

ОБЗОРЫ

УДК 616.127-004

МИОКАРДИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ В АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В.А. Разин, Р.Х. Гимаев

Ульяновский государственный университет

В статье представлены результаты анализа литературы, посвященной проблеме миокардиального фиброза у больных артериальной гипертензией. Выявлены основные направления и тенденции развития современных методов диагностики миокардиального фиброза при формировании гипертензивного сердца. Проанализированы связи метаболических маркеров миокардиального фиброза с ремоделированием сердца. В обзоре рассмотрены результаты исследований, в которых показано, что увеличение активности ТИММП-1 при повышении артериального давления способствует упрочению коллагеновой интерстициальной сети для противостояния повышенному функциональному напряжению миокарда, приводя в последующем к ремоделированию сердца и формированию диастолической дисфункции.

Ключевые слова: миокардиальный фиброз, артериальная гипертензия, объемная фракция интерстициального коллагена, матриксная металлопротеиназа, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы.

Миокард представляет собой сложную интеграцию клеток различного происхождения, связанных между собой системой ауто/паракринной регуляции. В последние годы накапливается все больше данных о том, что на процессы ремоделирования сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях влияют не только гемодинамические и нейрогормональные стимулы, но и факторы межклеточного взаимодействия [7, 11]. На уровне клетки морфологические изменения в миокарде реализуются с помощью трех основных процессов: клеточного роста, апоптоза, а также связанного с ними интерстициального фиброза [2, 30, 41]. Миоцит – основная сердечная клетка, вовлеченная в процесс ремоделирования.

Другими компонентами, участвующими в изменении структуры сердца, являются интерстиций, фибробласты, коллаген, коронарные сосуды. Интерстиций миокарда (пространство между кардиомиоцитами) содержит фибробласты, кровеносные и лимфатические сосуды, аднергические нервные

окончания и экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ). Миокардиальный ЭЦМ состоит из фибриллярной коллагеновой сети, протеинов базальной мембраны, протеогликанов и гликозаминогликанов и содержит разнообразные биоактивные сигнальные молекулы. В основе ремоделирования, вызванного различными этиологическими факторами, лежат следующие патофизиологические процессы [3]:

- увеличение длины кардиомиоцитов;
- истончение стенки левого желудочка (ЛЖ);
- экспансия инфаркта;
- воспаление и резорбция некротической ткани;
- формирование рубца;
- продолженная экспансия инфарктной зоны;
- дилатация и изменение формы ЛЖ;
- гипертрофия миоцитов;
- гибель кардиомиоцитов;
- клеточный некроз;
- апоптоз;
- избыточное накопление коллагена в интерстиции.

По современным представлениям, ремоделирование сердца рассматривается как общий патогенетический процесс у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результатом процессов, происходящих на всех уровнях структурной организации сердца, является изменение его размеров, формы и функциональных возможностей.

Две различные модели гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) формируются в ответ на постоянную нагрузку: гипертрофия в ответ на перегрузку давлением и гипертрофия на перегрузку объемом. Результатом перегрузки давлением является концентрическая гипертрофия, при которой толщина стенки увеличивается, в то время как объем ЛЖ остается прежним или снижается. При перегрузке объемом происходит эксцентрическая гипертрофия, при которой толщина стенки остается прежней или снижается при увеличении объема ЛЖ. При обеих формах гипертрофии ЛЖ изменения в выработке местных факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста β и нейрогуморальные факторы (ангиотензин II, альдостерон и эндотелин), имеют особое значение и могут изменить параметры экстрацеллюлярного матрикса. В частности, в лабораторных экспериментах было продемонстрировано, что трансформирующий фактор роста β , ангиотензин II и эндотелин способствуют увеличению синтеза коллагена. Следовательно, усиление формирования и/или стимуляции этих биологически активных молекул в естественных условиях приведет к увеличению накопления экстрацеллюлярного матрикса в ответ на перегрузку давлением. Структурный признак длительной нагрузки давлением – это значительное увеличение накопления коллагена между отдельными кардиомиоцитами и пучками миоцитов [24, 25, 31, 36].

