Aalborg Universitet

РОЛЬ АКТИВАЦИИ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Osadchiy, Oleg

Published in:
Kubanskij Nauchnyj Medicinskij Vestnik

DOI (link to publication from Publisher):
10.25207/1608-6228-2018-25-1-180-188

Creative Commons License
CC BY 4.0

Publication date:
2018

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Link to publication from Aalborg University

Citation for published version (APA):
Osadchiy, O. (2018). РОЛЬ АКТИВАЦИИ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. *Kubanskij Nauchnyj Medicinskij Vestnik*, *25*(1), 180-188. https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-180-188

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal -

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at vbn@aub.aau.dk providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from vbn.aau.dk on: August 23, 2025

УДК 616.839.1:616.127:616.12-008.1

О. Е. ОСАДЧИЙ

РОЛЬ АКТИВАЦИИ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Медицинский Факультет Университета Ольборга, Фредрик Байер Вей 7Е, Ольборг, Дания, 9220.

АННОТАЦИЯ

Развитие сердечной недостаточности сопровождается выраженной активацией симпатической нервной системы, которая изначально осуществляется как компенсаторный эффект, необходимый для поддержания насосной функции сердца. Тем не менее, на долговременной основе, симпатическая активация вызывает ряд негативных структурно-функциональных изменений миокарда, которые способствуют прогрессированию сократительной дисфункции, и определяют неблагоприятный клинический прогноз. Природа данных изменений и их механизмы были изучены с помощью модели сердечной недостаточности, полученной при хроническом введении норадреналина или его аналогов экспериментальным животным. В данной модели адренергическая активация приводит к гипертрофии сердца в связи с усилением синтеза сократительных белков в кардиомиоцитах, а также вызывает фиброзные изменения миокарда посредством увеличения образования коллагена фибробластами сердца. Параллельно с этим происходит гибель кардиомиоцитов за счет некроза и апоптоза, что связано с их перегрузкой ионами кальция и повреждением митохондрий в результате образования свободнорадикальных форм кислорода. Адренергическая стимуляция повышает активность матриксных протеиназ, которые разрушают коллагеновые связи между пучками мышечных волокон, что вызывает смещение интрамуральных слоев миокарда, и как следствие – дилатацию полости левого желудочка. Чрезмерная адренергическая стимуляция также приводит к истощению запасов катехоламинов в симпатических терминалях сердца, а на клеточном уровне – к выраженным нарушениям кальциевого гомеостаза. К числу последних относится "утечка" кальция из саркоплазматического ретикулума в связи с дисфункцией рианодинового рецептора, а также уменьшение обратного поступления кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум во время диастолы в результате угнетения Ca^{2+} АТФазы (SERCA2a). Сочетанное действие этих факторов играет ключевую роль в снижении сократительных резервов сердца. Структурно-функциональные изменения миокарда в условиях хронической активации симпатической нервной системы опосредованы стимуляцией образования ангиотензина II и альдостерона, а также локальных факторов роста, и повышением экспрессии цитокинов. На субклеточном уровне эти изменения реализуются за счет стимуляции митоген-активируемых протеинкиназ, которые в свою очередь активируют гены "раннего ответа", и таким образом инициируют процессы транскрипции, ведущие к увеличению белкового синтеза, образованию новых саркомеров, и их включению в структуру кардиомиоцитов.

Ключевые слова: симпатическая активация, структурно-функциональные изменения миокарда, сердечная недостаточность

Для цитирования: Осадчий О.Е. Роль активации симпатической нервной системы в развитии структурно-функциональных изменений миокарда при сердечной недостаточности. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(1): 180-188. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-180-188

For citation: Oleg E. Osadchii. Role of sustained sympathetic overactivation in the development of structural and functional myocardial changes in heart failure. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 25(1): 180-188. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-180-188

O. E. OSADCHII

ROLE OF SUSTAINED SYMPATHETIC OVERACTIVATION IN THE DEVELOPMENT OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL MYOCARDIAL CHANGES IN HEART FAILURE

The Faculty of Medicine, Aalborg University, Fredrik Bajers Vej 7E, Aalborg, Denmark, 9220.

ABSTRACT

Heart failure is associated with profound sympathetic overactivation, which initially develops as an adaptive effect that supports cardiac contractile function. Nevertheless, in the long term, sympathetic activation promotes

detrimental myocardial changes, and therefore contributes to systolic dysfunction and poor clinical prognosis. The current knowledge about the mechanisms of these maladaptive effects largely stems from the animal studies that utilized a model of heart failure induced by chronic administration of adrenergic agonists. In this model, sustained adrenergic overactivation was found to induce cardiac hypertrophy owing to the increased protein synthesis in cardiac myocytes, and to promote myocardial fibrosis by stimulating collagen production in cardiac fibroblasts. Catecholamines also produce toxic effects leading to the myocyte cell death via necrosis and apoptosis. Systolic dysfunction in the setting of adrenergic overactivation is partly attributed to the eccentric ventricular chamber remodeling, an effect related to the increased activity of matrix metalloproteinases which digest cross-linked collagen, and promote myocyte slippage. At the cellular level, cardiac contractile failure is linked to the impaired calcium handling. Beta-adreneregic stimulation causes hyperphosphorylation of the ryanodine receptor (RyR2) via cAMP-protein kinase A-dependent mechanism, which increases RyR2 open probability, and hence contributes to the calcium leakage, resulting in depleted sarcoplasmic reticulum calcium stores. This change is further exacerbated owing to the decreased SERCA2a expression in failing cardiac myocytes, which impairs sarcoplasmic reticulum calcium uptake in diastole. Overall, myocardial structural changes upon sustained adrenergic overactivation are related to the increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, stimulation of the myocardial growth factors, and increased expression of cytokines. The adrenergic cellular growth-promoting effects are mediated through the mitogen-activated protein kinase signaling pathway, transient up-regulation of the immediate-early genes, and activation of transcription factors. These effects translate to the increased synthesis of contractile proteins and their assembly into the organized sarcomeric units in cardiac myocytes.

Keywords: sympathetic activation, myocardial changes, heart failure

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что развитие заболеваний сердца сопровождается выраженной активацией симпатической нервной системы. Эта связь доказывается, прежде всего, увеличением плотности импульсации в симпатических нервах и многократным повышением содержания норадреналина в плазме крови у больных с сердечной недостаточностью в сравнении со здоровыми людьми [1, 2]. В начальной стадии симпатической активации отводится роль адаптивного механизма, который позволяет поддерживать адекватную насосную функцию сердца, несмотря на наличие патологических структурных изменений кардиомиоцитов, возникающих, например, после перенесенного инфаркта миокарда. Однако если симпатическая активация сохраняется на долговременной основе, то она вызывает ряд неблагоприятных структурно-функциональных изменений миокарда и таким образом становится механизмом, который вносит существенный вклад в прогрессирование сердечной недостаточности. В частности, клинические исследования убедительно демонстрируют, что смертность у кардиологических пациентов возрастает по мере увеличения уровня норадреналина в системном кровотоке [2] или его локального выделения из симпатических терминалей сердца в кровь коронарного синуса [3]. Соответственно, устранение эффектов симпатической активации, например, путём использования бета-блокаторов, является одним из основополагающих принципов в лечении сердечной недостаточности.

В экспериментальных исследованиях роль симпатической активации в патогенезе сердечной недостаточности может быть изучена с использованием модели, предусматривающей хроническое (в течение нескольких дней, недель, или даже месяцев) введение животным норадреналина или его аналогов, более селективных по отношению к бета-адренорецепторам [4, 5]. В данной обзорной статье обобщены наиболее важные результаты, полученные с использованием этой экспериментальной модели, применительно к части исследований, которые касаются патологических структурных изменений миокарда, его сократительной дисфункции, а также системных и клеточных механизмов, опосредующих негативные эффекты адренергической активации.

Общая характеристика патологических изменений миокарда при адренергической активации

Хроническая активация симпатической нервной системы сопровождается развитием гипертрофии и фиброза сердечной мышцы, а также появлением очаговых дегенеративных изменений, связанных с гибелью кардиомиоцитов. В опытах на крысах введение изопротеренола (агонист бета-адренорецепторов) в течение одной-четырех недель приводит к возрастанию массы сердца до 70% [4, 5], что обусловлено утолщением мышечных волокон, преимущественно в стенке левого желудочка, а также увеличением пропорционального содержания саркоплазмы по отношению к ядерной части кардиомиоцитов. Гипертрофия миокарда связана с увеличением размеров кардиомиоцитов, но не их количества, поскольку кардиомиоциты во взрослом периоде жизни являются зрелыми клетками, не способными к пролиферации.

В общем виде, развитие гипертрофии сердца в данной модели может происходить по двум патогенетическим сценариям, которые не исключают друг друга. В первом случае, она развивается компенсаторно как последствие перенесенного микроинфаркта. Норадреналин

увеличивает частоту сердцебиений, тем самым повышая потребность миокарда в кислороде, и вместе с тем, сужает коронарные сосуды, ограничивая, таким образом, его доставку к мышечным клеткам. Возникший дисбаланс в кислородном обеспечении приводит к ограниченному некрозу кардиомиоцитов [6, 7], в основном в субэндокардиальных участках, отличающихся недостаточным коллатеральным кровоснабжением. Некроз кардиомиоцитов и связанная с этим сократительная дисфункция впоследствии частично компенсируются за счет гипертрофии мышечных волокон в тех областях левого желудочка, которые сохранили жизнеспособность. В соответствии с другим механизмом, гипертрофия сердца может быть обусловлена прямым воздействием адренергического агониста на кардиомиоциты, и следовательно развиваться независимо от того, присутствует ишемическое повреждение или нет. Так, например, в опытах на изолированной культуре кардиомиоцитов действие микромолярных концентраций норадреналина или изопротеренола сопровождается стимуляцией клеточного роста, увеличением обьема клеток и площади их поверхности [8, 9]. Есть основания полагать, что в условиях целого организма эти изменения могут приводить к гипертрофии миокарда независимо от изменения постнагрузки левого желудочка при хронической активации симпатической нервной системы. В частности, введение антигипертензивных препаратов в комбинации с норадреналином устраняет его прессорный эффект, но не препятствует развитию гипертрофии сердца [10].

Независимо от того, какой механизм превалирует, на клеточном уровне развитие гипертрофии миокарда связано со стимуляцией синтеза белка в кардиомиоцитах. Введение изопротеренола сопровождается снижением концентрации свободных аминокислот в плазме крови и увеличением их включения в структуру белков миокарда [11]. Данные изменения опережают во времени эффект увеличения массы левого желудочка, которое развивается позже.

Несмотря на то, что гипертрофия миокарда оптимизирует его сократительную функцию, она вызывает также и негативные последствия. Увеличение массы мышечных клеток в данных условиях не сочетается с пропорциональным увеличением васкуляризации миокарда, что предрасполагает к развитию ишемических повреждений, особенно при наличии атеросклеротических изменений в коронарных артериях [12]. Гипертрофия миокарда также увеличивает риск развития аритмий, поскольку формирование замкнутых аномальных путей проведения электрического импульса по механизму ре-энтри значительно облегчается при увеличении анатомических размеров левого желудочка [13].

Следует подчеркнуть, однако, что структурные изменения миокарда при хронической активации симпатической нервной системы затрагивают не только кардиомиоциты, но и сердечный интерстиций. Последнее реализуется за счет стимуляции синтеза коллагена фибробластами сердца, а также усиленной продукции белков внеклеточного матрикса, таких как ламинин и фибронектин [14-16]. Отложение коллагеновых волокон может происходить в межклеточных пространствах (*интерстициальный фиброз*), вокруг коронарных сосудов (*периваскулярный фиброз*), или в некротизированных участках миокарда, подвергнувшихся острой ишемии (*репаративный фиброз*). При адренергической активации данные изменения становятся более выраженными по мере увеличения возраста экспериментальных животных [16]. *Интерстициальный фиброз* вызывает функциональные нарушения в работе сердца посредством нескольких факторов. Прежде всего, усиленная продукция коллагена способствует повышению упругих свойств миокарда [15], что нарушает процесс наполнения желудочков кровью во время диастолы. В перспективе это приводит к увеличению конечно-диастолического давления в левом желудочке и застою крови в легочных микрососудах, то есть развитию сердечной недостаточности по диастолическому типу. Кроме того, фиброз нарушает нормальный цикл сокращения и расслабления миофибрил, окруженных жестким каркасом коллагеновых волокон, что со временем приводит к их дегенерации и атрофии [17], создавая тем самым предпосылки для сократительной дисфункции. Очаговые фиброзные изменения в ишемизированном миокарде (*репаративный фиброз*) препятствуют нормальному распространению электрического импульса, создавая локальный блок проведения, и тем самым увеличивая риск развития тахиаритмий по механизму ре-энтри [18]. В свою очередь, патофизиологическая роль *периваскулярного фиброза* состоит в том, что он создает структурные барьеры для диффузии кислорода из крови коронарных сосудов к клеткам сердца, а также препятствует полноценному расширению коронарных артерий, и следовательно, ограничивает возможности для увеличения кровотока в ситуациях, связанных с повышением потребности миокарда в кислороде (стресс, физическая нагрузка) [19].

Гибель кардиомиоцитов

Парадокс структурных изменений миокарда в условиях хронической активации симпатической нервной системы заключается в том, что рост и увеличение размеров одних кардиомиоцитов осуществляется параллельно с гибелью других в результате *некроза* и *апоптоза* [20, 21]. В па-

тогенезе *некроза* основным фактором является нарушение кислородного обеспечения кардиомиоцита, что приводит к угнетению образования АТФ в митохондриях за счет окислительного фосфорелирования, и, следовательно, парализует работу ионных насосов клетки. В результате резко увеличивается внутриклеточная концентрация натрия и кальция, возникает необратимая гиперконтрактура миофибрил, и развивается осмотический дисбаланс, с последующим набуханием кардиомиоцита и разрывом его плазматической мембраны [22]. Освобождение клеточного содержимого, включая лизосомальные ферменты, вызывает выраженную местную воспалительную реакцию. В отличие от этого, *апоптоз* является генетически запрограмированной гибелью клетки, которая реализуется независимо от образования АТФ, и проявляется в сморщивании кардиомиоцита, конденсации хроматина, и распаде мышечной клетки на отдельные фрагменты, окруженные участками неповрежденной мембраны (*апоптозные тельца*), которые затем фагоцитируются макрофагами [21]. Процессы апоптоза значительно активизируются при патологии сердца.

Рассматривая роль адренергической активации, важно отметить что гибель мышечных клеток (так называемый "кардиотоксичный" эффект катехоламинов) может развиваться независимо от ишемического повреждения, то есть за счет прямой стимуляции бета-адренорецептора, которая приводит к перегрузке кардиомиоцитов ионами кальция [22, 23]. В качестве другого механизма рассматривается увеличение образования в клетке свободнорадикальных форм кислорода и повреждение митохондрий [24, 25]. Поскольку сердечная мышца не обладает способностью к полноценной регенерации, даже незначительная гибель кардиомиоцитов вносит вклад в снижение функциональных резервов миокарда в осуществлении его насосной функции.

Сократительная дисфункция

В начальной стадии гипертрофия сердца играет адаптивную роль, поскольку, согласно закону Лапласа, утолщение мышечных волокон способствует снижению систолического напряжения стенки левого желудочка (wall stress), необходимого для генерации ударного обьема данной величины [26]. Это уменьшает энергетические затраты и потребление кислорода, связанные с осуществлением насосной функции. Соответственно, при умеренной гипертрофии миокарда, индуцированной путем хронического введения адренергического агониста, его сократительная функция хорошо сохранена или даже повышена [27, 28]. Поддержание адекватной сократимости сердечных волокон в данных условиях также обеспечивается за счет определенных электрофизиологических изменений, способствующих увеличению внутриклеточной концентрации кальция. В гипертрофированном миокарде происходит увеличение продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов [29], что подразумевает удлинение периода времени (фаза плато), в течение которого осуществляется вход кальция в клетку. Кроме того, одним из важных атрибутов гипертрофии сердца в условиях хронической активации симпатической нервной системы является угнетение Na^+-K^+ АТФазы [30, 31], и связанное с этим увеличение внутриклеточной концентрации натрия. Последнее приводит к стимуляции Na^+-Ca^{2+} обменника в сарколемме кардиомиоцита [32], что также увеличивает поступление кальция, и следовательно, стимулирует работу миофибрил.

С течением времени, однако, эти компенсаторные эффекты нивелируются за счет действия ряда факторов, которые приводят к сократительной дисфункции. В условиях хронической активации симпатической нервной системы развивается дилатация полости левого желудочка, которую связывают с повышением активности матриксных металлопротеиназ [33, 34]. Данные ферменты осуществляют протеолиз коллагеновых фибрил, образующих поперечные каркасные связи ("сшивку") между соседними пучками мышечных волокон в стенке левого желудочка. Устранение таких связей приводит к смещению интрамуральных слоев миокарда относительно друг друга, результатом чего является увеличение внутреннего диаметра левого желудочка. Последнее, в соответствии с формулой Лапласа, повышает систолическое напряжение стенки левого желудочка, что со временем приводит к дестабилизации его сократительной функции [26]. Другим фактором в развитии нарушений сократимости является гибель кардиомиоцитов, обусловленная необратимыми изменениями их ультраструктуры при действии норадреналина, о чем было сказано выше. Наконец, снижение сократимости миокарда при долговременной адренергической активации может усугубляться в результате истощения запасов катехоламинов в сердечной мышце, что связано с усиленной стимуляцией их выделения из симпатических волокон, а также ингибированием обратного захвата норадреналина пресинаптическими окончаниями [35].

На клеточном уровне сократительная дисфункция обусловлена нарушениями кальциевого гомеостаза. Стимуляция бета-адренорецептора увеличивает образование цАМФ в кардиомиоците и активирует протеинкиназу А, которая фосфорелирует рианодиновый рецептор (RyR2), выполняющий функцию кальций-высвобождающего канала в саркоплазматическом ретикулуме. Чрезмерная активация рианодинового рецептора приводит

к диссоциации кальстабина 2 – регуляторной субъединицы, необходимой для стабилизации кальций-высвобождающего канала в закрытом состоянии, что в итоге способствует "утечке" кальция в саркоплазму [36]. Помимо этого, в условиях хронической активации симпатической нервной системы происходит угнетение активности Ca^{2+} АТФазы (SERCA2a), которая обеспечивает обратный транспорт кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум во время диастолы [31]. Данные изменения в результате приводят к снижению запасов кальция в саркоплазматическом ретикулуме, и соответственно, к уменьшению его выделения при поступлении электрического импульса, инициирующего процесс сокращения миофибрил.

В недавно выполненных исследованиях было показано, что нарушения сократительной функции миокарда, индуцированные у крыс после введения адренергического агониста в течение 4 недель, могут быть предотвращены посредством увеличения экспрессии SERCA2a в кардиомиоцитах [37]. Данный механизм, следовательно, является одной из отправных точек для разработки нового направления (*генная терапия*) в лечении сердечной недостаточности.

Роль ренин-ангиотензиновой системы

Развитие структурных изменений миокарда при хронической активации симпатической нервной системы связано с повышением активности ренин-ангиотензиновой системы. Патофизиологическое значение данного механизма определяется рядом убедительных доказательств. Прежде всего, развитие гипертрофии сердца у крыс при введении изопротеренола сопровождается увеличением концентрации ангиотензина II в миокарде левого желудочка и в плазме крови [38, 39]. Также установлено, что при сочетанном действии изопротеренола и ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы устраняется не только эффект повышения концентрации ангиотензина II, но и нормализуется масса левого желудочка, а также снижается выраженность фиброзных изменений миокарда [40]. В дополнение к этому следует отметить, что рецепторы ангиотензина II выявлены в сердце различных млекопитающих, включая человека [41], и их стимуляция увеличивает продукцию коллагена фибробластами сердца, а также стимулирует белковый синтез и развитие гипертрофии кардиомиоцитов [42]. Другими словами, действие ангиотензина II приводит к тем же принципиальным структурным изменениям миокарда, что наблюдаются при хронической активации симпатической нервной системы.

Активация ренин-ангиотензиновой системы при введении адренергического агониста осуществляется посредством системных механизмов, а также локально, на уровне миокарда. Системные механизмы реализуются за счет прямой, осуществляемой через бета-адренорецептор, стимуляции образования ренина в юкстагломерулярных клетках почки [43], с последующим увеличением продукции ангиотензина II и его выделения в общий кровоток. Другой системный механизм заключается в увеличении выделения ангиотензина II из кардиоваскулярных симпатических нервных волокон в ответ на стимуляцию пресинаптических бета-адренорецепторов [44]. Локальная стимуляция ренин-ангиотензиновой системы непосредственно в сердце подтверждается тем, что адренергическая активация приводит к увеличению экспрессии ангиотензиногена в миокарде и фибробластах сердца [45], а также к повышению активности ангиотензин-превращающего фермента в левом желудочке, причем степень этих эффектов коррелирует с выраженностью гипертрофии миоцитов [38]. В этой связи представляется важным, что гипертрофия сердца и повышение концентрации ангиотензина II в левом желудочке в условиях хронической активации симпатической нервной системы сохраняются после двухсторонней нефрэктомии у крыс [39]; последнее предполагает самостоятельную роль внепочечных механизмов (и в том числе – сердечной ренин-ангиотензиновой системы) в осуществлении данных эффектов.

Интересно то, что помимо ангиотензина II, развитие структурно-функциональных изменений сердца при адренергической активации может быть опосредовано участием других элементов ренин-ангиотензиновой системы, и в частности, альдостерона. Известно, например, что изменения патоморфологии миокарда и его сократительной функции становятся менее выраженными в том случае, когда хроническое введение адренергического агониста осуществляется в комбинации с блокатором рецепторов альдостерона [34, 46]. Эти экспериментальные данные хорошо согласуются с результатами клинических исследований – у больных с сердечной недостаточностью отмечено повышение содержания альдостерона в плазме крови, и оно ассоциируется с существенным увеличением риска смертности при данной патологии [47]. Использование антагонистов альдостерона, наоборот, улучшает долговременный клинический прогноз при сердечной недостаточности [48, 49]. Роль альдостерона, очевидно, наиболее велика в развитии фиброза сердечной мышцы; в этом отношении, его эффекты реализуются за счет повышения активности НАДФ-оксидазы в макрофагах и эндотелиальных клетках, либо непосрдественно в митохондриях кардиомиоцитов, что ведет к генерации свободнорадикальных форм кислорода и развитию периваскулярной воспалительной реакции, с последующей пролиферацией фибробластов и увеличением продукции коллагена [50].

С другой стороны, нужно констатировать, что стимуляция ренин-ангиотензиновой системы является принципиальным, но далеко не един-

ственным патогенетическим звеном в развитии структурно-функциональных изменений сердца при активации симпатической нервной системы. В качестве других механизмов рассматриваются стимуляция паракринных факторов роста в клетках сердца [51], индукция процессов перекисного окисления липидов и образования свободнорадикальных форм кислорода [52], и повышение экспрессии цитокинов [10, 53]. Таким образом, не вызывает сомнений, что в основе этих изменений лежит сложный и многофакторный механизм, отдельные элементы которого могут пересекаться и дополнять друг друга.

Роль внутриклеточной сигнализации

На субклеточном уровне стимуляция процессов роста кардиомиоцитов в условиях адренергической активации связана с повышением активности митоген-активируемых протеинкиназ (МАП-киназы) [54, 55], которые подразделяются на несколько подгрупп (ERK, JNK и p-38 киназы). В миокарде желудочков крысы повышение активности JNK и ERK киназ происходит уже через 15 мин после внутривенного введения адренергического агониста, и достигает пиковых значений через 48 часов [56]. Роль данных ферментов состоит в активации, путем фосфорелирования, факторов транскрипции, что инициирует экспрессию генов, кодирующих синтез сократительных белков (α-актин, белок тяжелых цепей миозина) и компонентов внеклеточного матрикса (коллаген, фибронектин). Стимуляция синтеза белков, в свою очередь, приводит к образованию новых саркомеров, которые встраиваются в структуру кардиомиоцита, что увеличивает его размеры. На макроскопическом уровне эти изменения способствуют возрастанию площади поперечного сечения мышечных волокон, и в конечном итоге – утолщению стенки левого желудочка.

В регуляции данных процессов одной из основных мишеней МАП-киназ являются так называемые гены "раннего ответа", такие как *c-fos, c-myc, c-jun* и *jun-B*. Последние отвечают за образование факторов транскрипции, которые в свою очередь осуществляют индукцию генов, непосредственно контролирующих процессы роста кардиомиоцитов. В условиях *in vivo* повышение уровней экспрессии генов *c-fos*, *c-myc* и *jun-B* в миокарде желудочков происходит в течение 1-2 часов после введения адренергического агониста [57, 58]. Аналогичные эффекты можно наблюдать в опытах на изолированном сердце [59] и культуре кардиомиоцитов [60]. Экспрессия генов "раннего ответа", по всей видимости, играет ключевую роль в регуляции процессов саркомерогенеза. В частности, известно, что в культуре кардиомиоцитов из сердца крысы повышение экспрессии *c-fos* и *c-jun* при деиствии адренергического агониста сопровождается увеличением синтеза сократительных белков и их включением в структуру субьединиц саркомеров [60, 61].

Механизмы внутриклеточной сигнализации, регулирующие рост кардиомиоцитов, построены по каскадному типу. Это означает, что между стимуляцией бета-адренорецептора и повышением активности МАП-киназ существуют промежуточные звенья, роль которых состоит в "запуске" МАП-киназного механизма. Примером физиологических изменений, впоследствии ведущих к повышению активности МАП-киназ, может являться повышение внутрклеточной концентрации кальция и связанная с этим активация кальцинейрина – Ca^{2+} – зависимой протеинфосфатазы, участвующей в регуляции процессов транскрипции и клеточного роста. Предполагается, что стимуляция бета-адренорецептора инициирует процесс транслокации кальцинейрина в область ядра кардиомиоцита [55]. Кроме того, в опытах на трасгенных мышах показано, что бета-агонист не способен активировать ERK киназу, если в сердце животных присутствует доминантно-негативная форма кальцинейрина [55]. Данный механизм, однако, не является единственным. В качестве других регуляторов активности МАП-киназ рассматриваются протеинкиназа А, ферменты *Src*-семейства тирозиновых киназ, а также фосфотидилинозитол 3-киназа [62, 63, 64]. Кроме того, активация МАР-киназ при введении адренергического агониста может быть опосредована образованием свободнорадикальных форм кислорода (супероксид анион) [65], а также увеличением продукции цитокинов в миокарде [53].

Заключение

Модификации структуры кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса способствуют прогрессированию сердечной недостаточности и во многом определяют неблагоприятный клинический прогноз. Одной из иллюстраций такой взаимосвязи являются, например, результаты Фрамингемского исследования, которые показывают, что гипертрофия сердца является самостоятельным фактором риска внезапной сердечной смерти [66]. Следовательно, выяснение механизмов, вызывающих патологические структурно-функциональные изменения миокарда, представляется важным не только с теоретической, но и с практической точки зрения. Данные экспериментальных исследований, изложенные в настоящей статье, позволяют заключить, что ключевую роль в осуществлении этих изменений играет хроническая активация симпатической нервной системы. Прогресс, достигнутый в последние годы в понимании фундаментальных характеристик данного механизма, вероятно, может рассматриваться как первый шаг к усовершенствованию лечебно-диагностических алгоритмов, используемых в настоящее время в кардиологической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Greenwood J.P., Scott E.M., Stoker J.B., Mary D.A. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38(6): 1711-1717.

2. Cohn J.N., Levine T.B., Olivari M.T., Garberg V., Lura D., Francis G.S., Simon A.B., Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1984; 311(13): 819-823.

3. Kaye D.M., Lefkovits J., Jennings G.L., Bergin P., Broughton A., Esler M.D. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26(5): 1257-1263.

4. Osadchii O.E. Cardiac hypertrophy induced by sustained beta-adrenoreceptor activation: pathophysiological aspects. *Heart Fail Rev*. 2007; 12(1): 66-86.

5. Nichtova Z., Novotova M., Kralova E., Stankovicova T. Morphological and functional characteristics of models of experimental myocardial injury induced by isoproterenol. *Gen Physiol Biophys*. 2012; 31(2): 141-151.

6. Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol.* 1985; 17(4): 291-306.

7. Teerlink J.R., Pfeffer J.M., Pfeffer M.A. Progressive ventricular remodeling in response to diffuse isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats. *Circ Res.* 1994; 75(1): 105-113.

8. Schafer M., Frischkopf K., Taimor G., Piper H.M, Schlüter K.D. Hypertrophic effect of selective beta-adrenoceptor stimulation on ventricular cardiomyocytes from adult rat. *Am J Physiol.* 2000; 279(2): C495-C503.

9. Simpson P., McGrath A., Savion S. Myocyte hypertrophy in neonatal rat heart cultures and its regulation by serum and by catecholamines. *Circ Res.* 1982; 51(6): 787-801.

10. Barth W., Deten A., Bauer M., Reinohs M., Leicht M., Zimmer H.G. Differential remodeling of the left and right heart after norepinephrine treatment in rats: studies on cytokines and collagen. *J Mol Cel Cardiol.* 2000; 32(2): 273-284.

11. Deshaies Y., Willemot J., Leblanc J. Protein synthesis, amino acid uptake, and pools during isoproterenol-induced hypertrophy of the rat heart and tibialis muscle. *Can J Physiol Pharm*. 1981; 59(2): 113-121.

12. Marcus M.L., Koyanagi S., Harrison D.G., Doty D.B., Hiratzka L.F., Eastham C.L. Abnormalities in the coronary circulation that occur as a consequence of cardiac hypertrophy. *Am J Med.* 1983; 75(3A): 62-66.

13. Weiner M.M., Reich D.L., Lin H.M., Krol M., Fischer G.W. Increased left ventricular myocardial mass is associated with arrhythmias after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013; 27(2): 292-297.

14. Bhambi B., Eghbali M. Effect of norepinephrine on myocardial collagen gene expression and response of cardiac fibroblasts after norepinephrine treatment. *Am J Pathol.* 1991; 139(5): 1131-1142.

15. Jalil J.E., Doering C.W., Janicki J.S., Pick R., Shroff S.G., Weber K.T. Fibrillar collagen and myocardial stiffness in the intact hypertrophied rat left ventricle. *Circ Res.* 1989; 64(6): 1041-1050.

16. Wang J., Song Y., Li H., Shen Q., Shen J., An X., Wu J., Zhang J., Wu Y., Xiao H., Zhang Y. Exacerbated cardiac fibrosis induced by β-adrenergic activation in old mice due to decreased AMPK activity. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2016; 43(11): 1029-1037.

17. Jalil J.E., Janicki J.S., Pick R., Abrahams C, Weber KT. Fibrosis-induced reduction of endomyocardium in the rat after isoproterenol treatment. *Circ Res.* 1989; 65(2): 258-264.

18. Nguyen T.P., Qu Z., Weiss J.N. Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis: the road to repair is paved with perils. *J Mol Cell Cardiol.* 2014; 70: 83-91.

19. Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol.* 2000; 15(4): 264-272.

20. Goldspink D.F., Burniston J.G., Tan L.B. Cardiomyocyte death and the ageing and failing heart. *Exp Physiol.* 2003; 88(3): 447-458.

21. Singh K., Xiao L., Remondino A., Sawyer D.B., Colucci W.S. Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *J Cell Physiol*. 2001; 189(3): 257-265.

22. Mann D.L., Kent R.L., Parsons B., Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85(2): 790-804.

23. Ellison G.M., Torella D., Karakikes I., Purushothaman S., Curcio A., Gasparri C., Indolfi C., Cable N.T., Goldspink D.F., Nadal-Ginard B. Acute beta-adrenergic overload produces myocyte damage through calcium leakage from the ryanodine receptor 2 but spares cardiac stem cells. *J Biol Chem.* 2007; 282(15): 11397-11409.

24. Remondino A., Kwon S.H., Communal C., Pimentel D.R., Sawyer D.B., Singh K., Colucci W.S. Beta- adrenergic receptor-stimulated apoptosis in cardiac myocytes is mediated by reactive oxygen species/c-Jun NH_2-terminal kinase-dependent activation of the mitochondrial pathway. *Circ Res.* 2003; 92(2): 136-138.

25. Jiang S., Huo D., Wang X., Zhao H., Tan J., Zeng Q., O'-Rourke S.T., Sun C. β-adrenergic receptor-stimulated cardiac myocyte apoptosis: role of cytochrome P450 ω-hydroxylase. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2017; 70(2): 94-101.

26. Grossman W., Jones D., McLaurin L.P. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest.* 1975; 56(1): 56-64.

27. Stewart J.M., Patel M.B., Wang J., Ochoa M., Gewitz M., Loud A.V., Anversa P., Hintze T.H. Chronic elevation of norepinephrine in conscious dogs produces hypertrophy with no loss of LV reserve. *Am J Physiol.* 1992; 262(2): H331-H339.

28. Tang L., Gao W., Taylor P.B. Force-frequency response in isoproterenol-induced hypertrophied rat heart. *Eur J Pharmacol.* 1996; 318(2-3): 349-356.

29. Mészáros J., Ryder K.O., Hart G. Transient outward current in catecholamine-induced cardiac hypertrophy in the rat. *Am J Physiol.* 1996: 271(6): H2360-H2367.

30. Baek M., Weiss M. Down-regulation of Na^+ pump alpha 2 isoform in isoprenaline-induced cardiac hypertrophy in rat: evidence for increased receptor binding affinity but reduced inotropic potency of digoxin. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005: 313(2): 731-739.

31. Nakajima-Takenaka C., Zhang G.X., Obata K., Tohne K., Matsuyoshi H., Nagai Y., Nishiyama A., Takaki M. Left ventricular function of isoproterenol-induced hypertrophied rat hearts perfused with blood: mechanical work and energetics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009; 297(5): H1736-H1743.

32. Chorvatova A., Hart G., Hussain M. Na^+/Ca^{2+} exchange current ($I_{Na/Ca}$) and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release in catecholamine-induced cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 2004; 61(2): 278-287.

33. Siwik D.A., Kuster G.M., Brahmbhatt J.V., Zaidi Z., Malik J., Ooi H., Ghorayeb G. EMMPRIN mediates beta-

adrenergic receptor-stimulated matrix metalloproteinase activity in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 44(1): 210-217.

34. Veliotes D.G., Norton G.R., Correia R.J., Strijdom H., Badenhorst D., Brooksbank R., Woodiwiss A.J. Impact of aldosterone receptor blockade on the deleterious cardiac effects of adrenergic activation in hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010; 56(2): 203-211.

35. Mueller R.A., Axelrod J. Abnormal cardiac norepinephrine storage in isoproterenol-treated rats. *Circ Res.* 1968; 23(6): 771-778.

36. Marks A.R. Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics. *J Clin Invest.* 2013; 123(1): 46-52.

37. Mitsuyama S., Takeshita D., Obata K., Zhang G.X., Takaki M. Left ventricular mechanical and energetic changes in long-term isoproterenol-induced hypertrophied hearts of SERCA2a transgenic rats. *J Mol Cell Cardiol* 2013; 59: 95-106.

38. Grimm D., Elsner D., Schunkert H., Pfeifer M., Griese D., Bruckschlegel G., Muders F., Riegger G.A., Kromer E.P. Development of heart failure following isoproterenol administration in the rat: role of the renin-angiotensin system. *Cardiovasc Res.* 1998; 37(1): 91-100.

39. Nagano M., Higaki J., Nakamura F., Higashimori K., Nagano N., Mikami H., Ogihara T. Role of cardiac angiotensin II in isoproterenol-induced left ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 1992; 19(6): 708-712.

40. Grimm D., Holmer S.R., Riegger G.A.J., Kromer E.P. Effects of beta-receptor blockade and angiotensin II type I receptor antagonism in isoproterenol-induced heart failure in the rat. *Cardiovasc Pathol.* 1999; 8(6): 315-323.

41. Regitz-Zagrosek V., Friedel N., Heymann A., Bauer P., Neuss M., Rolfs A., Steffen C., Hildebrandt A., Hetzer R., Fleck E. Regulation, chamber localization, and subtype distribution of angiotensin II receptors in human hearts. *Circulation.* 1995; 91(5): 1461-1471.

42. Sadoshima J., Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. *Circ Res.* 1993; 73(3): 413-423.

43. Weinberger M.H., Aoi W., Henry D.P. Direct effect of beta-adrenergic stimulation on renin release by the rat kidney slice in vitro. *Circ Res.* 1975; 37(3): 318-324.

44. Nakamaru M., Jackson E.K., Inagami T. Beta-adrenoceptor-mediated release of angiotensin II from mesenteric arteries. *Am J Physiol*. 1986; 250(1): H144-H148.

45. Dostal D.E., Booz G.W., Baker K.M. Regulation of angiotensinogen gene expression and protein in neonatal rat cardiac fibroblasts by glucocorticoid and beta-adrenergic stimulation. *Basic Res Cardiol.* 2000; 95(6): 485-490.

46. Hori Y., Touei D., Saitoh R., Yamagishi M., Kanai K., Hoshi F., Itoh N. The aldosterone receptor antagonist eplerenone inhibits isoproterenol-induced collagen-I and 11β-HSD1 expression in rat cardiac fibroblasts and the left ventricle. *Biol Pharm Bull.* 2017; 40(10): 1716-1723.

47. Güder G., Bauersachs J., Frantz S., Weismann D., Allolio B., Ertl G., Angermann C.E., Störk S. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure. *Circulation*. 2007; 115(13): 1754-1761.

48. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., Cody R., Castaigne A., Perez A., Palensky J., Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 341(10): 709-717.

49. Pitt B., Remme W., Zannad F., Neaton J., Martinez F., Roniker B., Bittman R., Hurley S., Kleiman J., Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 348(14): 1309-1321.

50. Brown N.J. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2013: 9(8): 459-469.

51. Garlie J.B., Hamid T., Gu Y., Ismahil M.A., Chandrasekar B., Prabhu S.D. Tumor necrosis factor receptor 2 signaling limits β-adrenergic receptor-mediated cardiachypertrophy in vivo. *Basic Res Cardiol.* 2011; 106(6): 1193-1205.

52. Tanriverdi L.H., Parlakpinar H., Ozhan O., Ermis N., Polat A., Vardi N., Tanbek K., Yildiz A., Acet A. Inhibition of NADPH oxidase by apocynin promotes myocardial antioxidant response and prevents isoproterenol-induced myocardial oxidative stress in rats. *Free Radic Res.* 2017; 51(9-10): 772-786.

53. Murray D.R., Prabhu S.D., Chandrasekar B. Chronic beta-adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression. *Circulation.* 2000; 101(20): 2338-2341.

54. Bogoyevitch M.A., Andersson M.B., Gillespie-Brown J., Clerk A., Glennon P.E., Fuller S.J., Sugden P.H. Adrenergic receptor stimulation of the mitogen-activated protein kinase cascade and cardiac hypertrophy. *Biochem J.* 1996; 314(Pt 1): 115-121.

55. Zou Y., Yao A., Zhu W., Kudoh S., Hiroi Y., Shimoyama M., Uozumi H., Kohmoto O., Takahashi T., Shibasaki F., Nagai R., Yazaki Y., Komuro I. Isoproterenol activates extracellular signal-regulated protein kinases in cardiomyocytes through calcineurin. *Circulation*. 2001; 104(1): 102-108.

56. Takemoto Y., Yoshiyama M., Takeuchi K., Omura T., Komatsu R., Izumi Y., Kim S., Yoshikawa J. Increased JNK, AP-1 and NF-kB binding activities in isoproterenol-induced cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol.* 1999; 31(11): 2017-2030.

57. Brand T., Sharma H.S., Schaper W. Expression of nuclear proto-oncogenes in isoproterenol-induced cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 1993; 25(11): 1325-1337.

58. Robbins R.J., Swain J.L. C-myc protooncogene modulates cardiac hypertrophic growth in transgenic mice. *Am J Physiol.* 1992; 262(2): H590-H597.

59. Zimmer H.G. Catecholamine-induced cardiac hypertrophy: significance of proto-oncogene expression. *J Mol Med.* 1997; 75(11-12): 849-859.

60. Bishopric N.H., Jayasena V., Webster K.A. Positive regulation of the skeletal alpha-actin gene by Fos and Jun in cardiac myocytes. *J Biol Chem.* 1992; 267(35): 2535-2554.

61. Iwaki K., Sukhatme V., Shubeita H.E., Chien K.R. Alpha- and beta-adrenergic stimulation induces distinct patterns of immediate early gene expression in neonatal rat myocardial cells. *J Biol Chem.* 1990; 265(23): 13809-13817.

62. Daaka Y., Luttrell L.M., Lefkowitz R.J. Switching of the coupling of the beta2-adrenergic receptor to different G-proteins by protein kinase A. *Nature*. 1997; 390(6655): 88-91.

63. Zou Y., Komuro I., Yamazaki T., Kudoh S., Uozumi H., Kadowaki T., Yazaki Y. Both G_s and G_i proteins are critically involved in isoproterenol-induced cardiomyocyte hypertrophy. *J Biol Chem.* 1999; 274(14): 9760-9770.

64. Oudit G.Y., Crackower M.A., Eriksson U., Sarao R., Kozieradzki I., Sasaki T., Irie-Sasaki J., Gidrewicz D., Rybin V.O., Wada T., Steinberg S.F., Backx P.H., Penninger J.M. Phosphoinositide 3-kinase-deficient mice are protected from isoproterenol-induced heart failure. *Circulation*. 2003; 108(17): 2147-2152.

65. Zhang G.-X., Kimura S., Nishiyama A., Shokoji T., Rahman M., Yao L., Nagai Y., Fujisawa Y., Miyatake A., Abe Y. Cardiac oxidative stress in acute and chronic isoproterenol-infused rats. *Cardiovasc Res.* 2005; 65(1): 230-238.

66. Haider A.W., Larson M.G., Benjamin E.J., Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32(5): 1454-1459.

Поступила / Received 29.11.2017
Принята в печать / Accepted 10.01.2018

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов / The author declares no conflict of interest

Для корреспонденции: *Oleg E. Osadchii; tel.: +45-99-40-37-92; e-mail: osadchiy@hst.aau.dk; Faculty of Medicine, Aalborg University, Fredrik Bajers Vej 7E, Aalborg East, Denmark.*

For correspondence: *Oleg E. Osadchii; tel.: +45-99-40-37-92; e-mail: osadchiy@hst.aau.dk; Faculty of Medicine, Aalborg University, Fredrik Bajers Vej 7E, Aalborg East, Denmark.*