. – Vol. 8. – Suppl. 7. – P. 181-186.
53. Michele D., Gomez C., Hong K. Cardiac dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy mutant tropomyosin mice is transgene-dependent, hypertrophy-independent, and improved by β -blockade // *Circulation research*. – 2002. – Vol. 91. – P. 255-262.
54. Molkentin J.D., Olson E.N. GATA4: a novel transcriptional regulator of cardiac hypertrophy? // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 3833-3835.
55. Oi S., Haneda T., Osaki J. et al. Lovastatin prevents angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in cultured neonatal rat heart cells // *Eur. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 376. – P. 139-148.
56. Olson E.N., Williams R.S. Calcineurin signaling and muscle remodeling // *Cell*. – 2000. – Vol. 101. – P. 689-692.
57. Palmer J.N., Hartogensis W.E., Patten M. et al. Interleukin-1 β induces cardiac myocyte growth but inhibits cardiac fibroblast proliferation in culture // *J. Clinical Investigation*. – 1995. – Vol. 95. – P. 2555-2564.
58. Perlini S., Muiesan M.L., Cuspidi C. et al. Midwall Mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 678-683.
59. Ren J., Fang C. X. Small guanine nucleotide-binding protein Rho and myocardial function // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2005. – Vol. 26. – P. 279-285.
60. Richard P., Charron P., Carrier L. Hypertrophic cardiomyopathy. Distribution of disease genes, spectrum of mutations and implications for a molecular diagnosis strategy // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2227-2232.
61. Riento K., Ridley A. J. ROCKs: multifunctional kinesin in cell behavior // *Mol. Cell Biol.* – 2003. – Vol. 4. – P. 446-456.
62. Rothermel B.A., Vega R.B., Yang J. et al. A protein encoded within the Down syndrome critical region is enriched in striated muscles and inhibits calcineurin signaling // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 8719-8725.
63. Sah V.P., Hoshijirima M., Chein K.R. et al. Rho is required for G α (q) and α (1)-adrenergic receptor signaling in cardiomyocytes: dissociation of Ras and Rho pathways // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 31185-31190.
64. Sah V.P., Minamisawa S., Tam S.P. et al. Cardiac-specific over expression of RhoA results in sinus and atrioventricular nodal dysfunction and contractile failure // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 103. – P. 1627-1634.
65. Shin-Da Lee, Wei-Wen Kuo, Ding-Yu Lin. Role of calcineurin in *Porphyromonas gingivalis*-induced myocardial cell hypertrophy and apoptosis // *Journal of biomedical science*. – 2005. – Vol. 13. – P. 251-260.
66. Simpson P. Stimulation of hypertrophy of cultured neonatal rat heart cells through α 1- adrenergic receptor and induction of beating through an α 1- and β 1-adrenergic receptor interaction. Evidence for independent regulation of growth and beating // *Circulation Research*. – 1985. – Vol. 56. – P. 884-889.
67. Skoumal R., Szokodi I., Aro J. et al. Involvement of endogenous ouabain-like compound in the cardiac hypertrophic process in vivo // *Life Sciences*. – 2007. – Vol. 80. – P. 1303-1310.
68. Sussman M.A., Welch S., Walker A. et al. Altered focal adhesion regulation correlates with cardiomyopathy in mice expressing constitutively active rac1 // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105. – P. 875-886.
69. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling // *Physiol. Rev.* – 1999. – Vol. 79. – P. 216-261.
70. Taigen T., De Windt L.J., Lim H.W. et al. Targeted inhibition of calcineurin prevents agonist-induced cardiomyocyte hypertrophy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2000. – Vol. 97. – P. 1196-1201.
71. Vega R.B., Rothermel B. A., Weinheimer C. J. et al. Dual roles of modulatory calcineurin-interacting protein 1 in cardiac hypertrophy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2003. – Vol. 100. – P. 669-674.
72. Ventura H.O., Malik F.S., Mehra M.R. et al. Mechanisms of hypertension in cardiac transplantation and the role of cyclosporine // *Curr. Opin. Cardiol.* – 1997. – Vol. 12. – P. 375-381.
73. Vikstrom K.L., Leinwand L.A. Contractil protein mutations and heart disease // *Current opinion of the cell biology*. – 1996. – Vol. 8. – P. 97-99.
74. Wendel S.A., Cross A., Speth R. et al. Renin-angiotensin system and sympathetic nervous system in cardiac pressure-overload hypertrophy // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. 2797-2806.
75. Wilkins B. J., Dai Y. S., Bueno O. F. et al. Calcineurin/NFAT coupling participates in pathological, but not physiological, cardiac hypertrophy // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94. – P. 110-118.
76. Windt L.J., Lim H.W., Bueno O.F. et al. Targeted inhibition of calcineurin attenuates hypertrophy in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2001. – Vol. 98. – P. 3322-3327.
77. Xin C., Shevtsov S.P. et al. The β -Catenin/T-cell factor/Lymphocyte enhancer factor signaling pathway is required for normal and stress-induced cardiac hypertrophy // *Molecular and cellular biology*. – 2006. – Vol. 26. – P. 4462-4473.
78. Zhao Z., Rivkees S. A. Rho-associated kinases play an essential role in cardiac morphogenesis and cardiomyocyte proliferation // *Dev. Dyn.* – 2003. – Vol. 226. – P. 24-32.
79. Zhuo S., Clemens J.C., Stones R.L. et al. Mutational analysis of a Ser/ Thr Phosphatase // *JBC*. – 1994. – Vol. 269, №42. – P. 26234-26238.
80. Zou Y., Hiroi Y., Uozumi H. et al. Calcineurin plays a critical role in the development of pressure overload-induced cardiac hypertrophy // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 97-101.

MYOCARDIAL HYPERTROPHY: PATHOGENESIS, INFLUENCE ON COURSE OF ARTERIAL HYPERTENSION

A.S. Svintsiskyy, M.I. Zagorodnyy

Summary

Literature data and results of authors' study concerning pathogenesis of myocardial hypertrophy in patients with arterial hypertension have been summarized in this review article. An increase in blood pressure, an activation of a function of sympathetic and renin-angiotensin systems, endogenous and genetic factors promote development of myocardial hypertrophy. Myocardial hypertrophy aggravates clinical course of arterial hypertension, contributes into an occurrence of complications. One of the ways to rapidly regress myocardial hypertrophy is a combined use of antihypertensive preparations with metabolic medications such as quercetin and thiothiazoline.