

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 611.018.74:616.12-008.331.1

Морфофункциональные изменения эндотелия в патогенезе гипертонической болезни

К. А. Сысоев^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова»
Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Сысоев Кирилл Александрович,
ФГБУН «Институт физиологии
им. И. П. Павлова» РАН,
наб. Макарова, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 199034.
E-mail: sysoev@infran.ru

Статья поступила в редакцию
07.07.17 и принята к печати 21.08.17.

Резюме

Эндотелий представляет собой многоуровневую клеточную структуру, пронизывающую все органы и системы организма. Гипертоническая болезнь (ГБ) является заболеванием, в основе патогенеза которого лежит нарушение регуляции тонуса магистральных артерий. Патогенетические основы ГБ, несмотря на интенсивные усилия, остаются неясными. Бесспорна неблагоприятная роль эмоционального стресса, гиподинамии, ожирения и нарушений водно-солевого обмена. Вместе с тем точные механизмы и предикторы развития артериальной гипертензии (АГ) в настоящее время не определены. Это препятствует профилактике и выявлению эссенциальной гипертензии на ранней стадии. Изучение функции эндотелия как мишени и предрасполагающего фона развития ГБ является задачей, имеющей как исследовательское, так и прикладное, клиническое значение. Действительно, если удастся выявить патогномоничные для развития АГ изменения эндотелиальной функции, — это позволит прояснить патогенетические основы заболевания и разработать адекватные медикаментозные схемы терапии. В обзоре рассмотрены накопленные на настоящее время данные по участию эндотелиальных клеток (ЭК) в развитии ГБ. Показан вклад изменений липидного обмена в физиологическое состояние эндотелиальной выстилки. Освещена роль нарушений эндотелиальной функции в увеличении продукции активных форм кислорода и дефектов метаболизма оксида азота. Продемонстрирована изученная авторскими коллективами активность следующих ферментных систем: НАДФН (никотинамидадениндинуклеотидфосфат)-оксидазы, циклооксигеназы, ксантиноксидоредуктазы и эндотелиальной NO-синтазы. Взаимодействие эндотелия и внеклеточного матрикса, а также эндотелия и гладкомышечных клеток также приведено согласно литературным данным. Освещена роль грелина, продуцируемого эндотелием в регуляции сосудистого тонуса. Показаны методические подходы к изучению ЭК *in vitro* в условиях гипоксии. Основным итогом проведенного анализа литературных данных является необходимость исследования функции эндотелия в условиях гипоксии *in vitro*, а также влияние тканевой и гемической гипоксии *in vivo*, что позволит установить вклад функциональных нарушений эндотелия в развитие ГБ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, эндотелий, эндотелиальные клетки

Для цитирования: Сысоев К. А. Морфофункциональные изменения эндотелия в патогенезе гипертонической болезни. Артериальная гипертензия. 2017;23(5):447–456. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-447-456

Morphofunctional alterations in endothelium in the pathogenesis of essential hypertension

K. A. Sysoev^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov Institute of Physiology, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kirill A. Sysoev,
Pavlov Institute of Physiology,
6 Makarov embankment, St Petersburg,
199034 Russia.
E-mail: sysoev@infran.ru

Received 7 July 2017;
accepted 21 August 2017.

Abstract

Endothelium is a multilevel cellular structure that permeates all organs and systems of the body. A disorder of the regulation of the arterial tone underlies essential hypertension. However, its pathogenesis basis, despite intense efforts, remains unclear. The unfavorable role of emotional stress, hypodynamia, obesity and disorder of water-salt metabolism is obvious. However, the exact mechanisms and predictors of the development of arterial hypertension (HTN) are not currently defined. This opposes the prevention and detection of essential hypertension at an early stage. The investigation of endothelial function as a target and a predisposing factor for HTN development is promising and implies both scientific and applied clinical significance. Indeed, understanding of pathognomonic endothelial alterations for HTN development will clarify its pathogenesis and will help the development of the adequate treatment protocols. The paper reviews current data on the involvement of endothelial cells (EC) in the development of HTN. The role of lipid disorders in the physiological state of the endothelium is shown. The role of endothelial dysfunction in increasing production of active oxygen species and disorders in the nitric oxide metabolism is highlighted. The activity of the following enzyme is reviewed: NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) oxidase, cyclooxygenase, xanthinoxidoreductase and endothelial NO synthase. The interaction of the endothelium and the extracellular matrix, as well as endothelium and smooth muscle cells, is also given according to the literature data. The role of ghrelin, produced by endothelium, in the regulation of vascular tone is highlighted. Methods of the EC assessment in vitro under hypoxia are presented. Based on the literature review, it is clear that the assessment of the endothelium under hypoxia is highly important, as well as the investigation of the influence of tissue and hemic hypoxia in vivo. These studies will help to establish the contribution of functional endothelial disturbances to the development of HTN.

Key words: arterial hypertension, essential hypertension, endothelium, endothelial cells

For citation: Sysoev KA. Morphofunctional alterations in endothelium in the pathogenesis of essential hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(5):447–456. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-447-456

Введение

Гипертоническая болезнь (ГБ), именуемая также эссенциальной гипертензией, либо артериальной гипертензией (АГ), представляет серьезную медико-социальную проблему. Возраст дебюта заболевания неуклонно снижается. Несмотря на интенсивные усилия, патогенез ГБ остается неясным. К факторам риска относят эмоциональный стресс, гиподинамию, ожирение и нарушение водно-солевого балан-

са. Однако разнообразие клинических проявлений и вариантов течения ГБ диктует поиск триггерных факторов, непосредственно запускающих патологический процесс. Состояние эндотелия критически важно для регуляции воздействия гуморальных субстанций и форменных элементов крови на тонус сосудистой стенки. Очевидно, что физиологически полноценный эндотелиальный барьер способствует эффективной регуляции сосудистого тонуса

посредством избирательной проницаемости для клеток крови и селективного ответа на возбуждающие стимулы. Особое значение имеет адгезивная способность эндотелиальных клеток (ЭК), так как чрезмерная адгезивность приводит к нарушению трансэндотелиальной миграции, а недостаточность адгезии нарушает межклеточное взаимодействие. Эндотелий имеет ряд особенностей, отличающих его от других типов клеток: широкий спектр синтезируемых субстанций (регуляторы гемостаза, сосудистого тонуса, проницаемости, а также цитокины), морфологические особенности (кавеолы, везикулы, липидные рафты, тельца Вайбеля–Паляде) и способность формировать щелевые контакты ввиду наличия изолированного рецепторного аппарата. Примечательно, что эндотелий находится под постоянным воздействием гемодинамических сил (напряжение сдвига), форменных элементов крови (адгезия, агрегация, трансэндотелиальная миграция), а также участвует в межмолекулярных и межклеточных взаимодействиях со структурами, расположенными в глубине сосудистой стенки.

Значительное влияние на эндотелий оказывает состояние липидного обмена. ЭК несут рецепторы для липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), являясь естественным резервуаром для связывания избытка ЛПНП. Постоянно взаимодействуя с клетками периферической крови, эндотелий осуществляет контроль миграции клеток в глубину сосудистой стенки. Так как кровоток зависит от ширины просвета сосудистого русла, принципиальное значение имеет баланс протромботических и антипротромботических факторов, продуцируемых эндотелием, что необходимо для регуляции адгезии тромбоцитов.

Важным аспектом является продукция эндотелием компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ): фибронектина, ламинина, коллагена и протеогликанов. Жесткость сосудистой стенки напрямую зависит от структуры ВКМ. Преобладание эластина увеличивает гибкость сосудистой стенки, а избыток коллагена приводит к ригидности.

Продукция ЭК ростовых факторов — трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β), инсулиноподобного фактора роста (IGF), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) — способствует перестройке сосудистой стенки при нарушенной регуляции. Провоспалительные цитокины (интерлейкин 1 бета (IL-1 β), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), IL-6) и хемокины (моноцитарный хемотаксический фактор 1 (MCP-1), эотаксин-3, IL-8; хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES)), синтезиру-

емые эндотелием, способствуют активации и проникновению в глубокие слои сосудистой стенки лейкоцитов (моноцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов). Продукция эндотелием активных форм кислорода (АФК), обладающих вазоконстрикторным эффектом, обеспечивает повышенный тонус мышечного слоя сосудистой стенки.

Все вышеперечисленные процессы вносят вклад в развитие АГ. Вместе с тем в процессе исследования возникает трудноразрешимая проблема, а именно: является дисфункция эндотелия причиной либо следствием АГ?

Последствия нарушения липидного обмена для эндотелия

Как было сказано выше, эндотелий сосудов представляет собой резервуар для связывания избытка ЛПНП. В исследовании V. Lubrano и S. Balzan [1] была освещена роль лектиноподобного рецептора для ЛПНП (LOX-1) в патогенезе сосудистых нарушений, включающих эссенциальную гипертензию. LOX-1 — рецептор, селективный для эндотелия [2]. Повышенная концентрация ЛПНП ведет к снижению продукции NO вследствие подавления активности eNOS [3]. Существует точка зрения, что биодоступность NO снижается под воздействием гиперхолестеринемии, повышающей активность аргиназы, что в свою очередь приводит к уменьшению субстрата для eNOS [4]. Уровень sLOX-1 (растворимой формы LOX-1) в сыворотке крови пациентов с гиперхолестеринемией сочетался с уменьшением NO-зависимой вазодилатации [3]. Повышенная экспрессия LOX-1 на клетках эндотелия у гипертензивных пациентов усиливает вазоконстрикцию и ведет к прогрессированию АГ вследствие усиления тканевой гипоксии.

Нарушение активности НАДФН-оксидазы — фактор прогрессирования артериальной гипертензии

Особую значимость в регуляции артериального давления (АД) имеет фермент НАДФН (никотинамидадениндинуклеотидфосфат)-оксидаза (NOX). В настоящее время известно 7 вариантов NOX. Эндотелий является одним из основных источников NOX в норме и при АГ, продуцируя NOX1, NOX2, NOX4 и NOX5. Супероксид-анион, который образуется при окислении НАДФН, обладает выраженным сигнальным эффектом, влияя на ослабление сосудистого тонуса. Вазорелаксация опосредуется оксидом азота, вырабатываемым под действием eNOS. Липофильность позволяет NO диффундировать, проникая в цитоплазму гладкомышечных клеток, где повышается уровень циклического гу-

анозинмонофосфата (цГМФ), что приводит к снижению уровня внутриклеточного кальция и расслаблению. Супероксид-анион взаимодействует с NO, образуя пероксинитрит, вызывающий вазоконстрикцию. Проведено несколько исследований, где продемонстрирована роль NOX в развитии АГ [5–7]. Мыши с нокаутом гена NOX2 (NOX2^{-/-}) оказались резистентными к гипертензии, вызванной ангиотензином II (АНГ-II) [5]. Также у мышей NOX2^{-/-} наблюдалась лучшая биодоступность NO по сравнению с контролем. Проводились экспериментальные исследования по изучению ингибиторов NOX2. У крыс линии SHR специфический ингибитор NOX2 (VAS 2870) уменьшал уровень АФК в ткани аорты, улучшая функцию эндотелия [5].

Повышенный синтез супероксид-аниона, по данным T. R. Nurkiewicz и соавторов (2010), приводит к нарушению сигнальных механизмов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках путем уменьшения уровня тетрагидробиоптерина — ключевого кофактора, необходимого для продукции оксида азота [8]. Повышенное образование пероксинитрита при взаимодействии супероксид-аниона с оксидом азота способствует образованию порочного круга: увеличение содержания супероксид-аниона приводит к повышению уровня пероксинитрита, что снижает активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), уменьшая синтез оксида азота [9]. Важно, что здоровый эндотелий обладает противовоспалительным эффектом вследствие ингибирования лейкоцитарной адгезии. Подавление активности eNOS приводит к усилению экспрессии молекул адгезии и активации такого хемокина, как MCP-1 [10]. Важным источником АФК помимо эндотелия являются гладкомышечные клетки, так как окисление НАДФН составляет непереносимое условие мышечного сокращения.

Циклооксигеназа как показатель состояния эндотелия

Другим важным аспектом повышения уровня АФК является активность фермента циклооксигеназы (COX). Существуют две изоформы циклооксигеназы: COX-1 и COX-2 [11]. В то время как COX-1 экспрессируется конститутивно, COX-2 активируют различные стимулы, включая провоспалительные и ростовые факторы [12]. Важнейшим источником COX является эндотелий. Согласно данным A. Virdis и S. Taddei [13], в эндотелии артериол пациентов с ГБ имеет место повышение активности COX-2, что является фактором подавления действия NO, и, по мнению авторов, служит основным источником продукции АФК у гипертензивных пациентов.

Ксантиноксидоредуктаза повышает продукцию эндотелием активных форм кислорода

Соотношение продуцируемых эндотелием АФК и NO также определяется активностью ксантиноксидоредуктазой (XOR) [14]. XOR метаболизирует пуриновые основания, катализируя окисление гипоксантина в ксантин, с дальнейшим образованием мочевой кислоты. Структурно XOR представляет собой гомодимер, каждая субъединица которого состоит из четырех окислительно-восстановительных участков: молибденсодержащий кофактор (Mo-co), флавинадениндинуклеотид (FAD) и два железосерных участка (Fe/S). Mo-co состоит из производного птерина и одного атома молибдена, который связан с дитиолоном, двумя атомами кислорода и атомом серы. Mo-co является местом окисления гипоксантина и ксантина, тогда как восстановление NAD⁺ и O₂ происходит в FAD. Два кластера Fe/S обеспечивают канал для потока электронов между Mo-co и FAD. Различающиеся по спектрам их специфического электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), эти Fe/S-центры оба ферредоксинового типа, но не идентичны [15]. За последние 40 лет сложилось мнение, что возрастание активности ксантиноксидазы при ишемии, гипоксии либо воспалении приводит к увеличению выработки АФК, что опосредует неблагоприятные клинические проявления. Однако недавние исследования выявили, что ксантиноксидаза в условиях патологии стимулирует выработку NO. Действительно, в отсутствие кислорода и при кислом pH ксантин-оксидаза демонстрирует нитрит-редуктазную активность, катализируя восстановление NO₂⁻ в NO в присутствии ксантина либо НАДН в качестве субстратов (доноров электронов) [16].

Производство эндотелием грелина способствует вазодилатации

В последнее время появились данные о роли грелина в развитии эндотелиальной дисфункции. Первоначально грелин был описан как субстрат, секретлируемый клетками желудка [17]. Затем появились данные о продукции грелина ЭК [18], а также об экспрессии рецепторов на поверхности эндотелиоцитов [19]. Было получено доказательство об особой роли грелина у пациентов с метаболическим синдромом. При внутриаартериальном введении грелин способствовал уменьшению эндотелиальной дисфункции, повышая доступность NO [20]. Антиоксидантные свойства грелина также были изучены: был обнаружен ингибирующий эффект грелина на продукцию НАДФН-оксидазы [21]. Получены доказательства действия грелина на тонус сосудистой стенки у пациентов с метаболиче-

ским синдромом. Введение в артерию предплечья грелина купировало эндотелиальную дисфункцию, увеличивая доступность NO [20] и устраняя дисбаланс между NO и эндотелином-1 (ЭТ-1) [22], что способствовало восстановлению равновесия между тоническими и дилатационными воздействиями.

Нарушение взаимодействия эндотелия и гладкомышечных клеток — путь прогрессирования артериальной гипертензии

Для патогенеза ГБ большое значение имеет взаимодействие эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов (ГКС). Поляризация ГКС определяет состояние сосудистого тонуса. Ввиду наличия щелевых контактов между ЭК и ГКС величина и знак заряда мембраны ЭК определяет поляризацию ГКС. Основная движущая сила гиперполяризации ЭК — это увеличение концентрации внутриклеточного кальция, что приводит к открытию кальций-связанных калиевых каналов [23]. Далее происходит гиперполяризация ГКС, которая может стимулироваться как непосредственно вследствие щелевого контакта, так и опосредованно путем выхода NO, H_2O_2 и K^+ [25].

Нарушения эндотелиальной функции у спонтанно гипертензивных крыс

Одним из подходов к изучению роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе АГ является использование линии спонтанно гипертензивных крыс (SHR). При исследовании уровня NO у крыс линии SHR несколькими научными группами выявился широкий разброс данных по содержанию метаболита. Наблюдался уменьшенный [26], нормальный [27] и даже повышенный [28] уровень NO, продуцируемый эндотелием сосудистой стенки.

В недавнем исследовании S. Al-Gburi и соавторов (2017) изучалась роль эндотелия в развитии адренергической регуляции тонуса сосудистой стенки у крыс линии SHR в зависимости от пола животных [29]. У самок SHR-крыс наблюдалось менее выраженное по сравнению с самцами α -адренергическое повышение тонуса сосудистой стенки аорты, в то время как индуцируемое через β -адренорецепторы расслабление стенки сосудистого русла аорты было более эффективным. Методом иммуногистохимии авторами установлено, что экспрессия α -адренорецепторов наблюдалась преимущественно на гладкомышечных клетках сосудистой стенки, в то время как β -адренорецепторы были представлены в основном на ЭК. Данные не различались у самцов и самок. Авторы заключают, что β -адренергическая вазодилатация сосудистой стенки опосредуется NO, продуцируемым ЭК.

В то же время авторами не выявлено доказательств влияния эстрогенов на β -адренергическую регуляцию тонуса сосудистой стенки. Таким образом, остается неясным, что является главным фактором половых различий адренергической регуляции сосудистого тонуса.

Эндотелий и натрийуретический пептид С-типа

В исследовании С. Caniffi и соавторов (2016) проводилось изучение роли натрийуретического пептида С-типа (CNP) у крыс линий Wistar и HRS [30]. CNP является одним из выделяемых эндотелием гиперполяризующих факторов. Роль CNP в патогенезе эссенциальной гипертензии важна вследствие расслабляющего воздействия на тонус сосудистой стенки. Авторами было продемонстрировано, что обусловленное CNP расслабление стенки аорты как у нормо-, так и у гипертензивных крыс опосредуется продукцией NO и открытием калиевых каналов. Возрастающее периферическое сопротивление и жесткость сосудистой стенки являются основными факторами, способствующими росту АД. Помимо структурных изменений жесткость стенок сосудов зависит от функциональной полноценности эндотелия. Авторы резюмируют, что в случае развития АГ имеет место нарушение механизмов CNP-обусловленного эффекта релаксации.

К. Nakao и соавторами (2017) проводилось изучение влияния CNP, продуцируемого эндотелием, на активность гуанилатциклазы В (GCB) гладкомышечной мускулатуры [31]. В эксперименте *in vivo* авторы изучали данные взаимодействия у мышей, нокаутированных по генам эндотелиального CNP и гладкомышечной GCB [31]. Мыши с отсутствующим геном эндотелиальной CNP демонстрировали значительное повышение кровяного давления и выраженный острый гипертензивный ответ на введение ингибитора NO-синтазы [31]. В тесте с ацетилхолином при исследовании колец брыжечной артерии вазорелаксация у мышей CNP^{-/-} была нарушена по сравнению с беспородными мышами. Также мыши CNP^{-/-} отличались повышенным уровнем ЭТ-1 и значительно сниженным ответом на введение антагониста рецептора ЭТ-1. Напротив, у мышей GCB^{-/-} не наблюдалось повышения АД по сравнению с беспородными мышами. Вазорелаксация ацетилхолином брыжеечных артерий также была подобна таковой у контрольной группы. В то же время индукция вазорелаксации с помощью CNP у GCB^{-/-} мышей была отрицательной по сравнению с беспородными мышами. Авторы заключили, что выделяемый эндотелием CNP способствует регуляции сосудистого тонуса и системного АД,

поддерживая функциональность эндотелия независимо от гладкомышечной GCB [31].

Эндотелий и жесткость сосудистой стенки

Жесткость сосудистой стенки является фактором прогрессирования АГ. Эндотелий непосредственно контактирует с компонентами ВКМ. ВКМ — основной структурный элемент, обеспечивающий жесткость сосудистой стенки. Просвет магистральных сосудов расширяется во время систолы для размещения объема крови фракции выброса, после чего в диастолу происходит перфузия тканей [32]. В значительной мере эффективность кровенаполнения определяется эластичностью, растяжимостью и восприимчивостью артериальных сосудов [32]. Снижение эластичности и возрастание жесткости приводят к повышению усилий по распределению кровотока, увеличению систолического давления, перегрузке объемом, гипертрофии миокарда и кардиоваскулярным нарушениям. Жесткость аортальной стенки влияет на микроциркуляцию и наоборот [32]. TGF- β является одним из основных стимулов перестройки ВКМ. ЭК значимо продуцируют TGF- β в активированном состоянии. Активирующими событиями являются гипоксия, напряжение сдвига и повышенная вязкость крови. Повышение активности TGF- β напрямую приводит к возрастанию синтеза фибронектина и коллагена, а также опосредованно стимулирует продукцию ВКМ через подавление коллагеназы и стимулирование образования TIMP, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ [32]. ET-1 пептид, секретируемый ЭК, обладает мощным вазоконстрикторным эффектом. Помимо митогенного и гипертрофического действия, ET-1 способен активировать перестройку ВКМ и стимулировать выработку фибробластами коллагена [32].

Нарушения микроциркуляции и артериальная гипертензия

Особое значение для функции эндотелия в развитии АГ имеет состояние микроциркуляции. Традиционно роль микроциркуляции артерий сводится к регуляции сосудистого сопротивления и поддержания метаболизма с помощью кровотока [33]. Мышечное сокращение артериальной стенки защищает нижележащие сосуды от повреждения вследствие роста давления, предотвращает избыточную перфузию тканей и создает резерв тока крови [33]. Также сосудистый тонус регулируется межклеточным электрическим соединением и субстанциями, синтезируемыми эндотелием: оксидом азота, простациклином, ET-1 и тромбоксаном A₂. Каждый из выделяемых эндотелием медиаторов проникает

в глубину сосудистой стенки, действуя на ГКС, вызывая дилатацию, гипертрофию либо фиброз. Также данные медиаторы способны проникать в глубину паренхимы. Особенно это касается капиллярного русла с его большой площадью в отсутствие ГКС, где эндотелий оказывает паракринный эффект на ткань паренхимы. Тканевая гипоксия, наблюдаемая при АГ, усиливает нарушения микроциркуляции, что ведет к прогрессированию заболевания.

Эндотелий и рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором

Особую группу сигнальных молекул, экспрессированных в цитоплазме ЭК, представляют рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором (PPAR). PPAR принадлежат к первому суперсемейству ядерных гормональных рецепторов. Данные рецепторы вовлечены во множество процессов гомеостатического и протективного характера, включая функционирование сердечно-сосудистой системы, регуляцию метаболизма, иммунитет, воспаление, тромбоз, ангиогенез и опухолевый рост. Описано три вида PPAR: PPAR- α , PPAR- β/δ и PPAR- γ . Для каждого из рецепторов существует свой путь регуляции АД. PPAR- α регулирует транспорт и окисление жирных кислот и обратное всасывание холестерина [34]. По данным С. Glineur и соавторов (2013), фенофибрат, являющийся агонистом PPAR- α , снижает продукцию ET-1 эндотелием за счет различных механизмов [35]. Во-первых, подавляется активность промотора ET-1 [35]. Во-вторых, уменьшается активность TGF- β , стимулирующего продукцию ET-1 [35]. В-третьих, стимулируется продукция транскрипционного фактора KLF-11 [35]. В работе Š. Jichova и соавторов (2016) проводилось экспериментальное исследование эффекта фенофибрата на течение злокачественной гипертензии у крыс линии TGR [36]. Авторы заключили, что антигипертензивное действие фенофибрата основано на подавлении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в частности АНГ-II. Причем подавлялась как системная, так и внутрипочечная трансформация АНГ-I в АНГ-II [36].

Участие PPAR- γ в регуляции АД осуществляется тремя путями: активация сигнальных путей MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) и PI3K (фосфоинозитид-3-киназа), модуляция РААС и стимулирование образования eNOS [37].

Влияние гипоксии на функциональную активность эндотелия

Особое значение в патогенезе АГ имеет состояние микроциркуляции магистральных артерий. Эф-

эффективность процессов ангиогенеза капиллярного русла крупных сосудов определяет адекватность метаболизма. В условиях гипоксии происходит нарушение окислительно-восстановительных механизмов поддержания сосудистого тонуса: избыточное образование АФК, накопление продуктов деградации ВКМ, уменьшение биодоступности оксида азота. Все перечисленные события ведут к формированию порочного круга: гипоксия, повышение тонуса сосудистой стенки, гипертрофия гладкой мускулатуры, продукция АФК, повреждение эндотелия, ухудшение микроциркуляции и усиление гипоксии. ЭК являются важным источником продукции специализированной группы белков, называемых факторами, индуцируемыми гипоксией (*hypoxia-inducible factors* — HIF). Хотя гипоксия является наиболее мощным фактором, провоцирующим ангиогенез, при хроническом недостатке уровня кислорода в тканях вновь образуемая капиллярная сеть не обладает полноценной эффективностью. В исследовании T. D. Nauta и соавторов (2017) изучалось воздействие гипоксии *in vitro* на ЭК микроциркуляторного русла (hMVEC), а также продукцию HIF-2 α hMVEC [38]. При нормальных условиях культивирования (20% O₂) с добавлением фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) и TNF- α ЭК прорастали в 3D фибриновую матрицу через 7 дней. В то время как в условиях гипоксии (1% O₂) прорастание hMVEC было сильно затруднено. Выключение гена HIF-2 α с помощью si-RNA частично восстанавливало прорастание в условиях гипоксии и увеличивало эффект при нормоксии, что указывает на ингибирующую роль HIF-2 α на прорастание эндотелия как при нормальном содержании кислорода, так и при гипоксии. В исследовании C. Befani и P. Liakos (2017) изучалось *in vitro* воздействие гипоксии на ЭК микроциркуляторного русла (линия HMEC-1), а также продукцию HIF-1 α и HIF-2 α [39]. Авторами отмечено, что для HIF-1 α максимальное воздействие гипоксии (четырекратное увеличение по сравнению с контролем) наблюдалось через 16 часов культивирования; в дальнейшем через 24–48 часов происходило постепенное снижение воздействия (двукратный рост). В то время как продукция HIF-2 α увеличивалась в 30 раз через 8 часов культивирования и оставалась повышенной в 20 раз спустя 48 часов. Авторами проводилась оценка транскрипционной активности генов HIF под воздействием гипоксии и при нормальных условиях после 4 и 24 часов культивирования. Выявлено, что в условиях гипоксии в клетках HMEC-1 транскрипционная активность HIF возрастала при культивировании в течение 4 часов в 10 раз, а через 24 часа — в 70 раз по сравнению с контролем.

В этом же эксперименте индуцированная гипоксией экспрессия мРНК ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1, хорошо известного как мишень для HIF-2 α) оставалась повышенной спустя 48 часов после культивирования. Экспрессия мРНК VEGF, который регулируется HIF-1 α и HIF-2 α , также повышалась под воздействием гипоксии и оставалась увеличенной после 48 часов культивирования. Пролиферативная активность HMEC-1 также изучалась в условиях гипоксии. Авторами было отмечено 30-процентное снижение пролиферации после 48 часов культивирования и 60-процентное — через 72 часа. Хемотактическая активность HMEC-1 также подверглась оценке в условиях гипоксии. Для оценки хемотаксиса использовались фильтры (размер пор 8 мкм), покрытые ламинином-1 и коллагеном IV. Хемотактическая активность HMEC-1 в условиях гипоксии существенно (на 50%) повышалась спустя 24 часа после культивирования вне зависимости от типа матрикса [39].

Для продукции НАДФН-оксидазы ЭК существует механизм стимуляции, связанный с ЭТ-1 [40]. Так, ЭТ-1 индуцирует экспрессию NOX2 эндотелием *in vitro*, а также продукцию АФК *ex vivo* ЭК выделенной артерии путем активации рецептора к ЭТ-1 [40]. ЭТ-1 также стимулирует образование супероксид-аниона при экспериментальной модели легкой гипертензии [40]. Существует также и обратная зависимость: в результате активности ЭТ-1 супероксид-анион, образующийся под действием NOX2, вызывает вазоконстрикцию [40].

Известно, что в ЭК митохондрии являются основным источником супероксид-аниона. В исследовании A. Koziel и W. Jarmuszkiewicz (2017) проводилось изучение влияния хронической гипоксии на окислительный метаболизм митохондрий ЭК [41]. Клетки эндотелия пупочной вены (HUVEC) культивировались в течение 6 дней при содержании кислорода 1%. Изучался эффект гипоксии как на уровне клетки, так и в выделенных митохондриях. В ЭК гипоксия угнетала тканевое дыхание при окислении аминокислот, жирных кислот и углеводов, в то же время стимулируя окисление кетогенных аминокислот. Гипоксия увеличивала продукцию АФК как в митохондриях, так и в цитоплазме, хотя антиоксидантная система (SOD1 и SOD2) и жизнеспособность клеток не изменялись. В митохондриях ЭК, подвергшихся гипоксии, увеличивалась активность цепи переноса электронов II комплекса (сукцината), а подавлялась — I комплекса (НАДФН). Активность II комплекса повышалась вследствие сукцинат-устойчивой продукции АФК, в основном благодаря обратному электронному транспорту. В целом авторы сделали очевидное за-

ключение, что хроническая гипоксия обуславливает переключение с аэробного на анаэробный метаболизм [41]. В работе Р. Hernansanz-Agustín и соавторов (2017) исследовалось влияние острой гипоксии на тканевое дыхание ЭК. Авторами было выявлено подавление I комплекса переноса электронов [42]. По мнению авторов, следствием острой гипоксии является активация обменника Na^+/H^+ , что ведет к росту продукции АФК [42]. Представляется, что существенным фактором прогрессирования АГ является тканевая гипоксия, способствующая продукции АФК и приводящая к стойкому повышению сосудистого тонуса.

АНГ-II, действуя через рецепторы к АНГ-II 1-го типа (AT-1R), способствует активации NOX, стимулируя продукцию АФК [43]. При гипертензии с участием АНГ-II АФК, продуцируемые под действием NOX-1, способствуют повреждению почек [43].

Эндотелий, иммунные нарушения и артериальная гипертензия

По данным Р. R. De Batista и соавторов (2014), экспрессия рецептора врожденного иммунитета TLR4 на клетках эндотелия повышается под действием РААС, способствуя поддержанию АГ [44]. Помимо этого, возрастание экспрессии TLR4 приводит к активации оксидативного стресса. Эссенциальная гипертензия трактуется авторами как воспалительный процесс низкой интенсивности [44].

Согласно G. F. Vomfim и соавторам (2012), активация TLR4 на ЭК приводит к умеренному воспалению и усиливает тонус сосудов у спонтанно гипертензивных крыс [45]. Также активирующее действие АНГ-II на TLR-4 приводило к дисфункции эндотелия, включая оксидативный стресс и активацию сигнальных путей $\text{MyD88 JNK/NF-}\kappa\text{B}$ [46]. В свою очередь подавление TLR-4 снижало продукцию АФК и стимулированную MyD88 продукцию IL-6 на эндотелии спонтанно гипертензивных крыс [47]. Митохондриальная внеклеточная ДНК также способствует гипертензии ввиду активации TLR-9 [48].

Т-регуляторные лимфоциты (Treg) также участвуют в патогенезе АГ. В исследовании М. О. Mian и соавторов (2016) изучалось влияние АНГ-II на дисфункцию и ремоделирование эндотелия у мышей $\text{Rag1}^{-/-}$ при дефиците FOXP3-позитивных Treg. У таких животных наблюдался усиленный ответ на АНГ-II в виде провоспалительной поляризации моноцитов/макрофагов и повреждения микрососудов по сравнению с мышами $\text{Rag1}^{-/-}$ без дефицита Treg.

Заключение

Таким образом, эндотелий при ГБ играет двоякую роль: с одной стороны, является отражением функциональных нарушений, а с другой — фактором прогрессии заболевания. Точные механизмы участия ЭК в запуске, развитии заболевания и поддержании порочных кругов патологического процесса требуют дальнейшего изучения. Вместе с тем имеется значительный массив данных, указывающих на ведущую роль эндотелиальной дисфункции в развитии АГ. Прежде всего, это дефект регуляторных механизмов продукции АФК и NO. Действительно, повышенная продукция NO при усиленном образовании супероксид-аниона ведет не к ослаблению тонуса, а к росту вазоконстрикции вследствие синтеза пероксинитрита. Продукция ЭК ростовых факторов (TGF- β) стимулирует синтез коллагена и ведет к возрастанию жесткости стенки магистральных артерий, что усугубляет течение ГБ.

В свете выявленных патологических изменений функционирования эндотелия при ГБ представляется наиболее обоснованной следующая цепочка активационных событий: гиподинамия, характерная для пациентов с ГБ, ведет к тканевой гипоксии, что нарушает микроциркуляцию артерий резистивного типа, повышает активность вазоконстрикторов (ЭТ-1), стимулирует ангиогенез, который из-за неполноценности новообразованной капиллярной сети ведет к прогрессированию функциональных нарушений (усиливает вазоконстрикцию). Для дальнейшего изучения роли эндотелия в запуске и развитии ГБ требуются исследования как на экспериментальном, так и на клиническом материале. В частности, необходимо изучать взаимодействие клеток крови с эндотелием *in vitro* и *in vivo* как у спонтанно гипертензивных крыс, так и у пациентов с ГБ. Анализ полученных данных поможет выявить точные механизмы роли эндотелия в патогенезе АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Работа поддержана программой Президиума РАН I.19 П, проект 0134–2015–0002. / The paper is supported by the Program of the Panel of the Russian Academy of Sciences I.19P, project # 0134–2015–0002.

Список литературы/References

1. Lubrano V, Balzan S. Roles of LOX-1 in microvascular dysfunction. *Microvasc Res.* 2016;105:132–40. doi:10.1016/j.mvr.2016.02.006
2. Chen M, Masaki T, Sawamura T. LOX-1, the receptor for oxidized low-density lipoprotein identified from endothelial cells: implications in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Pharmacol Ther.* 2002;95(1):89–100.

3. Kenney WL, Cannon JG, Alexander LM. Cutaneous microvascular dysfunction correlates with serum LDL and sLOX-1 receptor concentrations. *Microvasc Res.* 2013;85:112–17. doi:10.1016/j.mvr.2012.10.010
4. Holowatz LA, Santhanam L, Webb A, Berkowitz DE, Kenney WL. Oral atorvastatin therapy restores cutaneous microvascular function by decreasing arginase activity in hypercholesterolaemic humans. *J Physiol.* 2011;589(Pt 8):2093–103. doi:10.1113/jphysiol.2010.203935
5. García-Redondo AB, Aguado A, Briones AM, Salas M. NADPH oxidases and vascular remodeling in cardiovascular diseases. *Pharmacol Res.* 2016;114:110–20. doi:10.1016/j.phrs.2016.10.015
6. Forte M, Nocella C, De Falco E, Palmerio S, Schirone L, Valenti V et al. The pathophysiological role of NOX2 in hypertension and organ damage. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016;23(4):355–64. doi:10.1007/s40292-016-0175-y
7. Sahoo S, Meijles DN, Pagano PJ. NADPH oxidases: key modulators in aging and age-related cardiovascular diseases? *Clin Sci (Lond).* 2016;130(5):317–35. doi:10.1042/CS20150087
8. Nurkiewicz TR, Wu G, Li P, Boegehold MA. Decreased arteriolar tetrahydrobiopterin is linked to superoxide generation from nitric oxide synthase in mice fed high salt. *Microcirculation.* 2010;17(2):147–57. doi:10.1111/j.1549-8719.2009.00014.x
9. Channon KM. Tetrahydrobiopterin: Regulator of endothelial nitric oxide synthase in vascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2004;14(8):323–27. doi:10.1016/j.tcm.2004.10.003
10. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int.* 2014;2014:406960. doi:10.1155/2014/406960
11. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev.* 2004;56(3):387–437. doi:10.1124/pr.56.3.3
12. Feletou M, Huang Y, Vanhoutte PM. Endothelium-mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products. *Br J Pharmacol.* 2011;164(3):894–912. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01276.x
13. Viridis A, Taddei S. Endothelial dysfunction in resistance arteries of hypertensive humans: old and new conspirators. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016;67(6):451–57. doi:10.1097/FJC.0000000000000362
14. Kelley EE. A new paradigm for XOR-catalyzed reactive species generation in the endothelium. *Pharmacol Rep.* 2015;67(4):669–74. doi:10.1016/j.pharep.2015.05.004
15. Enroth C, Eger BT, Okamoto K, Nishino T, Nishino T, Pai EF. Crystal structures of bovine milk xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase: Structure-based mechanism of conversion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(20):10723–8.
16. Maia LB, Moura JJ. Nitrite reduction by xanthine oxidase family enzymes: a new class of nitrite reductases. *J Biol Inorg Chem.* 2011;16(3):443–460. doi:10.1007/s00775-010-0741-z
17. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999;402(6762):656–660. doi:10.1038/45230
18. Kleinz MJ, Maguire JJ, Skepper JN, Davenport AP. Functional and immunocytochemical evidence for a role of ghrelin and des-octanoyl ghrelin in the regulation of vascular tone in man. *Cardiovasc Res.* 2006;69(1):227–35. doi:10.1016/j.cardiores.2005.09.001
19. Iglesias MJ, Pineiro R, Blanco M, Gallego R, Diéguez C, Gualillo O et al. Growth hormone releasing peptide (ghrelin) is synthesized and secreted by cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 2004;62(93):481–488. doi:10.1016/j.cardiores.2004.01.024
20. Tesaro M, Schinzari F, Iantorno M, Rizza S, Melina D, Lauro D et al. Ghrelin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *Circulation.* 2005;112(19):2986–92. doi:10.1161/circulationaha.105.553883
21. Kawczynska-Drozd A, Olszanecki R, Jawien J, Brzozowski T, Pawlik WW, Korbut R et al. Ghrelin inhibits vascular superoxide production in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 2006;19(7):764–7. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.01.022
22. Tesaro M, Schinzari F, Rovella V, Di Daniele N, Lauro D, Mores N et al. Ghrelin restores the endothelin 1/nitric oxide balance in patients with obesity-related metabolic syndrome. *Hypertension.* 2009;54(5):995–1000. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137729
23. de Wit C, Griffith TM. Connexins and gap junctions in the EDHF phenomenon and conducted vasomotor responses. *Pflugers Arch.* 2010;459(6):897–914. doi:10.1007/s00424-010-0830-4
24. Maguire JJ, Skepper JN, Skepper JN, Davenport AP. Functional and immunocytochemical evidence for a role of ghrelin and des-octanoyl ghrelin in the regulation of vascular tone in man. *Cardiovasc Res.* 2006;69(1):227–235.
25. Félétou M, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarizations: past beliefs and present facts. *Ann Med.* 2007;39(7):495–516.
26. Chou TC, Yen MH, Li CY, Ding YA. Alterations of nitric oxide synthase expression with aging and hypertension in rats. *Hypertension.* 1998;31(2):643–8.
27. Kondrashov A, Vrankova S, Dvořánová I, Sevcík R, Parohová J, Barta A et al. The effects of new Alibernet red wine extract on nitric oxide and reactive oxygen species production in spontaneously hypertensive rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:806285. doi:10.1155/2012/806285
28. Nava E, Noll G, Luscher TF. Increased activity of constitutive nitric oxide synthase in cardiac endothelium in spontaneous hypertension. *Circulation.* 1995;91(9):2310–3.
29. Al-Ghuri S, Deussen A, Zatschler B, Weber S, Künzel S, El-Armouche A et al. Sex-difference in expression and function of beta-adrenoceptors in macrovessels: role of the endothelium. *Basic Res Cardiol.* 2017;112(3):29. doi:10.1007/s00395-017-0617-2
30. Caniffi C, Cerniello FM, Gobetto MN, Sueiro ML, Costa MA, Arranz C. Vascular tone regulation induced by C-type natriuretic peptide: differences in endothelium-dependent and independent mechanisms involved in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167817. doi:10.1371/journal.pone.0167817
31. Nakao K, Kuwahara K, Nishikimi T, Nakagawa Y, Kinoshita H, Minami T et al. Endothelium-derived C-type natriuretic peptide contributes to blood pressure regulation by maintaining endothelial integrity. *Hypertension.* 2017;69(2):286–296. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08219
32. Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, Rios F, Touyz RM. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications *Can J Cardiol.* 2016;32(5):659–68. doi:10.1016/j.cjca.2016.02.070
33. Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ, Freed JK, Ait-Aissa K et al. The human microcirculation. Regulation of flow and beyond. *Circ Res.* 2016;118(1):157–72. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.305364
34. Fruchart JC. Peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α): at the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2009;205(1):1–8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.008
35. Glineur C, Gross B, Neve B, Rommens C, Chew GT, Martin-Nizard F et al. Fenofibrate inhibits endothelin-1 expression by peroxisome proliferator-activated receptor α -dependent and independent mechanisms in human endothelial cells.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33(3):621–8. doi:10.1161/ATVBAHA.112.300665

36. Jichová Š, Doleželová Š, Kopkan L, Kompanowska-Jeziarska E, Sadowski J, Červenka L. Fenofibrate attenuates malignant hypertension by suppression of the renin-angiotensin system: a study in Cyp11a1-Ren-2 transgenic rats. *Am J Med Sci*. 2016;352(6):618–630. doi:10.1016/j.amjms.2016.09.008

37. Kvandová M, Majzúnová M, Dovinová I. The role of PPARgamma in cardiovascular diseases. *Physiol Res*. 2016;65(S3): S343–S363.

38. Nauta TD, van den Broek M, Gibbs S, van der Pouw-Kraan TC, Oudejans CB, van Hinsbergh VW et al. Identification of HIF-2α-regulated genes that play a role in human microvascular endothelial sprouting during prolonged hypoxia in vitro. *Angiogenesis*. 2017;20(1):39–54. doi:10.1007/s10456-016-9527-4

39. Befani C, Liakos P. Hypoxia upregulates integrin gene expression in microvascular endothelial cells and promotes their migration and capillary-like tube formation. *Cell Biol Int*. 2017;41(7):769–778.

40. Daiber A, Di Lisa F, Oelze M, Kröller-Schön S, Steven S, Schulz E et al. Crosstalk of mitochondria with NADPH oxidase via reactive oxygen and nitrogen species signalling and its role for vascular function. *Br J Pharmacol*. 2017;174(12):1670–1689. doi:10.1111/bph.13403

41. Koziel A, Jarmuszkiewicz W. Hypoxia and aerobic metabolism adaptations of human endothelial cells. *Pflugers Arch*. 2017;469(5–6):815–27. doi:10.1007/s00424-017-1935-9

42. Hernansanz-Agustín P, Ramos E, Navarro E, Parada E, Sánchez-López N, Peláez-Aguado L et al. Mitochondrial complex I deactivation is related to superoxide production in acute hypoxia. *Redox Biol*. 2017;12:1040–1051. doi:10.1016/j.redox.2017.04.025

43. Biancardi VC, Bomfim GF, Reis WL, Al-Gassimi S, Nunes KP. The interplay between Angiotensin II, TLR4 and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;120:88–96. doi:10.1016/j.phrs.2017.03.017

44. De Batista PR, Palacios R, Martín A, Hernanz R, Médiçi CT, Silva MA et al. Toll-like receptor 4 upregulation by angiotensin II contributes to hypertension and vascular dysfunction through reactive oxygen species production. *PloS One*. 2014;9(8): e104020. doi:10.1371/journal.pone.0104020

45. Bomfim GF, Dos Santos RA, Oliveira MA, Giachini FR, Akamine EH, Tostes RC et al. Toll-like receptor 4 contributes to blood pressure regulation and vascular contraction in spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(12):535–543. doi:10.1111/bph.13117

46. Hernanz R, Martinez-Revelles S, Palacios R, Martin A, Cachofeiro V, Aguado A et al. Toll-like receptor 4 contributes to vascular remodelling and endothelial dysfunction in angiotensin II-induced hypertension. *Br J Pharmacol*. 2015;172(12):3159–3176. doi:10.1111/bph.13117

47. Bomfim GF, Echem C, Martins CB, Costa TJ, Sartoretto SM, Dos Santos RA et al. Toll-like receptor 4 inhibition reduces vascular inflammation in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci*. 2015;122:1–7. doi:10.1016/j.lfs.2014.12.001

48. McCarthy CG, Wenceslau CF, Gouloupoulou S, Ogbi S, Baban B, Sullivan JC et al. Circulating mitochondrial DNA and Toll-like receptor 9 are associated with vascular dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res*. 2015;107(1):119–130. doi:10.1093/cvr/cvv137

49. Mian MO, Barhoumi T, Briet M, Paradis P, Schiffrin EL. Deficiency of T-regulatory cells exaggerates angiotensin II-induced microvascular injury by enhancing immune responses. *J Hypertens*. 2016;34(1):97–108. doi:10.1097/HJH.0000000000000761

Информация об авторе

Сысоев Кирилл Александрович — лаборатория сердечно-сосудистой и лимфатической систем Института физиологии им. И. П. Павлова РАН; научный сотрудник НИО ишемической болезни сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Kirill A. Sysoev, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences; Researcher, Research Department of Coronary Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre.