

УДК 616.12- 008.331.1:616.36

DOI 10.34014/2227-1848-2025-2-110-120

СИНТЕЗ АНГИОТЕНЗИНОГЕНА В ТКАНЯХ ПЕЧЕНИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ТЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

О.Е. Железнякова^{1,2}, Е.В. Слесарева¹, Т.И. Кузнецова¹,
Ю.С. Слесарева¹, О.Ф. Денисова¹

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

²ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия

Артериальная гипертензия остается одним из самых распространенных заболеваний, оказывающим влияние на разные органы, в т.ч. на печень, которая является частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и вырабатывает ангиотензиноген. Большинство исследований уделяют внимание гепатоцитам – основным клеткам, вырабатывающим ангиотензиноген, тогда как работ, посвященных выработке ангиотензиногена стромой, крайне мало.

Цель. Определить интенсивность синтеза ангиотензиногена стромальными элементами печени в зависимости от длительности течения артериальной гипертензии.

Материалы и методы. Исследование проводилось на аутопсийном материале 37 чел., которые были разделены на 4 группы. Первая группа включала участников со стажем артериальной гипертензии не более 5 лет, вторая группа – со стажем 10–15 лет, третья – со стажем более 15 лет. Четвертая группа (группа сравнения) объединяла исследуемых без артериальной гипертензии. Аутопаты печени были приготовлены по стандартной гистологической методике, окрашены гематоксилин-эозином. Экспрессия ангиотензиногена печенью определялась при помощи ИГХ-окрашивания парафиновых микропрепаратов.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют, что артериальная гипертензия длительно – более 15 лет вызывает патологические изменения в паренхиме и строме печени. Площадь стромы увеличивается, наблюдаются фиброз и воспаление. Степень экспрессии ангиотензиногена в строме не изменяется в течение всего срока заболевания. Стромальные клетки экспрессируют больше ангиотензиногена, чем гепатоциты.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, строма печени, жировая дистрофия, ангиотензиноген, морфометрия.

Введение. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению регуляции артериального давления, артериальная гипертензия (АГ) остается актуальной проблемой современного здравоохранения. Повышенное артериальное давление наблюдается более чем у 80 % пожилого населения и оказывает непосредственное влияние на многие системы органов. Печень, как многофункциональный орган, при артериальной гипертензии претерпевает изменения гемодинамики, что не может не сказываться на ее функциях и строении. Клетки печени вырабатывают ангиотензиноген (AGT), т.е. являются частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Звенья цепи РААС и тонкие механизмы ее работы исследуются до сих пор. Значительное

внимание уделяется ангиотензину I, ангиотензину II, ангиотензинпревращающему ферменту, их антагонистам и ингибиторам [1]. Ангиотензиноген же изучается с точки зрения разнообразия аллелей генов, его кодирующих. Так, доказано, что уровень артериального давления зависит от степени экспрессии гена AGT и количества его аллелей [2–5]. На синтез ангиотензиногена влияет множество физиологических медиаторов, например циркулирующие стероидные гормоны (глюкокортикоиды и эстрогены), цитокин, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли [6–9].

Основное количество циркулирующего в крови ангиотензиногена вырабатывается печенью. Значительно меньшая часть синтезируется клетками почек, головного и спинного

мозга, сердца, желудка и жировой ткани [10, 11]. В экспериментах, направленных на изучение экспрессии ангиотензиногена, основное внимание уделяется гепатоцитам [9–11]. Однако вызывает интерес и вклад других структурных элементов печени, например ее стромы, в синтез ангиотензиногена в условиях длительно текущей артериальной гипертензии.

Цель исследования. Определить интенсивность синтеза ангиотензиногена стромальными элементами печени в зависимости от длительности течения артериальной гипертензии.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на аутопсийном материале 37 умерших мужского пола, из которых 30 чел. страдали артериальной гипертензией, 7 чел. умерли от хирургической патологии, не имея хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, эндокринной патологии и онкологических заболеваний (группа сравнения). План исследования был одобрен локальным этическим комитетом и научно-координационным советом ИМЭиФК Ульяновского государственного университета (протокол заседания № 3/21 от 13.12.2021) и соответствовал принципам Хельсинкской декларации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects).

Участники были разделены на 4 группы в зависимости от длительности течения заболевания и уровня артериального давления:

- 1-я группа: длительность течения АГ – не более 5 лет, уровень систолического артериального давления – 140–159 мм рт. ст., уровень диастолического артериального давления – 90–99 мм рт. ст. – 1-я степень АГ (10 умерших, средний возраст – 52,3±3,3 года);

- 2-я группа: длительность течения АГ – 10–15 лет, уровень систолического артериального давления – 160–179 мм рт. ст., уровень диастолического артериального давления – 100–109 мм рт. ст. – 2-я степень АГ (10 умерших, средний возраст – 59,5±4,9 года);

- 3-я группа: длительность течения АГ – более 15 лет, уровень систолического артериального давления – выше 180 мм рт. ст., уро-

вень диастолического артериального давления – выше 110 мм рт. ст. – 3-я степень АГ (10 умерших, средний возраст – 74,7±6,3 года);

- 4-я группа (группа сравнения): отсутствие патологии сердечно-сосудистой системы (7 умерших, средний возраст 48,5±4,3 года).

Непосредственным объектом исследования послужили фрагменты печени, которые фиксировались в 10 % забуференном нейтральном формалине. Проводку осуществляли по стандартной гистологической методике с заливкой в парафин, после чего изготавливали срезы толщиной 6 мкм. Для визуализации ангиотензиногеновых гранул в паренхиме печени использовалась иммуногистохимическая методика окрашивания с применением поликлональных первичных антител к ангиотензиногену Angiotenzinogen-antibody (CloudClone, Китай). Разведение осуществлялось на основе рекомендаций производителя (1:100); использовался набор для детекции ultraView Universal DAB detection Kit (США). Окрашивание производилось с помощью автоматического иммуностейнера BenchMark XT Ventana, Roshe (США).

На ИГХ-окрашенных препаратах оценивалась степень экспрессии ангиотензиногена в баллах: 1 – слабая экспрессия, 2 – средняя экспрессия, 3 – сильная экспрессия. В каждом образце оценивали не менее 10 полей зрения, в каждой группе суммарно не менее 100 участков.

Для морфометрии использовался бинокулярный микроскоп Levenhook, морфометрическая программа Levenhook Lite и микрофотокамера Levenhook M800. При помощи системы видеоморфометрии на микрофотографиях гистопрепаратов печени проводили измерения при увеличении ×10. На стандартной единице площади (270×103 мкм²) среза измеряли общую площадь стромы, а также площадь стромы, экспрессирующей ангиотензиноген. В каждой группе проведено не менее 100 измерений.

Полученные данные обрабатывали статистически в программе Statistica 10.0. (США). Полученные морфометрические параметры были проверены на соответствие закону нормального распределения (критерий Шапиро –

Уилкса). Для всех групп обнаружено логнормальное и экспоненциальное распределение. Далее для попарного сравнения значимости различий использовали U-критерий Манна – Уитни, а также дисперсионный анализ Краскелла – Уоллиса. Данные представлены как среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В печени больных артериальной гипертензией микроскопически выявлялись признаки жировой

дистрофии. Оптически прозрачные округлые полости в цитоплазме гепатоцитов различного диаметра имели разную степень выраженности – от очаговых изменений в группе больных, страдающих артериальной гипертензией около 5 лет, до крупных оптически прозрачных капель, местами сливающихся друг с другом, в группе больных, страдающих гипертензией более 15 лет. Кроме того, выявлялась очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация, преимущественно портальных трактов, без разрушения пограничной пластинки (рис. 1).

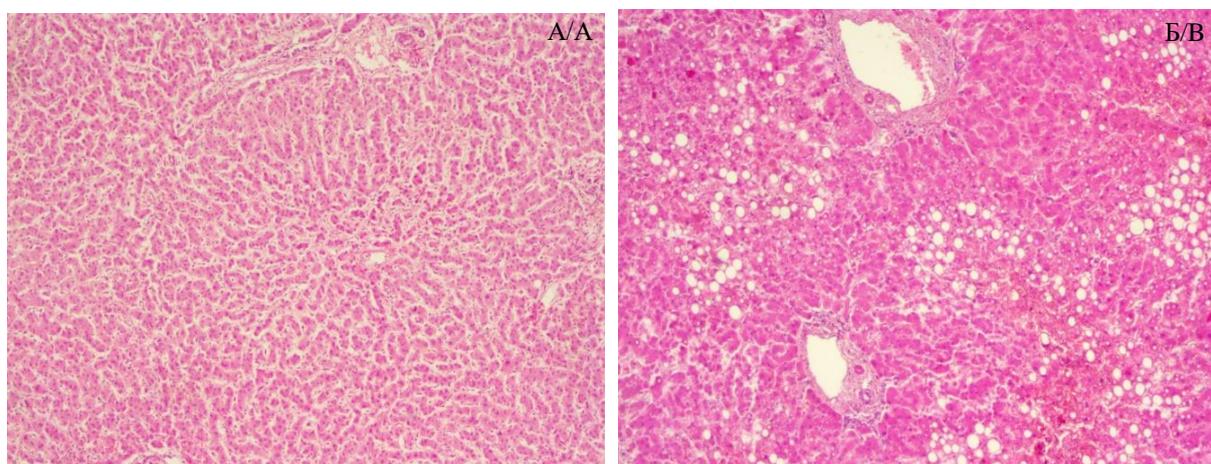


Рис. 1. Жировая дистрофия в паренхиме печени: а) группа сравнения (без АГ); б) группа 3 (стаж АГ более 15 лет). Определяются оптически прозрачные вакуоли различного диаметра, очаги диапедеза эритроцитов и лимфогистиоцитарной инфильтрации (б). Окраска гематоксилин-эозином, $\times 15 \times 4$

Fig. 1. Fatty degeneration in the liver parenchyma in long-term arterial hypertension: a) comparison group, without hypertension; b) group 3, hypertension history more than 15 years. Optically transparent vacuoles of different diameters, foci of erythrocyte diapedesis and lymphohistiocytic infiltration are determined (b). Hematoxylin and eosin staining, magnification 15×4

Согласно полученным морфометрическим данным общая площадь стромы печени в первых двух исследуемых группах изменялась незначительно и возрастала только в 3-й группе. Так, в первые 5 и 10–15 лет развития АГ (группа 1 и группа 2) площадь общей стромы составляла $55871,49 \pm 2919,20$ μm^2 и $60063,00 \pm 2955,74$ μm^2 соответственно, в контрольной группе – $60218,47 \pm 3691,08$ μm^2 . В группе больных со стажем АГ более 15 лет данный показатель возрастал до $84107,77 \pm 4575,37$ μm^2 ($p \leq 0,05$) (рис. 2).

Изменения общей площади стромы печени, происходящие по мере увеличения стажа артериальной гипертензии, согласуются с морфологическими изменениями ее паренхимы.

В первые 5 и 10–15 лет протекания артериальной гипертензии (группы 1 и 2) в паренхиме не наблюдается значительных количественных сдвигов, размеры гепатоцитов не имеют значимых различий, разрастания стромы не отмечается. При стаже АГ около 10–15 лет (группа 2) начинают появляться очаги мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов, а при стаже более 15 лет (группа 3) эти очаги заметно разрастаются, клетки в них демонстрируют уже крупнокапельную жировую дистрофию, тогда как остальные клетки подвергаются процессу гипотрофии. Площадь стромы при этом также увеличивается, наблюдается фибротическая активность и воспаление.

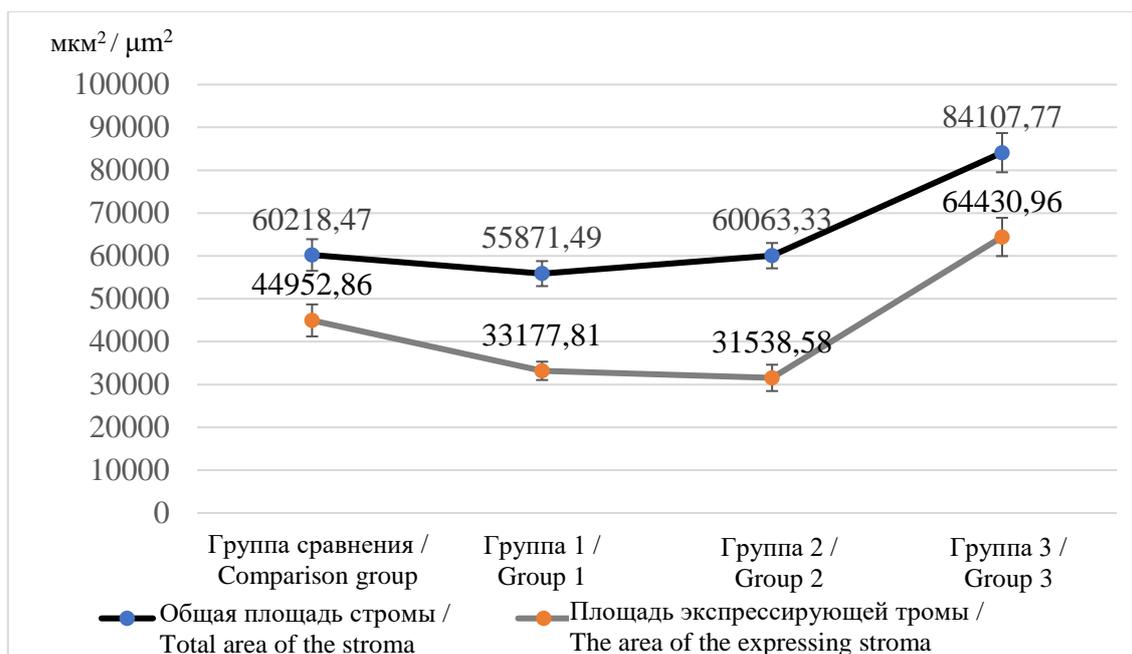


Рис. 2. Общая площадь стромы печени и площадь стромы, экспрессирующей ангиотензиноген, мкм² (* – различия достоверны по сравнению с контрольной группой, $p \leq 0,05$)

Fig. 2. Total area of the liver stroma and the area of the stroma expressing angiotensinogen, μm² (* – the differences are significant compared with the control group, $p \leq 0.05$)

При иммуногистохимическом окрашивании в целях выявления AGT в образцах исследуемых групп, в т.ч. в группе сравнения, гепато-

циты демонстрировали слабую реакцию, основная же экспрессия ангиотензиногена наблюдалась в стромальном компоненте печени (рис. 3).

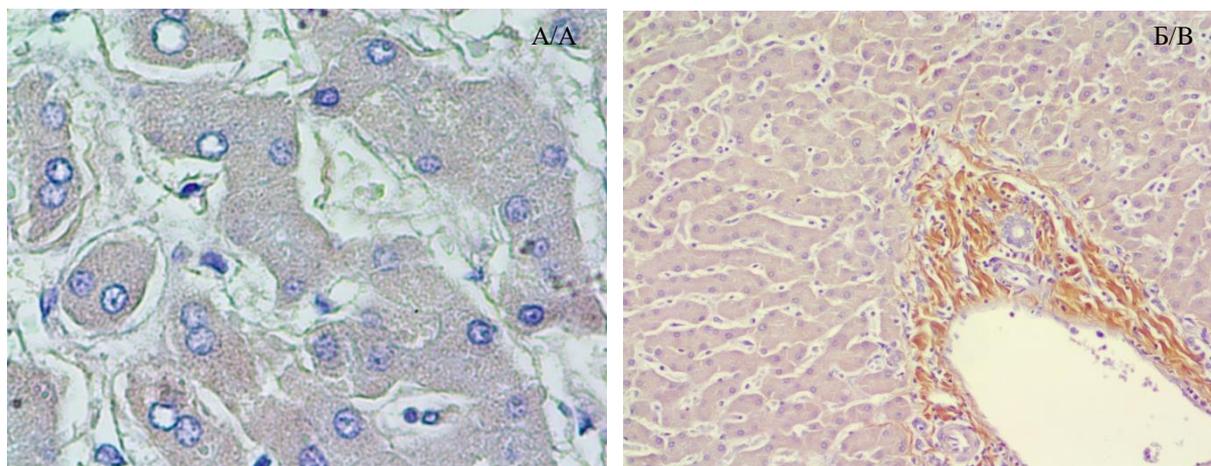


Рис. 3. ИГХ-окрашивание в целях выявления ангиотензиногена. Микрофотография печени пациентов группы сравнения: а) гепатоциты печени, экспрессирующие ангиотензиноген, $\times 15 \times 40$; б) ткань печени: гепатоциты демонстрируют слабый уровень экспрессии маркера, тогда как строма окрашена ярче, $\times 15 \times 10$

Fig. 3. IHC staining for angiotensinogen (AGT). Micrograph of the liver of patients in the comparison group: a) liver hepatocytes expressing angiotensinogen, magnification 15×40 ; b) liver tissue: hepatocytes demonstrate a weak level of marker expression, while the stroma is brighter, magnification 15×10 .

При сравнении ИГХ-окрашенных препаратов строма образцов разных исследуемых

групп демонстрировала небольшие различия. Наиболее ярко и четко была окрашена строма

группы сравнения, тогда как по мере прогрессирования АГ степень экспрессии уменьшалась (стромы образцов печени пациентов со

стажем АГ более 15 лет демонстрировала наименьшую яркость) (рис. 4).

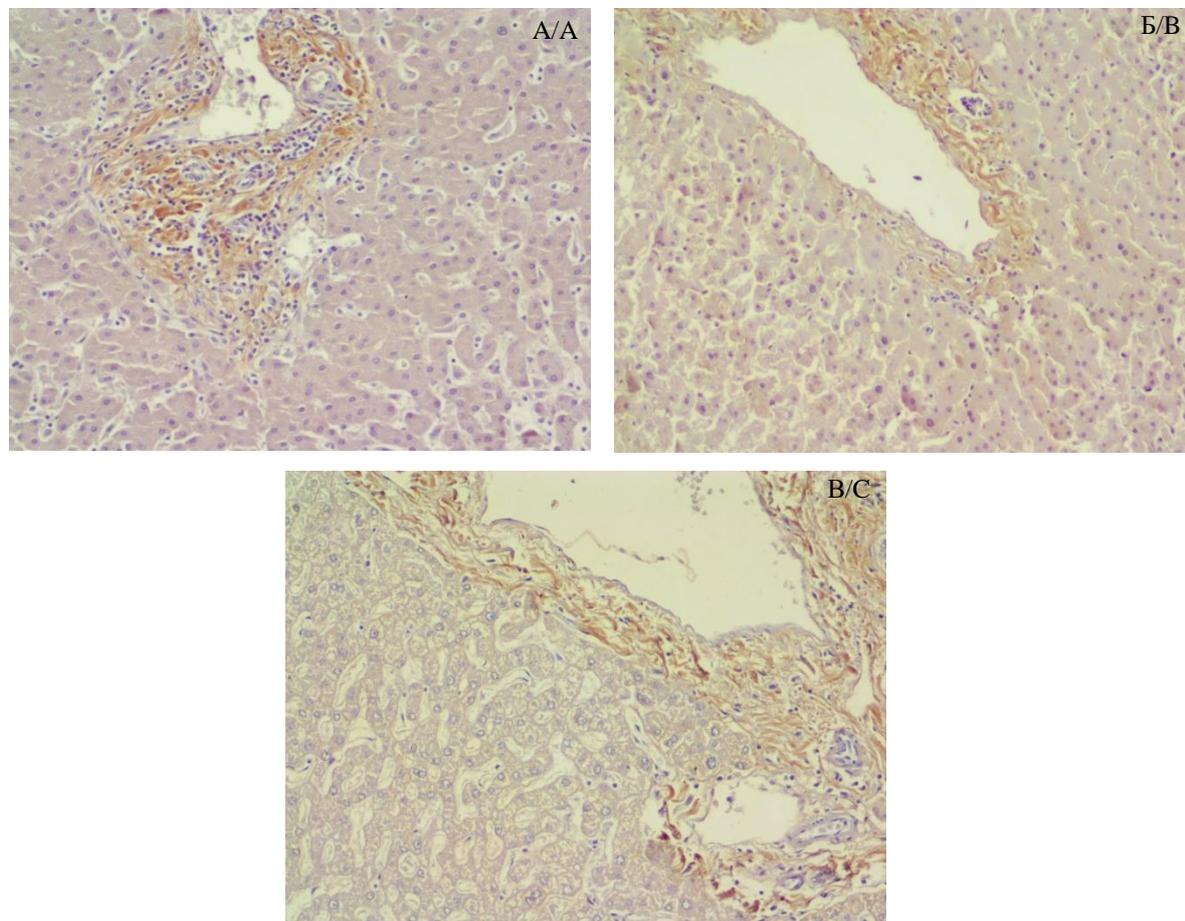


Рис. 4. Микрофотография печени пациентов исследуемых групп: а) группа сравнения (без АГ), б) группа 2 (длительность АГ 10–15 лет), в) группа 3 (длительность АГ более 15 лет). ИГХ-окрашивание в целях выявления ангиотензиногена, $\times 15 \times 10$

Fig. 4. Micrograph of the liver parenchyma in the study groups: a) comparison group, without hypertension, b) group 2, hypertension history 10-15 years, c) group 3, hypertension history more than 15 years. IHC staining for angiotensinogen (AGT), magnification 15x10.

Площадь стромы, экспрессирующей ангиотензиноген, демонстрировала сходную динамику. Наблюдались незначительное недовосточное снижение значений данного показателя в первых двух экспериментальных группах, продолжительность АГ в которых составляла до 15 лет, и резкий рост ($p \leq 0,05$) в 3-й группе с продолжительностью АГ более

15 лет. Так, площадь стромы, экспрессирующей ангиотензиноген, в группе сравнения составляла $44952,86 \pm 3736,93$ мкм², в группе 2 – $31538,58 \pm 3073,10$ мкм² ($p \leq 0,05$), а в группе 3 – $64430,96 \pm 4462,30$ мкм² (рис. 2). Степень экспрессии АГТ клетками стромы не обнаруживала статистически значимых отличий ($p \geq 0,05$), демонстрируя лишь небольшие колебания (рис. 5).

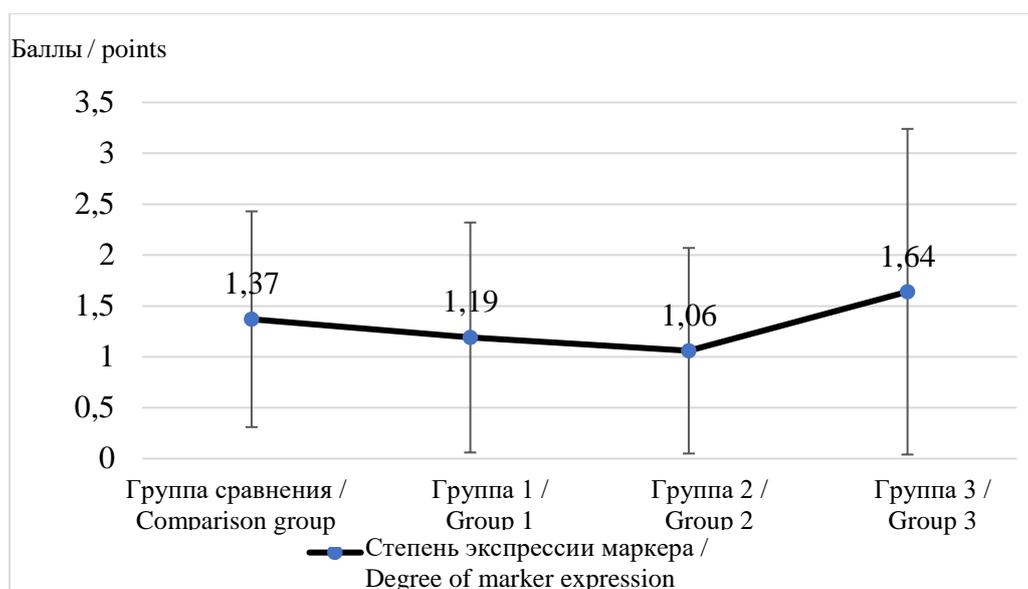


Рис. 5. Степень экспрессии AGT стромы печени в исследуемых группах

Fig. 5. The degree of AGT expression by liver stroma in the studied groups

Наблюдаемое увеличение размера экспрессирующей стромы в группе 3 соответствует росту площади стромы в целом. Несмотря на то что визуально строма в третьей группе демонстрировала более слабую экспрессию, статистически это не подтверждалось. Таким образом, можно заключить, что при длительно протекающей АГ (более 15 лет) строма печени разрастается, а степень экспрессии в ней AGT остается на стабильном уровне. В таком случае суммарно количество AGT, синтезированного печенью, возрастет на поздних этапах развития АГ.

Несмотря на полигенный характер наследования артериальной гипертензии и различные варианты ее дебюта по мере прогрессирования АГ в патогенез включаются компоненты РААС [12–14], где ангиотензиноген является одним из ключевых факторов. Исследования уровня AGT в плазме крови показало его положительную связь с ростом уровня артериального давления как у мужчин, так и у женщин в разных расовых группах [15]. Принято считать, что в нормальных условиях основной вклад в синтез этого прогормона вносят паренхиматозные элементы печени, в

частности гепатоциты [16]. В рамках патологических процессов активируются печеночные звездчатые клетки (клетки Ито, липоциты), которые, будучи мезенхимальными по происхождению, трансформируются в миофибробласты и начинают синтезировать не только коллаген и аморфное вещество соединительной ткани, но и AGT [17]. Таким образом эти клетки участвуют в образовании фиброзной ткани в печени [18–20]. В проведенном исследовании было показано, что на поздних этапах течения артериальной гипертензии строма печени активно экспрессирует ангиотензиноген, тогда как паренхима в значительной мере подвергается жировой трансформации.

Заключение. Таким образом, на поздних этапах развития артериальной гипертензии (более 15 лет) структура печени подвергается ремоделированию с увеличением доли стромального компонента. Однако несмотря на жировую дегенерацию паренхимы стромальные элементы печени увеличивают экспрессию ангиотензиногена, поставляя субстрат для ренина и образования активных форм ангиотензинов, потенцирующих гипертензию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Слесарева Е.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Железнякова О.Е., Слесарева Ю.С.

Статистическая обработка данных: Кузнецова Т.И.

Анализ и интерпретация данных: Железнякова О.Е., Денисова О.Ф.

Написание и редактирование текста: Железнякова О.Е., Слесарева Е.В., Кузнецова Т.И.

Литература

1. Тауки Н. Ангиотензинпревращающий фермент: некоторые аспекты. Университетская наука: Взгляд в будущее: сборник трудов 72-й научной конференции КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН. Российский симпозиум «Закономерности интеграции физиологических функций в норме и их дезинтеграции в патологии». В 3 т. Т. I. Курск: КГМУ; 2007: 152–153.
2. Kim H.S., Kregge J.H., Kluckman K.D., eds. Genetic control of blood pressure and the angiotensinogen locus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995, 92: 2735–2739.
3. Gong H.T., Mu L.Y., Zhang T. Association of mononucleotide polymorphisms of angiotensinogen gene at promoter region with antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in hypertensive Chinese. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2019, 20 (1): 123–137.
4. Mopidevi B., Kaw M.K., Sivankutty I., eds. A polymorphism in intron I of the human angiotensinogen gene (hAGT) affects binding by HNF3 and hAGT expression and increases blood pressure in mice. *J Biol Chem*. 2019; 294 (31): 11829–11839.
5. Пахомя Н.С., Шаханов А.В. Ген ангиотензиногена в развитии артериальной гипертензии. Факультетская клиника: сборник научных трудов, посвященный юбилею Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Гармаша Владимира Яковлевича. Рязань: Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2016: 152–154.
6. Brasier A.R., Ron D., Tate J.E., Habener J.F. Synergistic enhancers located in the acute-phase-sensitive enhancer modulate glucocorticoid induction of angiotensinogen gene transcription. *Mol Endocrinol*. 1990; 4: 1921–1933.
7. Gordon M.S., Chin V.V., Shupnik M.A. Regulation of angiotensinogen gene expression by estrogen. *J Hypertens*. 1992; 10: 361–366.
8. Kageyama R., Okubo H., Nakanishi S. Induction of rat liver angiotensinogen mRNA after acute inflammation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1985; 129: 826–832.
9. Brazier A.R., Lee J. Mechanisms of inducible transcriptional control of the angiotensinogen gene. *Hypertension*. 2021; 27 (3): 238–247.
10. Campbell D.J. Circulating and tissue angiotensin systems. *J Clin Invest*. 1987; 79 (1): 1–6.
11. Campbell D.J., Habener J.F. Angiotensinogen gene is expressed and differentially regulated in multiple tissues of the rat. *J Clin Invest*. 1986; 78 (1): 31–39.
12. Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2015; 2: 4–8.
13. Сенникова А.В., Михайлова Е.И. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в коррекции портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени. Университетская наука: взгляд в будущее: сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета. Т. 1. Курск: Курский государственный медицинский университет; 2020: 524–526.
14. Агабабян И.Р., Зиядуллаев Ш.Х., Исмаилов Ж.А. Артериальная гипертензия и коморбидность. *JCRR*. 2020; 2: 34–41.
15. Trainor P.J., Brambatti M., Carlisle S.M., eds. Blood Levels of Angiotensinogen and Hypertension in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Journal of the American College of Cardiology*. 2023; 81 (13): 1248–1259.
16. Таратина О.В., Самоходская Л.М., Краснова Т.Н., Мухин Н.А. Прогнозирование скорости развития фиброза печени у больных хроническим гепатитом С на основе комбинации генетических и средовых факторов. *Альманах клинической медицины*. 2017; 5: 67–75.

17. *Bataller R., Sancho-Bru P., Ginès P., eds.* Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology*. 2003; 125 (1): 117–125.
18. *Hartl L., Rumpf B., Domenig O., eds.* The systemic and hepatic alternative renin–angiotensin system is activated in liver cirrhosis, linked to endothelial dysfunction and inflammation. *Sci Rep*. 2023; 13: 953.
19. *Mori K., Tanaka M., Hosaka I., eds.* Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with an increase in systolic blood pressure over time: linear mixed-effects model analyses. *Hypertens Res*. 2023; 46: 1110–1121.
20. *Kosaki K., Park J., Matsui M., eds.* Elevated urinary angiotensinogen excretion links central and renal hemodynamic alterations. *Sci Rep*. 2023; 13: 115–118.

Поступила в редакцию 27.03.2025; принята 09.05.2025.

Авторский коллектив

Железнякова Ольга Евгеньевна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница. 432063, Россия, г. Ульяновск, ул. 3 Интернационала, 7; ассистент кафедры общей и клинической морфологии медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6117-7057>.

Слесарева Елена Васильевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей и клинической морфологии медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: gistology2@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3159-9146>.

Кузнецова Татьяна Ивановна – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры общей и клинической морфологии медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0909-734X>.

Слесарева Юлия Сергеевна – студентка медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1177-9202>.

Денисова Ольга Федоровна – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры общей и клинической морфологии медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-5214-6052>.

Образец цитирования

Железнякова О.Е., Слесарева Е.В., Кузнецова Т.И., Слесарева Ю.С., Денисова О.Ф. Синтез ангиотензиногена в тканях печени при длительном течении артериальной гипертензии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2025; 2: 110–120. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-110-120.

SYNTHESIS OF ANGIOTENSINOGEN IN LIVER TISSUES IN LONG-TERM ARTERIAL HYPERTENSION

O.E. Zheleznyakova ^{1,2}, E.V. Slesareva ¹, T.I. Kuznetsova ¹,
Yu.S. Slesareva ¹, O.F. Denisova ¹

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

Arterial hypertension is one of the most common diseases affecting various organs, including the liver. The liver is a part of the renin-angiotensin-aldosterone system and it also produces angiotensinogen. Most

studies focus on hepatocytes, the main cells that produce angiotensinogen, while there are very few studies devoted to the production of angiotensinogen by the stroma.

The aim of the study is to determine the intensity of angiotensinogen synthesis by the liver stroma depending on the duration of arterial hypertension.

Materials and methods. The study was conducted on autopsy material from 37 patients divided into 4 groups. Group 1 included patients with less than a 5-year history of arterial hypertension, group 2 consisted of patients with a 10–15-year history, and group 3 involved patients with over a 15-year history. The comparison group consisted of subjects without arterial hypertension. Liver autopsy specimens were prepared according to standard histological techniques and stained with hematoxylin and eosin. Expression of angiotensinogen was determined by IHC staining of paraffin-embedded tissue sections.

Results. The obtained data indicate that arterial hypertension lasting more than 15 years causes pathological changes in the liver parenchyma and stroma. The area of the stroma increases; fibrosis and inflammation are observed. The degree of angiotensinogen expression in the stroma does not change during the disease. Stromal cells express more angiotensinogen than hepatocytes do.

Key words: arterial hypertension, liver stroma, fatty degeneration, angiotensinogen, morphometry.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Slesareva E.V.

Literature search, participation in the study, data processing: Zheleznyakova O.E., Slesareva Yu.S.

Statistical data processing: Kuznetsova T.I.

Data analysis and interpretation: Zheleznyakova O.E., Denisova O.F.

Text writing and editing: Zheleznyakova O.E., Slesareva E.V., Kuznetsova T.I.

References

1. Tauki N. Angiotenzinprevrashchayushchiy ferment: nekotoryye aspekty [Angiotensin-converting enzyme: Aspects]. *Universitetskaya nauka: Vzglyad v budushcheye: sbornik trudov 72-y nauchnoy konferentsii KGMU i sessii Tsentral'no-Chernozemnogo nauchnogo tsentra RAMN. Rossiyskiy simpozium «Zakonovernosti integratsii fiziologicheskikh funktsiy v norme i ikh dezintegratsii v patologii»* [University science: A look into the future: Proceedings of the 72nd scientific conference of KSMU and session of the Central Black Earth Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences. Russian symposium “Patterns of integration of physiological functions in norm and their disintegration in pathology”]. V 3 t. T. I. Kursk: KGMU; 2007: 152–153 (in Russian).
2. Kim H.S., Krege J.H., Kluckman K.D., eds. Genetic control of blood pressure and the angiotensinogen locus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92: 2735–2739.
3. Gong H.T., Mu L.Y., Zhang T. Association of mononucleotide polymorphisms of angiotensinogen gene at promoter region with antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in hypertensive Chinese. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2019; 20 (1): 123–137.
4. Mopidevi B., Kaw M.K., Sivankutty I., eds. A polymorphism in intron I of the human angiotensinogen gene (hAGT) affects binding by HNF3 and hAGT expression and increases blood pressure in mice. *J Biol Chem*. 2019; 294 (31): 11829–11839.
5. Pakhomya N.S., Shakhanov A.B. Gen angiotenzinogena v razvitii arterial'noy gipertenzii [The angiotensinogen gene in the development of arterial hypertension]. *Fakul'tetskaya klinika: sbornik nauchnykh trudov, posvyashchenny yubileyu Zasluzhennogo deyatelya nauki Rossiyskoy Federatsii, professora Garmasha Vladimira Yakovlevicha* [Faculty Clinic: Proceedings of scientific papers dedicated to the anniversary of Honored Scientist of the Russian Federation, Professor Vladimir Yakovlevich Garmash]. Ryazan': Ryazanskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet im. akademika I.P. Pavlova, 2016: 152–154 (in Russian).
6. Brasier A.R., Ron D., Tate J.E., Habener J.F. Synergistic enhancers located in the acute-phase-sensitive enhancer modulate glucocorticoid induction of angiotensinogen gene transcription. *Mol Endocrinol*. 1990; 4: 1921–1933.
7. Gordon M.S., Chin V.V., Shupnik M.A. Regulation of angiotensinogen gene expression by estrogen. *J Hypertens*. 1992; 10: 361–366.

8. Kageyama R., Okubo H., Nakanishi S. Induction of rat liver angiotensinogen mRNA after acute inflammation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1985; 129: 826–832.
9. Brazier A.R., Lee J. Mechanisms of inducible transcriptional control of the angiotensinogen gene. *Hypertension*. 2021; 27 (3): 238–247.
10. Campbell D.J. Circulating and tissue angiotensin systems. *J Clin Invest*. 1987; 79 (1): 1–6.
11. Campbell D.J., Habener J.F. Angiotensinogen gene is expressed and differentially regulated in multiple tissues of the rat. *J Clin Invest*. 1986; 78 (1): 31–39.
12. Kokh N.V., Slepukhina A.A., Lifshits G.I. Arterial'naya gipertoniya: molekulyarno-geneticheskiye i farmakogeneticheskiye podkhody [Arterial hypertension: molecular genetic and pharmacogenetic approaches]. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2015; 2: 4–8 (in Russian).
13. Sennikova A.V., Mikhaylova YE.I. Rol' renin-angiotenzin-al'dosteronovoy sistemy v korrektsii portal'noy gipertenzii u patsiyentov s tsirrozmom pecheni [Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the correction of portal hypertension in patients with liver cirrhosis]. *Universitetskaya nauka: vzglyad v budushcheye: sbornik nauchnykh trudov po materialam Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii, posvyashchennoy 85-letiyu Kurskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [University science: A look into the future: Proceedings of the International Scientific Conference dedicated to the 85th anniversary of Kursk State Medical University]. T. 1. Kursk: Kurskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2020: 524–526 (in Russian).
14. Agababyan I.R., Ziyadullayev SH.KH., Ismailov ZH.A. Arterial'naya gipertoniya i komorbidnost' [Arterial hypertension and comorbidity]. *JCRR*. 2020; 2: 34–41 (in Russian)
15. Trainor P.J., Brambatti M., Carlisle S.M., eds. Blood Levels of Angiotensinogen and Hypertension in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Journal of the American College of Cardiology*. 2023; 81 (13): 1248–1259.
16. Taratina O.V., Samokhodskaya L.M., Krasnova T.N., Mukhin N.A. Prognozirovaniye skorosti razvitiya fibroza pecheni u bol'nykh khronicheskim gepatitom C na osnove kombinatsii geneticheskikh i sredovykh faktorov [Predicting the rate of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection based on the combination of genetic and environmental factors]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2017; 5: 67–75 (in Russian).
17. Bataller R., Sancho-Bru P., Ginès P., eds. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology*. 2003; 125 (1): 117–125.
18. Hartl L., Rumpf B., Domenig O., eds. The systemic and hepatic alternative renin-angiotensin system is activated in liver cirrhosis, linked to endothelial dysfunction and inflammation. *Sci Rep*. 2023; 13: 953.
19. Mori K., Tanaka M., Hosaka I., eds. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with an increase in systolic blood pressure over time: linear mixed-effects model analyses. *Hypertens Res*. 2023; 46: 1110–1121.
20. Kosaki K., Park J., Matsui M., eds. Elevated urinary angiotensinogen excretion links central and renal hemodynamic alterations. *Sci Rep*. 2023; 13: 115–118.

Received March 27, 2025; accepted May 09, 2025.

Information about the authors

Zheleznyakova Ol'ga Evgen'yevna, Pathologist, Pathology Department, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. 432063, Russia, Ulyanovsk, 3 Internatsionala St., 7; Teaching Assistant, Chair of General and Clinical Morphology, Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6117-7057>.

Slesareva Elena Vasil'yevna, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of General and Clinical Morphology, Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: gistology2@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3159-9146>.

Kuznetsova Tat'yana Ivanovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of General and Clinical Morphology, Medical Faculty named after T.Z. Biktimirova, Ulyanovsk State University.

432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0909-734X>.

Slesareva Yuliya Sergeevna, Student, Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1177-9202>.

Denisova Ol'ga Fedorovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of General and Clinical Morphology, Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-5214-6052>.

For citation

Zheleznyakova O.E., Slesareva E.V., Kuznetsova T.I., Slesareva Yu.S., Denisova O.F. Sintez angiotenzinogena v tkanyakh pecheni pri dlitel'nom techenii arterial'noy gipertenzii [Synthesis of angiotensinogen in liver tissues in long-term arterial hypertension]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2025; 2: 110–120. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-110-120 (in Russian).