Масштабы и степень ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса при перегрузке давлением были продемонстрированы в исследованиях С. Abrahams [12]. Последние исследования на моделях с перегрузкой давлением выявили утолщение волокон коллагена и в целом увеличение относительного содержания коллагена между кардиомиоцитами. При перегрузке объемом накопление экс-

трацеллюлярного матрикса и в конечном итоге фиброз миокарда в значительной степени способствуют нарушению функции ЛЖ. В частности, повышение синтеза экстрацеллюлярного матрикса непосредственно связано с увеличением свойств жесткости миокарда ЛЖ, что, в свою очередь, вызывает ухудшение заполнения желудочков во время диастолы [2, 22, 39]. Действительно, клинические исследования свидетельствуют о том, что прогрессивное накопление экстрацеллюлярного матрикса и диастолическая дисфункция – важные и основные патофизиологические механизмы развития сердечной недостаточности у пациентов с перегрузкой давлением [26, 41]. Наиболее часто встречающимся вариантом перегрузки давлением является артериальная гипертензия (АГ).

Артериальная гипертензия – это наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы. Она всегда ассоциируется с повышенным риском развития мозгового инсульта, ишемической болезни сердца, сердечной и почечной недостаточности. Данные осложнения, в свою очередь, приводят к сокращению средней продолжительности жизни.

Известно, что при АГ в миокарде левого желудочка возникают такие изменения, как гипертрофия кардиомиоцитов, развитие атеросклероза коронарных артерий и перестройка интерстиция. В результате происходит ремоделирование ЛЖ, финалом которого является нарушение диастолической и систолической функций, развитие синдрома застойной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, увеличение желудочковой эктопической активности с развитием фатальных аритмий. Перестройка коллагеновой сети при АГ характеризуется интерстициальной и периваскулярной аккумуляцией коллагена I типа, основного фибриллярного коллагена, за счет пролиферации фибробластов и увеличения синтеза коллагена в них, а также вследствие нарушения процессов деградации синтезированного коллагена. Это способствует развитию интерстициального, реактивного фиброза миокарда с повышением его жесткости и изменением геометрии ЛЖ [18, 32].

Проведение прижизненной биопсии миокарда с определением объемной фракции ин-

терстициального коллагена (ОФИК), безусловно, является золотым стандартом в диагностике миокардиального фиброза. Как по смертная, так и прижизненная биопсия миокарда показала, что наряду с неравномерным увеличением массы миокарда происходит увеличение объемной фракции интерстициального коллагена миокарда у пациентов с гипертензией в сравнении с нормотензивными пациентами. Более того, гистологические признаки фиброза, такие как локальные скопления, эндокардиальный или интерстициальный фиброз, были выявлены на начальных этапах гипертензии у пациентов со средней степенью гипертрофии миокарда ЛЖ [16].

Однако прижизненная эндомиокардиальная биопсия является травматичным методом диагностики и не может широко использоваться в клинической практике. Кроме того, данные биопсии могут объективно отражать состояние всего миокарда лишь в том случае, если биоптаты взяты как минимум из пяти участков левого желудочка. К такому выводу пришли U. Vaandrup et al., которые установили, что существуют значимые отличия показателей ОФИК миокарда по данным двух биопсий из одного желудочка. Так, значение диаметра волокон варьировало от 18,6 до 28,9 %, а ОФИК – от 18,6 до 80,5 % [13].

Таким образом, важное значение приобретают косвенные, но легкодоступные методы диагностики интерстициального фиброза миокарда.

J. Shirani et al. в результате сопоставления данных прижизненной эндомиокардиальной биопсии с данными электрокардиограммы и эхокардиографии предложили формулу для расчета ОФИК с использованием данных этих инструментальных методов [38]:

$$\hat{\text{O}}\hat{\text{F}}\hat{\text{I}}\hat{\text{K}} = \left(1 - 1,3 \times \frac{\hat{\text{a}}\hat{\text{u}}\hat{\text{e}}\hat{\text{e}}\hat{\text{Q}}\hat{\text{R}}\hat{\text{S}} \times \hat{\text{d}}\hat{\text{i}}\hat{\text{n}}\hat{\text{o}}}{\hat{\text{i}}\hat{\text{I}}\hat{\text{E}}\hat{\text{E}}} \right) \times 100,$$

где ОФИК – объемная фракция интерстициального коллагена, %; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, которая рассчитывается по формуле Penn Convention [20], г; общий QRS – желудочковый комплекс в 12 стандартных отведениях, мм; рост, м.

Исследование сывороточных маркеров обмена коллагена также является одним из наиболее доступных и информативных мето-

дов определения нарушения обмена коллагена в миокарде ЛЖ при АГ. Сывороточные маркеры обмена коллагена могут быть классифицированы таким образом:

- маркеры синтеза коллагена (карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа (ППП), карбокситерминальный пропептид проколлагена III типа (ПППП));
- маркеры деградации коллагена (карбокситерминальный телопептид коллагена I типа (ТИК);
- маркеры угнетения деградации коллагена (тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы I типа (ТИММП-1));
- маркеры активности фибробластов (трансформирующий фактор роста (ТФР-β1)).

Фибробласты составляют около 90 % популяции немышечных клеток миокарда. Внешний стресс приводит к изменению фенотипа фибробластов – их трансформации в миофибробласты, которые активно продуцируют компоненты ЭЦМ и профиброгенные медиаторы, включая ТФР-β1 [30, 35]. Гуморальные факторы, изменяющие фенотип и функцию кардиальных фибробластов, включают ангиотензин II, базальный фактор роста фибробластов, ТФР, катехоламины и инсулиноподобный фактор роста. Формирование гипертензивного сердца тесно связано с активацией ренин-ангиотензин-II-альдостероновой системы. Ангиотензин II, синтезированный эндотелиальным и циркулирующим ангиотензинпревращающим ферментом, является классическим эндокринным гормоном, одним из наиболее важных компонентов регуляции кардиального фиброза и ремоделирования, который играет центральную роль в регуляции артериального давления и щелочном гомеостазе. Функция локально синтезированного ангиотензина II осуществляется благодаря ауто/паракринной регуляции деятельности фибробластов [14, 15].

Считается, что одним из путей реализации профиброгенного эффекта ангиотензина II является воздействие на систему матриксной металлопротеиназы-1 и ее тканевого ингибитора. Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство цинк-содержащих эндопептидаз, которые непо-

средственно расщепляют коллаген. Расщепление коллагена осуществляется последовательно благодаря существованию пяти основных классов эндопептидаз (интерстициальные коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины и мембранный тип ММП). Коллагеназы расщепляют фибриллярный коллаген в определенном месте тройной спирали на 3/4 от N-терминального конца, образуя 3/4 и 1/4 фрагмента коллагена – желатины, т.е. первыми начинают процесс деградации коллагена. Полностью активированные ММП могут быть ингибированы взаимодействием со специфическими ингибиторами – тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИММП), которые активируются разными типами клеток и присутствуют во многих тканях и жидкостях организма. В данное время семейство ТИММП состоит из четырех структурно схожих классов – ТИММП-1, -2, -3 и -4 [17]. Во многих исследованиях было доказано, что ММП-1 и ее тканевой ингибитор 1 класса имеют непосредственное отношение к ремоделированию миокарда ЛЖ при дилатационной кардиомиопатии, инфаркте миокарда, а также при перегрузке давлением при АГ. Считается, что при АГ дисбаланс комплекса ММП-1–ТИММП-1 происходит в сторону повышения содержания ТИММП-1 и снижения содержания ММП-1, что приводит к чрезмерному накоплению коллагена ЭЦМ и формированию реактивного фиброза миокарда [27].

В литературе широко представлены данные исследований, посвященных изучению информативности определения сывороточных маркеров нарушения обмена коллагена в диагностике миокардиального фиброза у больных АГ.

Большой интерес представляет исследование Ramon Querejeta et al., в котором установлена связь ППП с миокардиальным фиброзом у пациентов с АГ. В исследование было включено 26 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, которым была произведена эндомиокардиальная биопсия межжелудочковой перегородки для определения ОФИК. Также исследовались данные биопсии 10 лиц с нормальным АД. У всех пациентов с АГ отмечалось достоверное по-

вышение ОФИК в сравнении с нормотензивными пациентами. Уровень ППП у гипертензивных пациентов с выраженным миокардиальным фиброзом (ОФИК – $7,60 \pm 0,44$ %) составил 140 ± 13 мг/л, у гипертензивных пациентов со слабо выраженным фиброзом (ОФИК $4,08 \pm 0,21$ %) – 108 ± 6 мг/л, у лиц с нормальным АД (ОФИК $1,95 \pm 0,07$ %) – 70 ± 5 мг/л. У больных с АГ уровень ППП в сыворотке крови был равен 118 ± 6 мг/л и достоверно ($p < 0,001$) превышал таковой (70 ± 5 мг/л) у лиц с нормальным АД. Существовала прямая корреляция между сывороточным уровнем ППП и ОФИК у пациентов с АГ ($r = 0,471$; $p < 0,02$). Также был проведен анализ чувствительности и специфичности ППП и индекса массы миокарда ЛЖ как предикторов развития выраженного фиброза миокарда при АГ. Наиболее чувствительным и специфичным маркером развития выраженного миокардиального фиброза был ППП. Относительный риск развития выраженного миокардиального фиброза оказался значительно выше у пациентов с уровнем ППП более 127 мг/л, чем у пациентов с индексом ММЛЖ более 122 г/м². Таким образом, в данном исследовании было установлено, что существуют сильные корреляционные связи между гистологически оцененным при биопсии миокарда накоплением коллагена и сывороточным уровнем ППП у пациентов с эссенциальной гипертензией; определение сывороточного уровня ППП было более информативным в дифференциальной диагностике выраженного миокардиального фиброза и миокардиального фиброза средней степени выраженности в сравнении с эхокардиографическим методом [37].

В исследовании Ramon Querejeta et al. в двух группах пациентов с АГ (1-я – без сердечной недостаточности, 2-я – с наличием таковой) определяли уровень ППП в периферической крови и в крови коронарного синуса, также всем больным производилась трансвенозная эндомиокардиальная биопсия межжелудочковой перегородки. В результате было установлено, что в сравнении со здоровыми лицами уровни коллагеновых волокон (по данным биопсии) и ППП у всех пациентов с АГ в крови коронарного синуса и перифе-

рической крови были достоверно повышены ($p < 0,01$). Эти параметры были также достоверно повышены ($p < 0,01$) у пациентов с АГ и сердечной недостаточностью в сравнении с пациентами с АГ без сердечной недостаточности. Уровень коронарного ППП был достоверно выше уровня периферического только у пациентов с АГ. Установлена обратная корреляционная связь между количеством коллагеновых волокон в миокарде и фракцией выброса и прямая – между количеством коллагеновых волокон и уровнем ППП в крови коронарного синуса и периферической крови у больных АГ. Таким образом, увеличение синтеза и накопления коллагена I типа способствует развитию миокардиального фиброза, что сопровождается развитием сердечной недостаточности и формированием гипертензивного сердца. Уровень ППП в периферической крови отражал уровень ППП в крови коронарного синуса. Также показано, что ППП является диагностическим маркером нарушения процессов обмена коллагена в миокарде [23].

Аналогичные результаты были получены в исследовании Mesut Demir et al., в котором была изучена связь ППП с индексом массы миокарда ЛЖ и диастолической функцией у пациентов с АГ. Установлено, что уровень ППП в периферической крови больных АГ как предиктор гипертрофии левого желудочка составлял 155,0 мг/л (чувствительность – 84 %, специфичность – 73 %), как предиктор диастолической дисфункции – 150,2 мг/л (чувствительность – 71 %, специфичность – 70 %). Таким образом, определение концентрации ППП в периферической крови может использоваться как диагностический маркер наличия гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с АГ [19].

В исследовании Consercion Laviades et al. были изучены изменения содержания ТПК, ТИММП-1, а также уровень матриксной металлопротеиназы 1-го типа у пациентов с АГ и здоровых лиц. В результате было установлено, что у пациентов с АГ достоверно повышен уровень ТИММП-1 и снижен уровень матриксной металлопротеиназы 1 типа. Уровень ТПК у здоровых лиц и больных АГ достоверно не отличался. У пациентов с наличием гипертрофии миокарда ЛЖ уровень матриксной ме-

таллопротеиназы-1 и ТПК был достоверно ниже, а уровень ТИММП-1 – достоверно выше таковых у больных АГ без гипертрофии миокарда ЛЖ. То есть на фоне повышенной продукции коллагена I типа у больных АГ не происходит адекватного его расщепления, что приводит к формированию миокардиального фиброза у этих пациентов [27].

M. Mitchell Lindsay et al. (2002) исследовали ТИММП-1, ППП и ТПК у пациентов с АГ и здоровых лиц. Уровень ТИММП-1 в плазме крови был значительно выше в группе пациентов с АГ (358 нг/мл), чем у здоровых лиц (253 нг/мл; $p < 0,001$). Уровень ТПК у лиц с АГ составил 5,2 мг/л и был достоверно выше такового у здоровых лиц (2,9 мг/л; $p < 0,001$); уровень ППП у больных АГ также достоверно ($p < 0,05$) превышал таковой у здоровых лиц – 200 и 166 мг/л соответственно. Уровень ТИММП-1 был значительно повышен у пациентов с диастолической дисфункцией (421 нг/мл; $p < 0,01$). Уровень ТИММП-1 в плазме крови более 500 нг/мл имел специфичность около 97 % и в 96 % случаев являлся маркером диастолической дисфункции. Таким образом, уровень ТИММП-1 в плазме крови коррелирует с диастолической дисфункцией и является предиктором дисфункции ЛЖ, может быть потенциальным маркером неинвазивной диагностики фиброза [28].

Т.В. Подпрятова в 2013 г. исследовала 84 пациентов пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией II стадии, в результате чего обнаружены достоверные различия между практически здоровыми и больными АГ пожилого возраста, наиболее выраженные по уровню сывороточных маркеров TGF- β 1 и ТИММП1 ($p < 0,01$). Значительное увеличение показателя ОФИК ($6,8 \pm 1,0$ % при АГ и $2,7 \pm 0,6$ % в контроле) в группе пожилых больных АГ косвенно свидетельствовало о высокой интенсивности интерстициального коллагеногенеза в миокарде [4]. В нашем исследовании ОФИК в миокарде у практически здоровых лиц составила $1,58 \pm 0,34$ %, в то время как у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, – $4,36 \pm 1,29$ %, различие данного параметра имело статистическую значимость ($p < 0,00001$) [5]. Различие в ОФИК у лиц с артериальной

гипертензией связано с возрастными различиями исследуемых групп, так как в наше исследование не входили пациенты старше 65 лет. Исследование концентрации ТИММП-1, проведенное нами, также подтверждает данные о повышении уровня данного биологически активного вещества у пациентов с артериальной гипертензией. Так, у лиц с АГ концентрация ТИММП-1 составила $341,93 \pm 124,54$ нг/мл, в то время как у практически здоровых лиц – $103,44 \pm 7,06$ нг/мл ($p < 0,05$) [6].

В ходе настоящего исследования выявлена статистически значимая связь концентрации ТИММП-1 с уровнем коллагена в миокарде (ОФИК) ($r=0,59$; $p < 0,0001$). Было обнаружено, что у пациентов с ГЛЖ ОФИК ($4,94 \pm 1,06$ %) статистически значимо выше ($p < 0,0001$), чем у пациентов с артериальной гипертензией, у которых не выявлена ГЛЖ ($3,24 \pm 0,88$ %). Как закономерное соотношение причины и следствия в ходе работы было обнаружено, что плазменный маркер фиброза ТИММП-1 у пациентов с ГЛЖ был в 1,27 раза выше, чем у пациентов без ГЛЖ, и составил соответственно $338,71 \pm 125,56$ и $267,70 \pm 81,50$ нг/мл. Ф.М. Хежева и соавт. изучали структурно-функциональные изменения сердца и артерий и их связь с металлопротеиназной активностью в крови у больных артериальной гипертензией. Ими было показано, что содержание ТИММП-1 у больных с увеличенным ИММЛЖ достоверно выше, чем у больных с нормальной массой миокарда [10]. Также Ф.М. Хежевой было установлено, что у больных с концентрической и эксцентрической ГЛЖ по сравнению с лицами с концентрическим ремоделированием и нормальной геометрией ЛЖ имеется увеличение содержания в сыворотке крови ингибитора ММП-1, что косвенно свидетельствует об увеличении содержания коллагена в миокарде [9]. Собственные исследования выявили аналогичную закономерность. Так, наибольшие концентрации ТИММП-1 отмечены у пациентов с КГЛЖ ($403,13 \pm 128,53$ нг/мл) и у пациентов с ЭГЛЖ ($359,93 \pm 119,54$ нг/мл), причем статистически значимого различия в концентрации ТИММП-1 между этими группами пациентов нет ($p > 0,05$). Наименьшие концентрации

ТИММП-1 выявлены у пациентов с концентрическим ремоделированием ($249,82 \pm 83,23$ нг/мл) и нормальной геометрией ($276,91 \pm 80,32$ нг/мл) и также без статистически значимого различия. Сходные результаты были получены в исследовании Н.В. Белой, однако наибольшая концентрация ТИММП-1 выявлена у пациентов с ЭГЛЖ, но без статистически значимого различия с пациентами с КГЛЖ [1].

Так как организм человека является сложной системой, в которой все компоненты находятся в сложных и многообразных причинно-следственных взаимоотношениях, изменение таких параметров системы, как концентрация ТИММП-1 и, как следствие, ОФИК, не может не привести к цепочке дальнейших изменений в системе. Что и наблюдалось в ходе проведенного нами исследования [8]. Было выявлено, что концентрация ТИММП-1 в крови пациентов с ДДЛЖ ($369,36 \pm 121,87$ нг/мл) была статистически значимо более высокой ($p < 0,0001$), чем у пациентов с артериальной гипертензией с сохраненной диастолической функцией ЛЖ ($282,73 \pm 100,55$ нг/мл), и, как следствие, у пациентов с ДДЛЖ (ОФИК – $4,90 \pm 0,96$ %) отмечалось статистически значимо ($p < 0,0001$) более высокое значение ОФИК, чем у пациентов с ненарушенной диастолической функцией (ОФИК – $3,25 \pm 0,99$ %), что подтверждает их прямую причинно-следственную связь. Аналогичные результаты получены и другими исследователями, которыми было показано, что высокая концентрация ТИММП-1 обладает выраженной чувствительностью и специфичностью для прогнозирования диастолической дисфункции ЛЖ с сохраненной фракцией выброса у пациентов с АГ [28, 29, 33, 34].

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования позволяют сделать вывод, что компенсаторное снижение сывороточного уровня и активности ММП-1 и увеличение активности ТИММП-1 при повышении артериального давления способствуют упрочению коллагеновой интерстициальной сети для противостояния повышенному функциональному напряжению миокарда, приводя в последующем к ремоделированию сердца и формированию диастолической дисфункции.

1. *Белая Н. В.* Механизмы ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии / Н. В. Белая // *Международный мед. журн.* – 2006. – № 2. – С. 15–18.
2. *Беленков Ю. Н.* Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход / Ю. Н. Беленков // *Сердечная недостаточность.* – 2002. – № 3 (4). – С. 161–163.
3. Глезер М. Г. Современная концепция патогенеза постинфарктного ремоделирования сердца. Подходы к медикаментозной терапии / М. Г. Глезер, Е. И. Асташкин // *Клиническая геронтология.* – 2000. – № 1–2. – С. 33–43.
4. *Подпрятова Т. В.* Оценка степени интерстициального миокардиального фиброза у больных артериальной гипертензией пожилого возраста / Т. В. Подпрятова // 7-я Международная науч. конф. молодых ученых-медиков. – Курск, 2013. – С. 58–61.
5. *Разин В. А.* Миокардиальный фиброз и инсулиноподобный фактор роста-1 при артериальной гипертензии, связь со структурно-функциональными изменениями сердца / В. А. Разин, Р. Х. Гимаев, Е. В. Мовчан // *Терапевт.* – 2012. – № 3. – С. 4–8.
6. *Разин В. А.* Тканевой ингибитор матриксной металлопротеазы-1 у пациентов с артериальной гипертензией, маркер миокардиального фиброза / В. А. Разин, Р. Х. Гимаев // Научно-практическая конф. «Кардионеврология – 2011». – Самара, 2011. – С. 33.
7. *Сперелакис Н.* Физиология и патофизиология сердца : в 2 т. / Н. Сперелакис. – М. : Медицина, 1990. – Т. 2. – С. 169–204.
8. Уровень тканевого ингибитора матриксной металлопротеазы-1 и содержание коллагена в миокарде при артериальной гипертензии с диастолической дисфункцией левого желудочка / В. А. Разин [и др.] // *Кардиология в Беларуси.* – 2011. – № 5 (18). – С. 226.
9. *Хежева Ф. М.* Металлопротеиназная активность и ее связь с массой миокарда и диастолической функцией сердца у больных артериальной гипертензией : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.
10. *Хежева Ф. М.* Сывороточные маркеры фиброза у больных артериальной гипертензией / Ф. М. Хежева, Н. А. Мазур // *Кардиология.* – 2006. – № 3. – С. 64–67.
11. *Шляхто Е. В.* Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни / Е. В. Шляхто, А. О. Конради, О. М. Моисеева // *Терапевтический архив.* – 2004. – Т. 76, № 6. – С. 51–58.
12. *Abrahams C.* Myocardial hypertrophy in *Mascas fascicularis*. Structural remodeling of the collagen matrix / C. Abrahams, J. S. Janicki, K. T. Weber // *Lab Invest.* – 1987. – № 56. – P. 676–683.
13. *Baandrup U.* Do endomyocardial biopsies represent the morphology of the rest of the myocardium / U. Baandrup, R. A. Florio, E. Olsen // *European Heart J.* – 1982. – Vol. 3 (2). – P. 171–178.
14. *Booz G. W.* Molecular signalling mechanisms controlling growth and function of cardiac fibroblasts / G. W. Booz, K. M. Baker // *Cardiovasc. Res.* – 1995. – № 30. – P. 537–543.
15. *Bouzeqrhane F.* Is angiotensin II a proliferative factor of cardiac fibroblasts? / F. Bouzeqrhane, G. Thibault // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – № 53. – P. 304–312.
16. *Ciulla M.* Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: Endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization / M. Ciulla, R. Paliotti, D. Hess // *J. of the American Society of Echocardiography.* – 1997. – Vol. 10 (6). – P. 1–11.
17. *Creemers E.* Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction / E. Creemers, J. Cleutjens, J. Smits // *Circ. Res.* – 2001. – № 89. – P. 201–210.
18. *D'Armiento J.* Matrix metalloproteinase disruption of the extracellular matrix and cardiac dysfunction / J. D'Armiento // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2002. – № 12. – P. 97–101.
19. *Demir M.* Procollagen type I carboxy-terminal peptide shows ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive patients / M. Demir, E. Acarturc, T. Inal // *Cardiovascular pathology.* – 2007. – Vol. 16 (2). – P. 69–74.
20. *Devereux R. B.* Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method / R. B. Devereux, N. Reichek // *Circulation.* – 1977. – Vol. 55. – P. 613–618.
21. *Gonzalez A.* Fibrosis in hypertensive heart disease: role of the renin-angiotensin-aldosterone system / A. Gonzalez, B. Lopez, J. Diez // *Med. Clin. North. Am.* – 2004. – Vol. 88. – P. 83–97.
22. *Herrmann K. L.* Glycated collagen cross-linking alters cardiac mechanics in volume-overload hypertrophy / K. L. Herrmann, A. D. McCulloch, J. H. Omens // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. 1277–1284.
23. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis / R. Querejeta [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1263–1268.
24. Integrin shedding as a mechanism of cellular adaptation during cardiac growth / E. C. Goldsmith [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. 2227–2234.
25. Inverse regulation of preproendothelin-1 and endothelin-converting enzyme-1beta genes in cardiac cells by mechanical load / S. Pikkariainen [et al.] // *Am J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. 1639–1645.
26. *Katz A. M.* New molecular mechanism in diastolic heart failure / A. M. Katz, M. R. Zile // *Circulation.* – 2006. – № 113. – P. 1922–1925.

27. *Laviades C.* Abnormalities of the Extracellular Degradation of Collagen Type I in Essential Hypertension / C. Laviades, N. Varo, J. Fernandez // *Circulation*. – 1998. – № 98. – P. 535–540.
28. *Lindsay M. M.* TIMP-1: marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension / M. M. Lindsay, P. Maxwell, F. G. Dinn // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 40, № 2. – P. 136–141.
29. *López B.* Circulating Biomarkers of Collagen Metabolism in Cardiac Diseases / B. López, A. González, J. Díez // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. 1645–1654.
30. *Maisch B.* Extracellular matrix and cardiac interstitium: restriction is not a restricted phenomenon / B. Maisch // *Herz*. – 1995. – № 20. – P. 75–80.
31. *Maisch B.* Ventricular remodeling / B. Maisch // *Cardiology*. – 1996. – Vol. 87. – P. 2–10.
32. *Manabe I.* Gene Expression in Fibroblasts and Fibrosis. Involvement in Cardiac Hypertrophy / I. Manabe, T. Shindo, R. Nagai // *Circ. Res.* – 2002. – № 91. – P. 1103–1127.
33. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease / S. H. Ahmed [et al.] // *Circulation*. – 2006. – № 113. – P. 2089–2096.
34. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation Versus Atenolol (SILVHIA) / R. Müller-Brunotte [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1958–1966.
35. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling / J. J. Powell [et al.] // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2002. – № 3. – P. 349–363.
36. *Ruwhof C.* Mechanical stress-induced cardiac hypertrophy: mechanisms and signal transduction pathways / C. Ruw Hof, A. Van der Laarse // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – Vol. 47. – P. 23–37.
37. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease / R. Querejeta [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 1729–1735.
38. *Shirani J.* Usefulness of the Electrocardiogram and Echocardiogram in predicting the amount of interstitial myocardial collagen in endomyocardial biopsy specimens of patients with chronic heart failure / J. Shirani, R. Pick, Y. Quo // *Am. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 69. – P. 1502.
39. Uniaxial strain upregulates matrix-degrading enzymes produced by human vascular smooth muscle cells / K. Asanuma [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – № 284. – P. 1778–1784.
40. *Weber K. T.* Cardioreparation in hypertensive heart disease / K. T. Weber // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38 (3). – P. 588–591.
41. *Zile M. R.* Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle / M. R. Zile, C. F. Baicu, W. H. Gaasch // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1953–1959.

MYOCARDIAL FIBROSIS IN ARTERIAL HYPERTENSION

V.A. Razin, R.H. Gimaev

Ulyanovsk State University

The results of the analysis of the literature on the problem of myocardial fibrosis in patients with arterial hypertension. The basic directions and tendencies of development of modern methods of diagnosis of myocardial fibrosis in hypertensive heart formation. We consider the relations of metabolic markers of myocardial fibrosis with remodeling of the heart. In this review the results of studies that have shown that the increase in activity TIMMP-1 with an increase in blood pressure contributes to the consolidation of interstitial collagen network to withstand the increased stress functional myocardium, resulting in the subsequent to cardiac remodeling and formation of diastolic dysfunction.

Keywords: myocardial fibrosis, hypertension, volume fraction of interstitial collagen, matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases.