

Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
имени академика И. П. Павлова

Общероссийская
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (Санкт-Петербург)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Канада)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Волков В. С. (Тверь)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Занкетти А. (Милан, Италия)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Моисеев В. С. (Москва)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Слайт П. (Великобритания)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапино Д. (США)

Чурина С. К. (Санкт-Петербург)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)
ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-36338 от 22.05.09.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский ин-
декс научного цитирования,
импакт-фактор РИНЦ (2015) 0,727

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5000 экземпляров

Директор по маркетингу
Таничева А. А.

Главный бухгалтер
Шапсон М. В.

Технический редактор
Новоселова К. О.

Корректор
Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка
Морозов П. В.

Архив номеров: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной электронной библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru

по каталогу агентства «Роспечать»;
подписной индекс 36876 (стр. 84).
Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.
Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале
с коммерческой целью, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:

ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

18+

SINCE 1995

V.A. Almazov Federal North-West
Medical Research Centre

First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

Konradi A.O. (St Petersburg)

VICE-EDITORS

Baranova E. I. (St Petersburg)

Tsyrlin V. A. (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

Petrishchev N. N. (St Petersburg)

SCIENTIFIC EDITORS

Korostovtseva L. S. (St Petersburg)

Ratova L. G. (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)
O. Y. Atkov (Moscow)
A. Y. Bagrov (St Petersburg)
E. R. Barantsevich (St Petersburg)
C. L. Bassetti (Switzerland)
A. S. Galyavich (Kazan)
O. M. Drapkina (Moscow)
A. M. Kalinina (Moscow)
M. A. Karpenko (St Petersburg)
R. S. Karpov (Tomsk)
Zh. D. Kobalava (Moscow)
N. A. Koziolova (Perm)
Y. V. Kotovskaya (Moscow)
R. A. Libis (Orenburg)
O. M. Moiseeva (St Petersburg)
K. Narkiewicz (Poland)
D. V. Nebieridze (Moscow)
S. V. Nedogoda (Volgograd)
S. N. Orlov (Canada)
N. N. Petrishchev (St Petersburg)
G. I. Simonova (Novosibirsk)
V. N. Khirmanov (St Petersburg)
S. B. Shustov (St Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)
B. B. Bondarenko (St Petersburg)
S. K. Churina (St Petersburg)
V. A. Dobronravov (St Petersburg)
D. V. Duplyakov (Samara)
L. I. Gapon (Tyumen)
P. Hamet (Canada)
E. Lakatta (USA)
L. B. Lazebnik (Moscow)
C. Lenfant (USA)
A. I. Martynov (Moscow)
V. S. Moiseev (Moscow)
R. G. Oganov (Moscow)
E. V. Oschepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (Ohio, USA)
P. Sleight (Oxford, United Kingdom)
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)
V. S. Volkov (Tver)
A. Zanchetti (Milan, Italy)
E. V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

ISSN 1607-419X (printed)
ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate
PI# FS77-36338 dated
May 22, 2009, issued
by Federal Supervisory Service
on Mass Media, Information Technologies
and Mass Communication
(Roskomnadzor)

The Journal is recommended by the High
Attestation Commission as one
of the leading scientific journals
for publications

The Journal is included
in the Russian Citation Index,
RCI impact-factor (2015) 0,727

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

Director on Marketing Tanicheva A. A.
General Accountant Shapson M. V.
Technical editor Novoselova K. O.
Proofreader Afanasieva O. V.
Makeup Morozov P. V.

Archive: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:
htn.almazovcentre.ru

Advertising: ahleague@mail.ru
Editors, Editorial board and Editorial
Team do not hold responsibility
for advertising materials.

Subscription: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru

Rospechat catalogue #36876 (p. 84).
Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial reuse,
distribution, and reproduction, please,
contact ag_journal@almazovcentre.ru.
Non-commercial reuse, distribution,
and reproduction provided the original
work is properly cited, is permitted.

Editorial office: 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341, Russia.

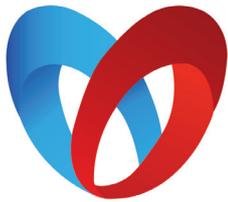
Phone/fax: +7(812)702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Содержание:

Content:

- 88 Васина Л. В., Власов Т. Д.,
Петрищев Н. Н. **Функциональная
гетерогенность эндотелия (обзор)**
- 103 Минушкина Л. О., Асейчева О. Ю.,
Кочкина М. С., Никитин А. Г., Затеищиков Д. А.
**Генетический полиморфизм генов цитокинов
системы воспаления и состояние сосудистой
стенки у больных артериальной гипертензией**
- 112 Горшунова Н. К., Медведев Н. В.
**Сопряженность гипертензивной
эндотелиальной дисфункции с выра-
женностью миокардиальных поражений
и хронической сердечной недостаточности
у больных старшего возраста**
- 122 Тульцева С. Н., Астахов Ю. С.,
Титаренко А. И., Руховец А. Г. **Суточный
профиль артериального давления
у пациентов с окклюзией вен сетчатки
молодого и среднего возраста**
- 131 Афлятумова Г. Н., Садыкова Д. И.,
Нигматуллина Р. Р., Чибирева М. Д.
**Характер нарушения функции эндоте-
лия при эссенциальной артериальной
гипертензии у подростков (клинико-
экспериментальное исследование)**
- 141 Худякова Н. В., Пчелин И. Ю.,
Шишкин А. Н., Смирнов В. В., Иванов Н. В.,
Макаренко М. В., Байрашева В. К.,
Старосельский К. Г. **Гипергомоцистеинемия
у мужчин с метаболическим синдромом
и ранними стадиями хронической
болезни почек**
- 150 Недогода С. В., Смирнова В. О.,
Барыкина И. Н., Саласюк А. С.,
Хрипаева В. Ю., Палашкин Р. В.,
Попова Е. А. **Влияние терапии препаратом
мелатонина на функцию эндотелия,
артериальное давление и сосудистую
жесткость у пациентов с метаболическим
синдромом и нарушениями сна**
- 160 Троицкая Е. А., Вельмакин С. В.,
Кобалава Ж. Д. **Концепция сосудистого
возраста: новый инструмент оценки
сердечно-сосудистого риска**
- Vasina L. V., Vlasov T. D.,
Petrishchev N. N. **Functional heterogeneity
of the endothelium (the review)**
- Minushkina L. O., Aseycheva O. Yu.,
Kochkina M. S., Nikitin A. G.,
Zateyshchikov D. A. **Genetic polymorphism
of the inflammatory cytokine genes and arterial
wall properties in hypertensive patients**
- Gorshunova N. K., Medvedev N. V.
**Association of hypertensive endothelial
dysfunction with the severity of myocardial
dysfunction and chronic heart failure in elderly
patients**
- Tultseva S. N., Astakhov U. S., Titarenko A. I.,
Rukhovets A. G. **24-hour blood pressure
profile in young and middle-aged patients
with retinal vein occlusion**
- Aflyatumova G. N., Sadykova D. I.,
Nigmatullina R. R., Chibireva M. D.
**Endothelial dysfunction in essential
hypertension in adolescents (clinical
and experimental study)**
- Hudiakova N. V., Pchelin I. Y., Shishkin A. N.,
Smirnov V. V., Ivanov N. V., Makarenko M. V.,
Bayrasheva V. K., Staroselsky K. G.
**Hyperhomocysteinemia in men with metabolic
syndrome and early stages of chronic kidney
disease**
- Nedogoda S. V., Smirnova V. O.,
Barykina I. N., Salasyuk A. S., Khripaeva V. Y.,
Palashkin R. V., Popova E. A. **Effects of melatonin
on blood pressure, endothelial function
and vascular stiffness in patients with metabolic
syndrome and sleep disorders**
- Troitskaya E. A., Velmakin S. V.,
Kobalava Z. D. **Concept of vascular age:
new tool in cardiovascular risk assessment**



Министерство здравоохранения Самарской области
Самарский государственный медицинский университет
Российское кардиологическое общество

10–11 ноября 2017 года
Самара

**6-я Всероссийская конференция
«Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы»**

Основные направления работы:

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Артериальная гипертензия
- Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
- Острый коронарный синдром
- Тромбоэмболия легочной артерии
- Хроническая сердечная недостаточность
- Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение)
- Интервенционная кардиология
- Сердечно-сосудистая хирургия
- Детская кардиология и кардиохирургия
- Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии
- Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей

Заявки принимаются до 1 июля 2017 года на e-mail:
duplyakov@yahoo.com или **samaracardio@micепartner.ru**

Место проведения:

Самара, отель «Холидей Инн», ул. А. Толстого, д. 99

Языки конференции: русский и английский

Регистрационный взнос: бесплатно

Требования к оформлению тезисов:

Тезисы подаются **ТОЛЬКО** на сайте конференции **www.samaracardio.ru** согласно указанным на сайте правилам.

Подача тезисов открывается **1 апреля 2017 года**

Дата окончания подачи тезисов — **1 июля 2017 года**

Форма участия молодых кардиологов (до 35 лет включительно) — научная сессия молодых исследователей, научная сессия «Редкие клинические случаи», постерная сессия студентов медицинских вузов.

Подробности на сайте www.samaracardio.ru



Глубокоуважаемые читатели!

Вашему вниманию предлагается очередной номер журнала, посвященный главным образом проблеме дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. Одним из актуальных направлений современной эндотелиологии является изучение фенотипических особенностей эндотелия в физиологических условиях и при различных заболеваниях. Факторы, определяющие функциональную гетерогенность и фенотип эндотелия (гемодинамические, межклеточные взаимодействия и т. д.), подробно рассматриваются в обзорной статье. Оценка роли этих факторов имеет большое значение для коррекции дисфункции эндотелия, использования эндотелиальных клеток, при создании стентов, лечения ишемии и т. д.

Ряд статей посвящен проблеме возрастных изменений сосудов. Подробно рассмотрена концепция сосудистого возраста, большой интерес представляют данные о ранних маркерах эндотелиальной дисфункции при эссенциальной гипертензии у подростков, а также о сопряженности гипертензивного эндотелия и выраженности повреждения миокарда при артериальной гипертензии у больных пожилого возраста. Материалы, приведенные в этих статьях, по сути своей, являются хорошей иллюстрацией изменения фенотипа эндотелия при сосудистой патологии.

Среди многих факторов, влияющих на функциональную активность эндотелия, важную роль игра-

ют цитокины. Новые интересные данные приведены в статье о полиморфизме генов провоспалительных цитокинов и их вовлеченности в формирование дисфункции эндотелия, развитие атеросклероза и артериальной гипертензии высокого риска, подтверждающие роль провоспалительных цитокинов в формировании как проатерогенного, так и прогипертензивного фенотипов эндотелия.

В настоящее время вопрос об эффективной коррекции дисфункции эндотелия, в том числе при артериальной гипертензии, еще очень далек от оптимального решения. Новые достижения в этой области, несомненно, имеют большое научное и практическое значение. С этой точки зрения большой интерес представляет статья о положительном влиянии мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и жесткость сосудов у больных метаболическим синдромом.

Статьи, представленные в данном номере, подтверждают эффективность многопланового, междисциплинарного подхода к изучению дисфункции эндотелия. Надеюсь, что они вызовут интерес у читателя и будут полезны для научной и практической деятельности.

С уважением,

член редколлегии, профессор,
заслуженный деятель науки
Н. Н. Петрищев

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор)

Л. В. Васина¹, Т. Д. Власов^{1,2}, Н. Н. Петрищев^{1,2}

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

² Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Васина Любовь Васильевна,
Институт экспериментальной
медицины, ФГБУ «СЗФМИЦ
им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: lubov.vasina@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
07.03.17 и принята к печати 23.03.17.*

Резюме

На основании данных отечественной и зарубежной литературы в обзоре систематизированы сведения об особенностях строения и функциях эндотелия сосудов головного мозга, сердца, легких, печени и почек. Эндотелиальные клетки обладают важными функциями, реализация которых зависит от гемодинамики и клеточного микроокружения конкретного органа или ткани. Проявления дисфункции эндотелия, направленность и выраженность изменений образования отдельных эндотелиальных факторов обусловлены гетерогенностью эндотелия и зависят от структуры, биохимической организации и функции органа. Понимание различий в морфологии и функциях различных субпопуляций эндотелиальных клеток имеет большое значение для лечения эндотелиальных дисфункций, протезирования сосудов, для реваскуляризации и регенерации ишемизированных органов.

Ключевые слова: гетерогенность эндотелия, микроокружение, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Васина Л. В., Власов Т. Д., Петрищев Н. Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). Артериальная гипертензия. 2017;23(2):88–102. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102

Functional heterogeneity of the endothelium (the review)

L. V. Vasina¹, T. D. Vlasov^{1,2}, N. N. Petrishchev^{1,2}

¹ V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov First St. Petersburg State Medical University,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lyubov V. Vasina,
Institute of Experimental Medicine,
V. A. Almazov Federal North-West
Medical Research Centre,
2 Akkuratova street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: lubov.vasina@gmail.com

Received 7 March 2017;
accepted 23 March 2017.

Abstract

The paper summarizes data about the structure and function of the endothelium of the brain vessels, heart, lungs, liver and kidneys. Endothelial cells have important functions, the implementation of which depends on the hemodynamic and cellular microenvironment of a particular organ or tissue. The manifestations of endothelial dysfunction, changes in the direction and intensity of the formation of individual endothelial factors due to the heterogeneity of the endothelium, and depend on the structure, organization and biochemical functions of the authority. Understanding the differences in morphology, ultrastructure, gene expression and function of various subpopulations of endothelial cells may be of therapeutic relevance for regenerative medicine, cell therapy of endothelial dysfunctions and ischemic revascularization.

Key words: heterogeneity of the endothelium, microenvironment, endothelial dysfunction

For citation: Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional heterogeneity of the endothelium (the review). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(2):88–102. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102

Одним из актуальных направлений современной эндотелиологии является изучение механизмов функциональной гетерогенности эндотелия, которая, как выяснилось, не только генетически детерминирована. На формирование фенотипа эндотелия влияют гемодинамические факторы, а также функция органа и взаимодействие эндотелиоцитов с другими клетками.

История изучения эндотелия берет свое начало в XVII веке. Сам термин «эндотелий» был предложен швейцарским патоморфологом Вильгельмом Гисом (Wilhelm His, 1865). В своем трактате «Оболочки и полости организма» Гис впервые описал основные отличительные особенности эндотелия. Изучение структурной гетерогенности эндотелия было основным направлением в эндотелиологии вплоть до середины XX века, в то время как целенаправленное изучение функции эндотелия фак-

тически берет начало с работ австралийского патолога Говарда Флори (1945), послуживших основой изучения эндотелиальной дисфункции, объединяющей весь спектр нарушений сердечно-сосудистой системы в целом [1].

Эндотелий сосудов является единым органом, участвующим в регуляции регионарного кровотока и микроциркуляции в соответствии с потребностями каждого органа или ткани. В различных участках сосудистой системы эндотелиоциты находятся в неодинаковых условиях гемодинамики, вследствие чего отличаются по форме, размерам, ориентации относительно оси сосуда и так далее [2]. Так, в обменных сосудах, прежде всего в капиллярах и венолах, выделяют пять специализированных форм эндотелиоцитов: соматический, фенестрированный, крупнокосочечный или печеночный синусоидного типа, решетчатый эндотелий

синусного типа, высокий эндотелий посткапиллярных венул [3, 4].

Эндотелиоциты соматического (закрытого) типа связаны плотными щелевыми контактами, базальная мембрана непрерывна; локализованы в микроциркуляторном русле экзокринных желез, центральной нервной системы, сердца, легких, тимуса, селезенки, кожи и некоторых других органах. Такой же тип эндотелия представлен также и во всех магистральных сосудах.

Эндотелий фенестрированного (перфорированного, пористого, висцерального) типа характеризуется наличием сквозных диафрагмированных пор (около 80 нм), микропиноцитозных везикул, непрерывной базальной мембраной; выстилает капилляры клубочков почечного тельца (нефронов), эндокринных желез, слизистой оболочки пищеварительного тракта, сосудистых сплетений мозга.

Синусоидный (большой пористый, крупнокосицевидный, печеночный) тип эндотелия отличается наличием крупных межклеточных и трансцеллюлярных каналов (0,5–3 мкм), базальная мембрана прерывиста или отсутствует; типичен для сосудов костного мозга (обеспечивает миграцию форменных элементов крови), печени и коры надпочечников.

Решетчатый (синусный) тип эндотелия характерен для венозных синусов красной пульпы селезенки, представлен палочковидными (веретеновидными) клетками, окруженными базальной

мембраной и контактирующими боковыми микроотростками, в узких (1–3 мкм) промежутках между которыми происходит миграция клеток крови.

Выделяют еще один тип эндотелиоцитов — высокий эндотелий посткапиллярных венул, специфичный для венул лимфоидных органов. Для этого типа клеток характерны кубовидная форма и наличие везикуло-вакуольных органелл. Кроме того, в эндотелии различных типов наблюдается экспрессия различных наборов молекул межклеточной адгезии.

Эндотелий лимфатических сосудов, по сравнению с таковым кровеносных сосудов, имеет более тонкие клетки, содержащие увеличенное количество лизосом и крупных везикул, базальная мембрана прерывиста или отсутствует, эндотелиоциты фиксированы к подлежащим структурам якорными (стропными) филаментами.

Кроме морфологического различия эндотелиальные клетки различных органов существенно различаются по генной и биохимической специфичности, типам рецепторов, набору ферментов, трансмиттеров и так далее.

Эндотелиоциты выполняют многочисленные функции, в том числе барьерную, участие в иммунных реакциях, гемостазе, ангиогенезе, регуляции тонуса сосудов, миграции лейкоцитов. Эти функции реализуются при участии биологически активных веществ, образующихся в эндотелии (табл.).

Таблица

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЭНДОТЕЛИЯ

| Функции эндотелия | Основные факторы и их эффекты |
|-------------------|---|
| Вазомоторная | Вазоконстрикторы: эндотелин-1 (ЕТ-1), тромбоксан А ₂ , 20-НЕТЕ (20-гидроксиэйкозотетраеновая кислота), ангиотензин II; Вазодилататоры: оксид азота (NO), простаглицлин (PGI ₂), эндотелиальный гиперполярирующий фактор (EDHF), натрийуретические пептиды (BNP, C-type NP), адреномедуллин |
| Гемостатическая | Атромбогенные факторы: NO, PGI ₂ , простаглицлин E ₂ , тромбомодулин (ТМ), ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), тканевой активатор плазминогена (t-PA), урокиназа, рецепторы для плазминогена и урокиназы, антитромбин III, рецепторы для протеина С, протеин S, аннексин А5; Тромбогенные факторы: фактор Виллебранда (vWF), тканевой фактор (TF), ингибиторы активатора плазминогена (PAI-1 и PAI-2) |
| Адгезионная | Адгезивные молекулы суперсемейства иммуноглобулинов (ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule, CD54a), ICAM-2 (CD102), молекула адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток (PECAM-1, Platelet/endothelial cell adhesion molecule, CD31), молекула адгезии сосудистого эндотелия VCAM-1 (Vascular cellular adhesion molecule, CD106); Селектины (Е-селектин, Р-селектин) |
| Ангиогенная | Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), трансформирующий фактор роста (TGF-β) и другие |

Функциональная гетерогенность эндотелия проявляется в том, что в различных отделах сосудистой системы образование указанных факторов отличается. Так, эндотелиоциты легочной артерии содержат больше ангиотензинпревращающего фермента, чем эндотелиоциты мозговых артерий [5]. В легочных артериях и артериолах фактор Виллебранда (vWF) и P-селектин локализуются в тельцах Weibel–Palade, при этом эндотелий легочных капилляров, несмотря на отсутствие телец Weibel–Palade, также экспрессирует и vWF, и P-селектин [6].

Активность эндотелиальной синтазы оксида азота (endothelial NO-synthase, eNOS) в эндотелии артерий выше, чем в эндотелии вен, в них же образуется больше vWF, а также меньше тромбомодулина и рецепторов к протеину С по сравнению с эндотелием вен [7]. В эндотелии эндокарда также отмечается высокая степень экспрессии vWF и eNOS. При этом в эндокардиальных эндотелиоцитах наибольшая концентрация eNOS отмечается в аппарате Гольджи, тогда как в миокардиальных капиллярных эндотелиоцитах eNOS распределена по всей цитоплазме [7].

Определенная направленность гистогенетических процессов, приводящих к дифференциации различных участков сосудистого русла, определяется генетической программой. В связи с этим на формирование эндотелиального фенотипа оказывает влияние комплекс других факторов: местных условий гемодинамики, интенсивности процессов обмена, степени развития функции органов и тканей, а также межклеточное взаимодействие.

Варианты фенотипов эндотелия соответствуют его функциям: в зависимости от метаболизма тех или иных биологически активных веществ могут преобладать барьерный фенотип, про- или противовоспалительный фенотипы, про- или антикоагулянтный фенотипы и так далее [8].

Фенотипические особенности эндотелия артерий и вен

Свойства эндотелия артерий и вен обусловлены избирательной экспрессией генов, приводящей к образованию специфических белков.

Так, в эндотелии артерий присутствуют:

- селективный трансмембранный протеин EPN-B2 [9];
- дельтаподобный лиганд 4 (delta-like ligand 4, Dll4) [10];
- подобная рецептору активина киназа 1 (activin-receptor-like kinase 1, Alk1) [11];
- эндотелиальный PAS домен белка 1 (endothelial PAS domain protein 1, EPAS 1) или фактор 2 альфа,

индуцируемый гипоксией (Hypoxia-inducible factor 2 alpha, HIF-2 α) [12];

- транскрипционные факторы Hey1 и Hey2 [13];

- связанный с мембраной корецептор тирозинкиназных рецепторов для сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular-endothelial growth factor, VEGF) и семафорина нейропилина 1 (neuropilin 1, NRP1) [14];

- децидуальный белок, индуцированный прогестероном (decidual protein induced by progesterone, Depp) [15].

К специфическим белкам венозных эндотелиоцитов относятся:

- нейропилин 2 (neuropilin 2, NRP2) [16];
- эритропоэтинпродуцирующий гепатоцеллюлярный рецептор ((erythropoietin-producing hepatocellular receptor, EphB4) [17];
- транскрипционный фактор II COUP-TFII (расположенный выше по течению промотор овальбумина курицы, Chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor II) [18].

Семейства рецепторных тирозинкиназ Eph и их мембранно-связанных лигандов эфрин (Ephrins, EPN) имеют широкий профиль экспрессии в эмбриональных и взрослых тканях. Предполагается, что EPN-B2 может играть важную роль при формировании мышечной стенки артерий, поскольку экспрессия этого лиганда отмечается не только на артериальном эндотелии, но и на гладкомышечных клетках и перicyтах. Значение эфрин в ангиогенезе было подтверждено на нокаутных мышцах. У эмбрионов мыши с «нокаутом» гена EFN-B2 наблюдается нарушение кровоснабжения формирующихся органов и тканей, вызванное повреждением кровеносных сосудов [19].

Delta-like 4 (Dll4), или дельтаподобный лиганд 4, является трансмембранным лигандом для Notch-рецепторов и экспрессируется на эндотелии артериальных сосудов и на эндотелии вновь образующихся капилляров. Notch-рецепторы и их лиганды обеспечивают клеточную дифференцировку в процессах миогенеза, нейрогенеза и развития лимфоидной ткани. Показана разнонаправленная регулирующая роль Dll4 в опухолевом ангиогенезе, в частности, в опухолевых клетках Dll4 функционирует как отрицательный регулятор VEGF-стимулированного опухолевого ангиогенеза, уменьшая количество кровеносных сосудов [20].

Эндотелиальный PAS домен белка 1 (endothelial PAS domain protein 1, EPAS 1) или фактор 2 альфа, индуцируемый гипоксией (Hypoxia-inducible factor 2 alpha, HIF-2 α). Основная функция EPAS 1 заключается в регуляции VEGF-индуцированного неоан-

гиогенеза, преимущественно в эндотелии артерий и капилляров в легких, а также в эндотелии капилляров, участвующем в формировании гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [21]. Белки семейства HIF участвуют во множественных физиологических реакциях на гипоксию, включая эритроцитоз и обновление легочного сосудистого русла. Появляется все больше сведений о том, что активация HIF является защитным механизмом при ишемических заболеваниях сердца. Установлено, что увеличение экспрессии HIF может способствовать ангиогенезу в ишемизированном миокарде.

Подобная рецептору активина киназа 1 (activin receptor-like kinase 1, ALK1) является частью TGF- β рецепторного комплекса в эндотелиоцитах. ALK1 относится к I типу рецепторов трансформирующего фактора роста бета (transforming growth factor- β , TGF- β) и локализуется в эндотелии артерий. Хотя рецептор I типа и содержит серинтреонин-протеинкиназный домен, он не способен самостоятельно, без рецептора II типа, связывать TGF- β и передавать биологические сигналы. ALK1 в эндотелиальных клетках связывается с TGF- β с помощью TGF- β -RII (рецептор TGF- β II типа). TGF- β 1 сигнальная трансдукция в эндотелиальных клетках является уникальной, поскольку затрагивает пути передачи сигнала, оказывающие противоположное влияние на пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток: классический Smad-зависимый (Sma and Mad related proteins) путь через TGF- β -RII и TGF- β -RI (ALK-5) с последующей активацией Smad2 и Smad3 и TGF- β -RII и ALK-1-опосредованный. Баланс между этими сигнальными путями реализуется через эндоглин (CD105), являющийся одним из рецепторов III типа TGF- β , который блокирует передачу сигнала, инициированного ALK-5, тогда как активирует ALK-1-опосредованный путь [22].

HESR1 (HEY-1/HRT-1/CHF-2/gridlock), HEY-2 (Hairy/enhancer-of-split related with YRPW motif 2), HIF-2 α (Hypoxia-inducible factor 2 alpha) как транскрипционные факторы участвуют в процессе васкуляризации органов и тканей. HESR1 в большом количестве представлен в эндотелии аорты и капилляров. Повышенная экспрессия HESR1 в эндотелиальных клетках ингибирует синтез рецептора VEGF R2, блокируя тем самым формирование сосудистой сети. Роль HEY-2 в васкулогенезе на сегодняшний день до конца не установлена. Показано, что данный транскрипционный фактор участвует в передаче сигналов в эндотелии при формировании сети капилляров [13].

Недавно обнаружен еще один класс экспрессирующихся на клетках эндотелия рецепторов — ней-

ропилины. Семейство нейропилинов (Nrp) состоит из двух гомологичных белков — нейропилина-1 (Nrp1) и нейропилина-2 (Nrp2). Экспрессия Nrp1 присутствует в культурах клеток эндотелия артериального происхождения, а Nrp2 присутствует на эндотелиальных клетках венозного происхождения и эндотелиальных клетках лимфатических сосудов.

С Nrp2, помимо рецепторов VEGF, также связывается VEGF-C (vascular endothelial growth factor C), который был сначала идентифицирован как рецептор семафорина класса 3 и медиатор регуляции действия аксонов [23].

Существует множество данных, указывающих на участие Nrp2 в развитии сосудистой и лимфатической систем. У гомозиготных мутантов по Nrp2 было показано значительное снижение числа мелких лимфатических сосудов и капилляров в пренатальном периоде [16]. Кроме того, серьезные нарушения и дефекты, приводящие к гибели эмбриона, наблюдаемые у мутантных мышей, гомозиготных по Nrp1, усиливаются в результате потери функции Nrp2, что приводит к раннему летальному исходу [24]. Однако роль Nrp2 в модуляции биологических процессов в кровеносных и лимфатических сосудах у взрослых и, в частности, его роль в развитии метастазов пока еще неясны.

Предполагается, что одна из функций Nrp заключается в усилении передачи сигнала VEGFR за счет повышения уровня связывания рецептора VEGF с лигандом [23]. Кроме того, было обнаружено, что sema3F, семафоринный лиганд Nrp2, модулирует поведение эндотелиальных клеток *in vitro* и *in vivo* [25]. Возможно, что Nrp могут функционировать независимо от рецепторов VEGF, либо семафорин действует как модулятор миграции эндотелиальных клеток (EC) [26].

Децидуальный белок, индуцированный прогестероном (decidual protein induced by progesterone, Depp), в большом количестве экспрессируется на эндотелии артериальных сосудов плаценты и яичников. Установлено, что увеличение экспрессии Depp отмечается в эндометрии в середине цикла, в последнюю секреторную фазу и 1-й триместр беременности. Этот белок крайне важен для имплантации эмбриона и формирования плаценты. Также показана регулирующая роль Depp в опухолевом ангиогенезе [15].

Транскрипционный фактор II COUP-TFII (расположенный выше по течению промотор овальбумина курицы, Chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor II) играет роль в развитии сердца и сосудов, является молекулярным маркером венозного эндотелия. COUP-TFII играет ключевую роль

в венозной дифференцировке эндотелия путем ингибирования экспрессии генов и сигнальных каскадов, необходимых для образования артериального эндотелия, включая NRP1 и Notch, и снимая репрессию с венозных маркеров EphB4 и нейропилина Nrp-2 [18]. Одним из индукторов рецептора COUP-TFII может быть ретиноевая кислота [27].

Венозный (EphB4) и артериальный (EFN-B2) эндотелиальные маркеры являются главными эфринными сигнальными молекулами в ангиогенезе, однако также известно участие EphA2 и EFN-A1 в процессе развития нормальной сосудистой системы [28]. Eph-рецепторы не обладают строгой лигандной специфичностью внутри комплементарного класса эфринов (EPN), за исключением Eph B4, который связывается с высокой аффинностью только с EPN-B2 [9]. Взаимодействие пары EphB4-EFN-B2 является ключевым фактором, определяющим венозно-артериальную специализацию в васкулогенезе и ангиогенезе. Считается, что пара EphB4-EFN-B2 специфична для венозного эндотелия, однако есть данные, свидетельствующие об экспрессии лиганда EFN-B2 на эндотелии капилляров мыши, что опровергает концепцию об отсутствии у капилляров артериальной и венозной специфичности [29].

Таким образом, и артериальный, и венозный эндотелий имеют свои маркеры, позволяющие идентифицировать происхождение эндотелиоцитов. Эндотелий капилляров имеет преимущественно свойства артериального эндотелия.

На формирование артериального и венозного фенотипа эндотелия большое влияние оказывают микроокружение и гемодинамические факторы [30]. Так, в исследованиях, проводимых с культурой эндотелиальных клеток пупочной вены человека, установлено, что при моделировании артериального тока крови венозные эндотелиоциты изменили свой фенотип на артериальный [31]. Шунтирование коронарной артерии является характерным примером, позволяющим оценить потенциальную способность венозного эндотелия к смене фенотипа. Показано, что вены, трансплантированные в артериальное русло, приобретают свойства артерий: происходит утолщение сосудистой стенки, а также уменьшение ее проницаемости [32]. Процесс изменения венозного фенотипа на артериальный первоначально носит адаптивный характер. Если в эксперименте иссеченную подкожную вену нижней конечности человека подвергнуть воздействию артериального тока крови, то в ее эндотелии увеличивается продукция эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и снижается синтез тромбомодулина [33, 34].

Эти и другие исследования свидетельствуют о том, что венозно-артериальная идентичность

в значительной степени обеспечивается действием на эндотелий факторов гемодинамики.

Органная специфичность эндотелия

Роль микроокружения и взаимодействия с другими клетками в формировании функциональной гетерогенности наглядно продемонстрирована в опытах с культивированием эндотелиальных клеток. В этих условиях эндотелий утрачивает свои уникальные свойства. Если эндотелиоциты пупочной вены человека культивировать совместно с астроцитами, то формируется барьерный фенотип эндотелия. Эндотелиальные клетки легочных, почечных, церебральных, коронарных и других сосудов существенно различаются по генной и биохимической специфичности, набору белков-предшественников, ферментов, трансмиттеров [35].

Особенности эндотелия сосудов мозга

Уникальность структурно-функциональных взаимоотношений эндотелия капилляров и нейрональной ткани в головном мозге сформировала концепцию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). ГЭБ образован эндотелиоцитами капилляров и базальной мембраной, к которой со стороны ткани мозга прилежат перicytes и астроциты. В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что аксоны нейронов, содержащие вазоактивные нейротрансмиттеры и пептиды, также могут вплотную граничить с эндотелиальными клетками [35].

Эндотелиоциты капилляров мозга отличаются от эндотелиальных клеток других органов и тканей. Они обладают уникальными характеристиками. По сравнению с эндотелиальными клетками других органов в эндотелиоцитах мозга содержится в 5–6 раз больше митохондрий. Coomber B. L. и Stewart P. A. (1985) выполнили сравнительный морфометрический анализ эндотелиальных клеток мозговых и мышечных капилляров и выявили, что толщина стенок мозговых капилляров на 39% меньше, чем в других органах. Кроме этого, количество пиноцитозных пузырьков в эндотелиоцитах мозга оказалось в несколько раз меньше, чем в эндотелиальных клетках периферических органов [36, 37].

В отдельных работах появились сообщения и о модулирующем влиянии эндотелиоцитов на астроциты и нейроны. В частности, содержащийся в эндотелиоцитах LIF (фактор, ингибирующий лейкомию) играет роль в дифференциации астроцитов [38]. Кластеры делящихся нейрональных клеток были найдены по соседству с капиллярами, причем 37% данных клеток были иммунореактивны для эндотелиальных маркеров. Таким образом, астроциты и эндотелиоциты взаимно влияют и ре-

гулируют функцию друг друга, а также оказывают определенное влияние и на нейрогенез [39].

Другим очень важным элементом ГЭБ являются перициты. Слой базальной мембраны отделяет перициты как от эндотелиоцитов, так и от отростков астроцитов. Однако выступы, имеющиеся на периците, могут проходить сквозь базальную мембрану. Перициты окружают микрососуды головного мозга, включая капилляры, венулы и мелкие артерии. Один перицит, как правило, окружает значительную часть мозгового капилляра (20–30%) [40]. Перициты, в отличие от астроцитов, могут образовывать контакты с эндотелиальными клетками, аналогичные эндотелио-эндотелиальным «плотным контактам» [41]. Контакт с перицитом имеет каждая 2–4-я эндотелиальная клетка капилляров мозга [42]. Инвагинации участков цитоплазмы одной клетки в другую обеспечивают как механическое связывание, так и обмен веществ между данными клетками [43]. Благодаря этим контактам перициты и эндотелиоциты опосредованно влияют на митотическую активность, экспрессию генов и, соответственно, фенотип друг друга [44].

Известно, что гибель перицитов приводит к формированию эндотелиальной гиперплазии, микроаневризм и микрокровоизлияний в паренхиме мозга [45].

Перициты играют определенную роль в ангиогенезе: за счет селективного ингибирования они регулируют пролиферацию, развитие, перемещение и дифференцировку эндотелиальных клеток [40].

Существуют значительные анатомо-физиологические различия между ГЭБ и барьером «кровь/цереброспинальная жидкость». Барьер «кровь/цереброспинальная жидкость» представлен клетками эндотелия капилляров сосудистого сплетения. Он имеет структурно-функциональные особенности, а именно:

- слой эндотелия капилляров более плотный, чем в других областях капиллярной сети;
- наличие малых пор (диаметр до 20 Å) в слое эндотелиоцитов;
- незначительное количество транспортных систем, что определяет преимущественную одностороннюю направленность работы барьера [46].

Строение и функции мозговых сосудов, помимо капиллярной сети, имеют еще ряд особенностей [47]. Так, артерии мягкой мозговой оболочки выстланы эндотелием толщиной в 5–7 раз больше, чем в капиллярах. Одновременно с этим эндотелий внутримозговых артерий тоньше и содержит большее число пиноцитозных пузырьков и транспортных энзимов, что указывает на более высокую проницаемость последнего. Интересно, что

транспортная активность закономерно возрастает в эндотелии от артерий мягкой мозговой оболочки и капилляров до мелких артерий и артериол паренхимы головного мозга. Структура эндотелиоцитов церебральных вен также подтверждает их высокую транспортную активность (главным образом в отношении воды) — это многочисленные микроворосы на поверхности клеток и везикулы, вакуоли в их цитоплазме.

Таким образом, отличительная особенность в строении эндотелия церебральных капилляров, а именно уплотненные межклеточные контакты, многочисленные и более мелкие пиноцитозные пузырьки, мелкие интрацеллюлярные поры, обеспечивают столь важную возможность избирательного разнонаправленного обмена, характерного для ГЭБ. Реализация данной функции происходит в результате тесного взаимодействия эндотелия мозговых капилляров с перицитами и астроцитами.

Особенности эндотелия сосудов сердца и эндокарда

Основные структурно-функциональные различия характерны для эндотелия эндокарда и миокардиальных капилляров.

Эндокардиальные эндотелиоциты отличаются более крупным размером, их поверхность, обращенная в полость сердца, снабжена множеством микроворсинок. Эндотелий люминальной поверхности сердца содержит много трабекул и бороздок, а также большое количество плотных и щелевых контактов, что значительно увеличивает площадь эндокарда. Эндокардиальный эндотелий в отличие от капиллярного эндотелия характеризуется экспрессией коннексинов CX43, CX40 и CX37 (коннексины — политопные интегральные мембранные белки, кодирующие мембранные щелевые мостики) [48]. По сравнению с эндотелием миокардиальных капилляров у эндокардиального эндотелия есть более сложные межклеточные трабекулы и незначительное количество везикул. На эндотелии эндокарда отмечается высокая экспрессия vWF и eNOS, причем в эндокардиальных эндотелиоцитах наибольшая концентрация eNOS отмечается в аппарате Гольджи, тогда как в миокардиальных капиллярных эндотелиоцитах eNOS распределена по всей цитоплазме [49–52].

Различия в экспрессии генов в эндотелиоцитах имеются даже в границах двух поверхностей аортального клапана. Так, со стороны аорты эндотелиальные клетки экспрессируют коннексин Cx43, vWF и костный морфогенетический белок (bone morphogenetic protein 4, BMP4), который относится к семейству протеиназ. На внутренней поверхности

сти клапана эндотелиоциты экспрессируют eNOS, BMP1, BMP6, лиганд хемокиновых рецепторов CCL13 и ангиогенный фактор pleiotrophin [53, 54].

Миокардиальные капилляры выстланы непрерывным эндотелием, находящимся в близком контакте с кардиомиоцитами. Расстояние между капиллярными эндотелиоцитами и кардиомиоцитами составляет около 1 μm , что обеспечивает оптимальное снабжение миокарда кислородом и питательными веществами [55]. Взаимодействие между капиллярным эндотелием и кардиомиоцитами необходимо для регуляции сокращения последних, так как оксид азота, образующийся в эндотелии, оказывает отрицательное инотропное действие [56].

Между кардиомиоцитами и капиллярными эндотелиоцитами существует двунаправленная перекрестная связь [48]. Эндотелиоциты капилляров продуцируют тромбоцитарный фактор роста (PDGF-B), под действием которого кардиомиоциты высвобождают VEGF и PDGF-AB, а также межклеточный транскрипционный фактор STAT 3 (signal transducers and activators of transcription), который вовлекается в регуляцию экспрессии паракринных факторов и обеспечивает взаимную передачу сигналов между кардиомиоцитами и эндотелиоцитами [57].

Эти межклеточные взаимодействия играют важную роль в процессе развития сердца. Было установлено, что отсутствие эндотелий-специфичного PDGF-A приводит к аномалиям развития миокарда [57]. У трансгенных мышей, нокаутных по кардиомиоцит-специфичному VEGF-A (vascular endothelial growth factor A), формируется более тонкая межжелудочковая перегородка по сравнению с мышами дикого типа [58]. Удаление кардиомиоцит-опосредованного STAT 3 приводит к уменьшению капилляризации миокарда без изменений плотности и резистентности коронарных сосудов [59]. При этом у нокаутных мышей и мышей дикого типа не отмечалось различий в экспрессии HIF-2 α , VEGF и FGF-2 (фактор роста фибробластов), что указывает на участие других генов кардиомиоцитов в паракринной регуляции процесса капилляризации миокарда [60].

Исследования, проводимые на трансгенных мышцах, показали важность кардиомиоцит-опосредованных сигналов, регулирующих экспрессию генов, специфичных для эндотелия кардиальных капилляров, артерий, артериол и венул [61]. Так, в эндотелии артериол отмечается высокое содержание щелочной фосфатазы, тогда как в эндотелии венул повышается активность дипептидилпептидазы. Связанная с рецептором тирозиновая фосфатаза (receptor-like protein tyrosine phosphatase

mu, RPTPmu) экспрессируется только на эндотелии сердечных капилляров и артерий [62, 63].

Таким образом, наличие паракринного и аутокринного взаимодействия между миокардиальными капиллярными эндотелиоцитами и кардиомиоцитами регулирует метаболизм сердца, его рост, ритм и сократимость, а также способствует поддержанию структуры и функции микроциркуляторного русла миокарда.

Особенности эндотелия сосудов легких

В течение всего внутриутробного периода легкие практически не выполняют функции газообмена. Эта функция принадлежит плаценте. Через сосуды легкого в этот период проходит относительно небольшое количество крови, обеспечивающее лишь обмен самих легких. После рождения с переключением газообменной функции на легкие происходит быстрая трансформация сосудов малого круга: уменьшается тонус сосудов малого круга, падает гемодинамическое сопротивление и увеличивается кровоток через легочные сосуды. В течение 2–3 недель после рождения сосуды малого круга из сосудов с преимущественно мышечной стенкой превращаются в артерии и вены эластического типа. Сосуды этого типа, как известно, являются магистральями, распределяют крупные потоки крови и имеют низкое гемодинамическое сопротивление. Если гемодинамические условия не изменяются и не возникает (в эксперименте, при некоторых врожденных пороках сердца) разность давлений в малом и большом кругах, структурные изменения, подобные описанным выше, не имеют места [64].

Динамика изменений сосудов малого круга наглядно иллюстрирует широкие рамки генетической программы развития сосудов, взаимовлияние структурных и гемодинамических факторов в ходе постнатального развития сосудов, возможность радикальных перестроек сосудистой стенки в ходе индивидуального развития.

Эндотелий, выстилающий сосуды легких, значительно отличается от системного эндотелия ультраструктурно и функционально. Кровеносные капилляры располагаются в толще альвеолярной стенки, то есть отделены от воздуха альвеол альвеолоцитами. Эндотелий альвеолярных капилляров, в отличие от эндотелия бронхиальных кровеносных капилляров, образует сплошную фенестрированную выстилку сосудов. Толщина эндотелиоцита в области ядра составляет 3–5 мкм, внеядерная часть цитоплазмы эндотелиоцитов имеет толщину 200–500 нм, но может истончаться до 100 нм [65]. Эндотелиоциты в легочной паренхиме являются

наиболее часто встречающейся клеткой (на эндотелий капилляров приходится 40% от всех клеток паренхимы легких).

Соответственно, эндотелий легочных сосудов имеет значительные метаболические отличия от эндотелия сосудов других органов. Так, ангиотензин-превращающий фермент экспрессируется в 100% эндотелиоцитов легочных капилляров по сравнению с 10% в капиллярах большого круга кровообращения [66].

В сосудах легких, как известно, происходит интенсивная адгезия лейкоцитов (маргинальный пул). Показано, что межклеточная молекула адгезии (ALCAM, или CD166) экспрессируется на эндотелии капилляров легких и отсутствует на эндотелии крупных легочных артерий и вен у крыс [67]. Альвеолярные капиллярные эндотелиоциты экспрессируют и другие молекулы адгезии — PECAM-1/CD31 и CD34 [68].

В эндотелии легочных артерий и артериол vWF и P-селектин локализируются в тельцах Weibel–Palade. Секреция стимулированным эндотелием vWF играет важную роль в тромбообразовании, а экспрессия P-селектина обеспечивает трансмиграцию нейтрофилов. Парадоксальным является тот факт, что, несмотря на отсутствие телец Weibel–Palade в эндотелии легочных капилляров, он способен к экспрессии vWF и P-селектина [6]. Патогенетическое значение этого наблюдения до конца не установлено. Однако эти данные обсуждаются в настоящее время в контексте таких заболеваний, как васкулиты и пневмония, поскольку при данной патологии имеет место стимуляция секреции vWF и P-селектина в эндотелии легочных артерий и капилляров. Вследствие структурных особенностей легочного кровообращения и свойств нейтрофилов время их циркуляции увеличено в капиллярах легкого по сравнению с другими участками сосудистого ложа. Также установлено, что на эндотелии легочных капилляров представлен ряд мембранных специфических белков (например, аминокептидаза P и аннексин A1), что характерно именно для легочного эндотелия [69].

При культивировании эндотелиоцитов, полученных из артериальных и капиллярных сосудов легких крыс, отмечались следующие различия: снижение основной и обусловленной воспалением проницаемости для растворенных веществ в капиллярных эндотелиоцитах и гидравлической проводимости, которые сохранялись после множественных клеточных пассажей [70, 71]. Эти результаты позволяют предположить, что свойства легочных артериальных и капиллярных эндотелиоцитов запрограммированы генетически [67]. Эндотелий

бронхиальной сосудистой сети также обладает характерными особенностями. В частности, эндотелий капилляров бронхов отличается повышенной проницаемостью по сравнению с эндотелием бронхиальной артерии, как изначально, так и в ответ на действие брадикинина и тромбина [72]. Эндотелиальные клетки капилляров бронхов более восприимчивы к взаимодействию с лейкоцитами, хотя в капиллярах циркулирует меньшее количество лейкоцитов по сравнению с легочными капиллярами. Это можно объяснить широким диаметром бронхиальных капилляров и повышенным давлением крови в бронхиальных сосудах. Кроме того, интерстиций вокруг капилляров бронхов, по сравнению с легочной тканью, содержит большое количество клеток, включая макрофаги и фибробласты. По сравнению с капиллярами легких капиллярный эндотелий бронхов содержит меньшее количество кавеол [73].

Специфика эндотелия сосудов печени

Эндотелий, выстилающий сосудистое русло печени, отличается большим фенотипическим разнообразием.

Структурно-функциональные различия характерны для эндотелия в области перехода портальной вены в терминальные портальные венулы: эндотелий приобретает вытянутую форму, отмечаются отсутствие фенестр и появление микроворсинок. В месте, где терминальные венулы впадают в печеночные синусоиды, эндотелий становится гладким, увеличивается в размере и содержит много актиновых волокон, вместе с клетками Ито формируя сфинктер, регулирующий кровоток в синусе. Артериолы печеночной артерии также впадают в синусоиды. Перепад давления на стыке между артериолой и синусоидами регулируется с помощью прекапиллярного сфинктера, который состоит из высокого эндотелия и гладкомышечных клеток [74].

Фенестрированные участки эндотелиоцитов, образующих стенку синусоидов, имеют диаметр 0,1 мкм и служат биологическим фильтром между синусоидальной кровью и плазмой, заполняющей пространство Диссе. Эндотелиальные клетки имеют подвижный цитоскелет, который поддерживает и регулирует их размеры [75]. Эти «печеночные сита» фильтруют макромолекулы различного размера. Через них не проходят крупные, насыщенные триглицеридами хиломикроны, а более мелкие, бедные триглицеридами, но насыщенные холестерином и ретинолом остатки могут проникать в пространство Диссе [76].

Синусоидальные эндотелиальные клетки активно удаляют из кровообращения макромоле-

кулы и мелкие частицы с помощью рецепторно-опосредованного эндоцитоза. Они несут поверхностные рецепторы к гиалуроновой кислоте (главный полисахаридный компонент соединительной ткани), хондроитинсульфату и гликопротеину, содержащему на конце маннозу, а также рецепторы типа II и III к фрагментам Fc IgG и рецептор к белку, связывающему липополисахариды [77].

Эндотелиальный покров синусоидов печени характеризует микрогетерогенность. Например, от перипортальных до центрально-лобулярных регионов отмечается уменьшение диаметра фенестр и одновременное увеличение числа пор синусоидального эндотелия [78]. В перипортальном синусоидальном эндотелии крыс увеличена экспрессия кавеолина-1 (мембранного белка рецептор-независимого эндоцитоза) [79].

В печени человека на эндотелии перипортальной области представлен CD34 (антиген, связывающийся с L-селектином), тогда как другой антиген CD105 (эндоглин) присутствует только на синусоидальном эндотелии в непосредственной близости от портальных вен [80]. Другой отличительной чертой эндотелия синусоидальных капилляров человека является наличие поверхностного антигена CD45, классического маркера гемопоэтических клеток.

Синусоидальные эндотелиоциты в перипортальной области экспрессируют большое количество маннозных рецепторов и эффективно выполняют функцию утилизации апоптотических периферических лимфоцитов [81]. Интересно, что гепатоциты также отличаются гетерогенностью в отношении экспрессии генов в зависимости от их местоположения относительно портальной и центральной вен (так называемая зональная гетерогенность). Вероятно, эти фенотипические различия возникают благодаря сигналам, полученным от эндотелиоцитов, выделяющих центральную вену [82].

Звездчатые клетки печени (липоциты, клетки Ито, жиронакапливающие клетки печени) являются печеночным эквивалентом перицитов, участвующими вместе с эндотелиоцитами в регуляции синусоидального кровотока [74].

Эндотелий печени зависит от влияния окружающих клеток. Так, активация клеток Купфера (например, липополисахаридом) тормозит поглощение гиалуроновой кислоты эндотелиальными клетками. Этот эффект, возможно, опосредуется лейкотриенами [83]. Эндотелиоциты синусоидов продуцируют фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor), обеспечивающего путем паракринного воздействия пролиферацию гепатоцитов [84]. Гепатоциты в свою очередь выделяют VEGF, который,

связываясь с рецептором VEGF 2-го типа (VEGF receptor-2; Flk-1/KDR), способствует пролиферации эндотелия. Показано, что VEGF может участвовать в печеночной регенерации через VEGF рецептор-1 (Flt-1) путем паракринного действия синтезированных в эндотелии интерлейкина-6 и фактора роста гепатоцитов [85].

Таким образом, синусоидальный эндотелий обладает уникальными функциями (является высокопропускной системой, способной очищать кровь от содержащихся в ней коллоидов и токсических макромолекул, играет важную роль в регенерации печени, обеспечивает трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов). Все эти процессы управляются паракринными сигналами с прилегающих клеток, включая гепатоциты, фибробласты, лимфоциты и другое. Эти паракринные сигналы поддерживают фенотип и функцию синусоидального эндотелия.

Особенности эндотелия сосудов почек

Так же, как и в печени, микроциркуляторное русло почек отличается большим фенотипическим разнообразием.

Фильтрационный барьер почки состоит из трех компонентов: внутреннего слоя фенестрированного эндотелия, гломерулярной базальной мембраны и наружного слоя отростков ножек подоцитов [86]. Эндотелиоциты гломерулярных капилляров максимально уплощены, за исключением области, содержащей ядро. Уплощенная часть клетки содержит не затянутые диафрагмой фенестры (овальные окна) полигональной формы диаметром 70 нм, суммарно занимающие примерно 30% всей поверхности эндотелия [87]. В отличие от фенестрированного эндотелия других локализаций (представленного в том числе в соседних перитубулярных капиллярах), поры гломерулярного эндотелия не имеют диафрагмы, то есть они постоянно открыты. Закрытые поры найдены только на концевом фрагменте эфферентной артериолы. Также эндотелий гломерулярных капилляров не содержит мембранный гликопротеин PV-1 — белок, ассоциированный с везикулами плазмалеммы (plasmalemma vesicle associated protein), являющийся основным компонентом диафрагм фенестрированного эндотелия перитубулярных капилляров почек, поджелудочной железы и мозгового слоя надпочечников [88]. В условиях *in vivo* человеческие гломерулярные эндотелиоциты равномерно экспрессируют PECAM-1/CD31 и CD34, но не экспрессируют фактор Виллебранда (vWF) [68].

Важная роль в поддержании барьерной функции принадлежит взаимодействию гломерулярного эндотелия с подоцитами. Показано, что удаленные VEGF-A, который в клубочках экспрессируется

на подоцитах, приводит к значительным структурным изменениям, в результате чего эндотелий клубочковых капилляров утрачивает свою барьерную функцию [89]. Взаимодействие между мезангиальными клетками и эндотелием гломерулярных капилляров имеет важное значение для пролиферации эндотелия, неоваскуляризации и механической стабильности капилляров [90].

Из гломерулярных капилляров почечного тельца кровь поступает в выносящую артериолу, которая образует вторичную капиллярную систему, окружающую канальцы. У юкстамедуллярных нефронов выносящая артериола переходит в прямые сосуды (*vasa recta*), обеспечивающие кровоснабжение мозгового вещества почки (нисходящие прямые сосуды, *descending vasa recta*, DVR) и восходящие вены — *ascending veins* (*ascending vasa recta*, AVR) [91]. *Vasa recta* — единственные сосуды, обслуживающие мозговое вещество почки. Эти сосуды обеспечивают как реабсорбционно-секреторную функцию, так и метаболические потребности клеток мозгового вещества почки.

В отличие от эндотелия восходящей части прямых сосудов (AVR), эндотелий нисходящей части прямых сосудов (DVR) является непрерывным и не имеет фенестр.

В соответствии с функциональной гетерогенностью эндотелиоцитов на различных участках микроциркуляторного русла почки представлены разнообразные молекулярные маркеры. Например, иммунореактивность eNOS значительно выше в эндотелии *vasa recta* по сравнению с эндотелием клубочков и перитубулярных капилляров [92].

В зависимости от характера сосудистой сети на эндотелии почечных капилляров отмечается изменение экспрессии интегральных мембранных белков, образующих щелевые межклеточные контакты. Так, коннексины 37 и 40 представлены на эндотелии приводящих, но не отводящих артериол почек мыши, коннексин-43 — и в приводящих, и в отводящих артериолах, и ни один из перечисленных коннексинов не экспрессируется на эндотелии гломерулярных капилляров [93].

На эндотелии *vasa recta* присутствуют белки клаудин-10 и клаудин-15, которые не представлены на эндотелии афферентных и эфферентных артериол [94]. Транспортёр мочевины UT-B1 (*facilitated urea transporter*) и аквапорин-1 (AQ1) специфично представлены на эндотелии дистального отдела DVR в месте, где этот сосуд соединяется с капиллярным сплетением, прежде чем сформировать AVR [95]. В дополнение к AQ1 и UT-B эндотелиоциты DVR специфично экспрессируют структуры, участвующие в транспорте катионов — TRPC-4

(ионные каналы 4-го типа с транзиторным рецепторным потенциалом, *transient receptor potential channels-4*) и изоформу NHERF-2 (регуляторный фактор 2 Na^+/H^+ обменника, *Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor-2*) [96]. В иммуногистохимических исследованиях доказана экспрессия белков TRPC-4 и NHERF-2 не только в эндотелиальных клетках, но и в перицитах.

Таким образом, на формирование эндотелиального фенотипа и функциональной гетерогенности эндотелиоцитов оказывает влияние комплекс факторов: местные условия гемодинамики, интенсивность процессов обмена веществ, степень функциональной активности органов и тканей, а также межклеточное взаимодействие.

Варианты фенотипов эндотелия соответствуют его функциям: в зависимости от доминирования той или иной функции выделяют следующие фенотипы: барьерный, про- и противовоспалительный, про- и антикоагулянтный, вазоконстрикторный и другие.

Активация эндотелия или его повреждение могут привести к изменениям фенотипических особенностей.

Знание механизмов формирования различных популяций эндотелиальных клеток позволит получать из стволовых клеток специализированные типы эндотелия, которые можно использовать, например, при лечении ишемии, при создании протезов кровеносных сосудов и так далее. В частности, при разработке клеточно-наполненных сосудистых трансплантатов используют стволовые клетки костного мозга, мезенхимальные стволовые клетки, клетки-предшественники эндотелия, а также эндотелиальные клетки, выделенные из артерий и вен (например, пупочной вены) [97, 98].

Одно из условий успешного функционирования тканеинженерного сосудистого трансплантата — его правильная интеграция в окружающие ткани, поэтому выбирать источник клеток для формирования тканеинженерного сосудистого трансплантата необходимо с учетом данных о гетерогенности и тканеспецифичности.

В ряде работ на модели ишемизированной задней конечности иммунодефицитных мышей оценивали регенеративный потенциал разных типов клеток человека, применяемых и потенциально перспективных для применения в клинической практике: эндотелия пупочной вены (HUVEC), эндотелиальных производных клеток костного мозга, дифференцированных в эндотелиальном направлении производных эмбриональных и индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. Самые низкие показатели при оценке ревазуляризации

ишемизированной конечности демонстрировали клетки HUVEC [99, 100]. Наиболее высокие показатели выявлялись при одновременном введении в ишемизированную конечность эндотелиальных, гладкомышечных клеток и перicyтов. Это доказывает значение взаимодействия эндотелиальных и гладкомышечных клеток в ангиогенезе.

Эндотелиальные клетки и их предшественники также могут быть задействованы в регенерации печени, легких, почки, поджелудочной железы и сердца [101–103]. При исследовании регенеративного потенциала эндотелиальных клеток необходимо учитывать их гетерогенность и тканеспецифичность. Предполагают, что эндотелиальные клетки способны вырабатывать ангиокринные факторы, которые обеспечивают регенерацию поврежденного органа, способствуя активации, привлечению и дифференцировке региональных стволовых клеток.

Избирательное воздействие на эндотелий с учетом фенотипических особенностей можно рассматривать как новое направление патогенетической терапии для лечения эндотелиальных дисфункций. Таргетная терапия как вид молекулярной медицины направлена на обеспечение прецизионного воздействия на рецепторы эндотелия, ответственные за адгезию лейкоцитов, ангиогенез и так далее.

Кроме того, понимание гетерогенности эндотелия может позволить использовать это при диагностике локализации повреждения сосудов, например, при оценке маркеров на циркулирующих десквамированных эндотелиоцитах.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Florey HW. The endothelial cell. *Br Med J*. 1966;2(5512):487–90.
2. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: structure, function, and mechanisms. *Circ Res*. 2007;100(2):158–73. doi:10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a
3. Шевченко Н. А. Эндотелий магистральных сосудов млекопитающих и его место в системе тканей. *Арх. нат. гистол. и эмбриол.* 1967;53(12):3–18. [Shevchenko NA. Endothelium of the major vessels in mammals and its place in the system of tissues. *Arkhiv Anatomii, Gistologii i Embriologii = Archives of Anatomy, Histology and Embriology*. 1967;53(12):3–18. In Russian].
4. Garlanda C, Dejana E. Heterogeneity of endothelial cells. Specific markers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(7):1193–202. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.7.1193>
5. Baudin B, Berard M, Carrier JL, Legrand Y, Drouet L. Vascular origin determines angiotensin I-converting enzyme expression in endothelial cells. *Endothelium*. 1997;5(1):73–84.
6. Ochoa CD, Wu S, Stevens T. New developments in lung endothelial heterogeneity: von Willebrand factor, P-selectin, and the Weibel–Palade body. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(3):301–8. doi:10.1055/s-0030-1253452
7. Brutsaert DL. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. *Physiol Rev*. 2003;83(1):59–115. doi:10.1152/physrev.00017.2002
8. Rosendorff C. *Essential cardiology: principles and practice* (2nd ed.). Totowa NJ: Humana Press; 2005. p. 865.
9. Gale NW, Baluk P, Pan L, Kwan M, Holash J, DeChiara TM et al. Ephrin-B2 selectively marks arterial vessels and neovascularization sites in the adult, with expression in both endothelial and smooth-muscle cells. *Dev Biol*. 2001;230:151–60. doi:10.1006/dbio.2000.0112
10. Krebs LT, Xue Y, Norton CR, Shutter JR, Maguire M, Sundberg JP et al. Notch signaling is essential for vascular morphogenesis in mice. *Genes Dev*. 2000;14(11):1343–52.
11. Seki T, Yun J, Oh SP. Arterial endothelium-specific activin receptor-like kinase 1 expression suggests its role in arterialization and vascular remodeling. *Circ Res*. 2003;93(7):682–9. doi:10.1161/01.RES.0000095246.40391.3B
12. Tian H, McKnight SL, Russell DW. Endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells. *Genes Dev*. 1997;11(1):72–82. doi:10.1101/gad.11.1.72
13. Nakagawa O, Nakagawa M, Richardson JA, Olson EN, Srivastava D. HRT1, HRT2, and HRT3: a new subclass of bHLH transcription factors marking specific cardiac, somitic, and pharyngeal arch segments. *Dev Biol*. 1999;216(1):72–84. doi:10.1006/dbio.1999.9454
14. Mukoyama YS, Gerber HP, Ferrara N, Gu C, Anderson DJ. Peripheral nerve-derived VEGF promotes arterial differentiation via neuropilin 1-mediated positive feedback. *Development*. 2005;132(5):941–52. doi:10.1242/dev.01675
15. Shin D, Anderson DJ. Isolation of arterial-specific genes by subtractive hybridization reveals molecular heterogeneity among arterial endothelial cells. *Dev Dyn*. 2005;233(4):1589–1604. doi:10.1002/dvdy.20479
16. Yuan L, Moyon D, Pardanaud L, Bréant C, Karkkainen MJ, Alitalo K et al. Abnormal lymphatic vessel development in neuropilin 2 mutant mice. *Development*. 2002;129(20):4797–806.
17. Gerety SS, Wang HU, Chen ZF, Anderson DJ. Symmetrical mutant phenotypes of the receptor EphB4 and its specific transmembrane ligand ephrin-B2 in cardiovascular development. *Mol Cell*. 1999;4(3):403–14. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80342-1
18. You LR, Lin FJ, Lee CT, DeMayo FJ, Tsai MJ, Tsai SY. Suppression of Notch signalling by the COUP-TFII transcription factor regulates vein identity. *Nature*. 2005;435(7038):98–104. doi:10.1038/nature03511
19. Wang HU, Chen ZF, Anderson DJ. Molecular distinction and angiogenic interaction between embryonic arteries and veins revealed by ephrin-B2 and its receptor Eph-B4. *Cell*. 1998;93(5):741–53. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81436-1
20. Jubb AM, Turley H, Moeller HC, Steers G, Han C, Li J-L et al. Expression of delta-like ligand 4 (Dll4) and markers of hypoxia in colon cancer. *Br J Cancer*. 2009;101(10):1749–57. doi:10.2353/ajpath.2010.090908
21. Chavez JC, Agani F, Pichiule P, LaManna JC. Expression of hypoxia inducible factor — 1 in the brain of rats during chronic hypoxia. *J Appl Physiol*; 2000;89(5):1937–42.
22. Vecchia L, Olivieri C, Scotti C. Activin receptor-like kinase 1: a novel antiangiogenesis target from TGF- β family. *Mini Rev Med Chem*. 2013;13(10):1398–406.
23. Favier B, Alam A, Barron P, Bonnin J, Laboudie P, Fons P et al. Neuropilin-2 interacts with VEGFR-2 and VEGFR-3 and

promotes human endothelial cell survival and migration. *Blood*. 2006;108(4):1243–50. doi:10.1182/blood-2005-11-4447

24. Takashima S, Kitakaze M, Asakura M, Asanuma H, Sanada S, Tashiro F et al. Targeting of both mouse neuropilin-1 and neuropilin-2 genes severely impairs developmental yolk sac and embryonic angiogenesis. *PNAS*. 2002;99(6):3657–62. doi:10.1073/pnas.022017899

25. Bielenberg DR, Hida Y, Shimizu A, Kaipainen A, Kreuter M, Kim CC et al. Semaphorin 3F, a chemorepellent for endothelial cells, induces a poorly vascularized, encapsulated, nonmetastatic tumor phenotype. *J Clin Invest*. 2004;114(9):1260–71. doi:10.1172/JCI21378

26. Pan Q, Chantry Y, Liang WC, Stawicki S, Mak J, Rathore N et al. Blocking neuropilin-1 function has an additive effect with anti-VEGF to inhibit tumor growth. *Cancer Cell*. 2007;11(1):53–67. doi:10.1016/j.ccr.2006.10.018

27. Kruse SW, Suino-Powell K, Zhou XE, Kretschman JE, Reynolds R, Vornrhein C et al. Identification of COUP-TFII orphan nuclear receptor as a retinoic acid-activated receptor. *PLoS Biol*. 2008;6(9): e227. doi:10.1371/journal.pbio.0060227

28. Pasquale EB. Eph receptors and ephrins in cancer: bidirectional signaling and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(3):165–180. doi:10.1038/nrc2806

29. Kida Y, Ieronimakis N, Schrimpf C, Reyes M, Duffield JS. Ephrin B2 reverse signaling protects against capillary rarefaction and fibrosis after kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(4):559–72. doi:10.1681/ASN.2012080871

30. Moyon D, Pardanaud L, Yuan L, Bréant C, Eichmann A. Plasticity of endothelial cells during arterial-venous differentiation in the avian embryo. *Development*. 2001;128(17):3359–70.

31. Dai G, Kaazempur-Mofrad MR, Natarajan S, Zhang Y, Vaughn S, Blackman BR et al. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and resistant regions of human vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(41):14871–6. doi:10.1073/pnas.0406073101

32. Kwei S, Stavrakis G, Takahas M, Taylor G, Folkman MJ, Gimbrone MA Jr et al. Early adaptive responses of the vascular wall during venous arterialization in mice. *Am J Pathol*. 2004;164(1):81–9. doi:10.1016/S0002-9440(10)63099-4

33. Golledge J, Turner RJ, Harley SL, Springall DR, Powell JT. Circumferential deformation and shear stress induce differential responses in saphenous vein endothelium exposed to arterial flow. *J Clin Invest*. 1997;99(11):2719–26. doi:10.1172/JCI119461

34. Gosling M, Golledge J, Turner RJ, Powell JT. Arterial flow conditions downregulate thrombomodulin on saphenous vein endothelium. *Circulation*. 1999;99(8):1047–53. https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.8.1047

35. Lusher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiology*. 1997;20(11 Suppl 2):3–10.

36. Coomber BL, Stewart PA. Morphometric analysis of CNS microvascular endothelium. *Microvasc Res*. 1985;30(1):99–115. http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862(85)90042-1

37. Meisenberg G, Simmons WH. Peptides and blood-brain barrier. *Life Sci*. 1993;32(23):2611–23.

38. Mi H, Haeberle H, Barres BA. Induction of astrocyte differentiation by endothelial cells. *J Neurosci*. 2001;21(5):1538–47.

39. Chen Y, Swanson RA. Astrocytes and brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23(2):137–49. doi:10.1097/01.WCB.0000044631.80210.3C

40. Balabanov R, Dore-Duffy P. Role of the CNS microvascular pericyte in the blood-brain barrier. *J Neurosci Res*. 1998;53(6):637–44.

41. Рябухин И. А., Дмитриева Т. Б., Чехонин В. П. Гемато-энцефалический барьер (ч. I). Эмбриогенез, клеточная

и субклеточная биология плотных контактов эндотелиоцитов. *Нейрохимия*. 2003;20:12–23. [Rjabukhin IA, Dmitrieva TB, Chekhonin VP. Blood Brain Barrier (Part 1). Embriomorphogenesis, cellular biology and protein structure of the endothelial tight junctions. *Neurokhimija = Neurochemistry*. 2003;20:12–23. In Russian].

42. Rakic P. Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex. *J Comp Neurol*. 1972;145(1):61–83. doi:10.1002/cne.901450105

43. Sasaki A, Hirato J, Nakazato Y, Ishida Y. Immunohistochemical study of the early human fetal brain. *Acta Neuropathol*. 1988;76(2):128–34. doi:10.1007/BF00688096

44. Stewart PA, Hayakawa K. Early ultrastructural changes in blood-brain barrier vessels of the rat embryo. *Brain Res Dev Brain Res*. 1994;78(1):25–34.

45. Begley DJ. Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: the problems and the possibilities. *Pharmacol Ther*. 2004;104(1):29–45. doi:10.1016/j.pharmthera.2004.08.001

46. Wakai S, Hirokawa N. Development of blood-cerebrospinal fluid barrier to horseradish peroxidase in the avian choroidal epithelium. *Cell Tissue Res*. 1981;214(2):271–8. doi:10.1007/BF00249211

47. Жулев Н. М., Пустозеров В. Г., Жулев С. Н. Цереброваскулярные заболевания. Профилактика и лечение инсультов. СПб.: Невский диалект, 2002. С. 384. [Zhulev NM, Pustozеров VG, Zhulev SN. Cerebrovascular diseases. Prevention and treatment of strokes. SPb.: Nevskiy dialect; 2002. p. 384. In Russian].

48. Brutsaert DL, Franssen P, Andries LJ, De Keulenaer GW, Sys SU. Cardiac endothelium and myocardial function. *Cardiovasc Res*. 1998;38(2):281–90. doi:https://doi.org/10.1016/S0008-6363(98)00044-3

49. Aird WC. Discovery of the cardiovascular system: from Galen to William Harvey. *J Thromb Haemost*. 2011;9(Suppl 1):118–29. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04312.x

50. Andries LJ, Brutsaert DL, Sys SU. Nonuniformity of endothelial constitutive nitric oxide synthase distribution in cardiac endothelium. *Circ Res*. 1998;82(2):195–203.

51. Cai H, Li Z, Goette A, Mera F, Honeycutt C, Feterik K et al. Down regulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation*. 2002;106(22):2854–8. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000039327.11661.16

52. Yamamoto K, de Waard V, Fearn C, Loskutoff DJ. Tissue distribution and regulation of murine von Willebrand factor gene expression in vivo. *Blood*. 1998;92(8):2791–801.

53. Butcher JT, Tressel S, Johnson T, Turner D, Sorescu G, Jo H et al. Transcriptional profiles of valvular and vascular endothelial cells reveal phenotypic differences: influence of shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(1):69–77. doi:10.1161/01.ATV.0000130462.50769.5a

54. Wunsch AM, Little CD, Markwald RR. Cardiac endothelial heterogeneity defines valvular development as demonstrated by the diverse expression of JB3, an antigen of the endocardial cushion tissue. *Dev Biol*. 1994;165(2):585–601. doi:10.1006/dbio.1994.1278

55. Hsieh PC, Davis ME, Lisowski LK, Lee RT. Endothelial-cardiomyocyte interactions in cardiac development and repair. *Annu Rev Physiol*. 2006;68:51–66. doi:10.1146/annurev.physiol.68.040104.124629

56. Narmoneva DA, Vukmirovic R, Davis ME, Kamm RD, Lee RT. Endothelial cells promote cardiac myocyte survival and spatial reorganization: implications for cardiac regeneration. *Circulation*. 2004;110(8):962–8. doi:10.1161/01.CIR.0000140667.37070.07

57. Bjarnegard M, Enge M, Norlin J, Gustafsdottir S, Fredriksson S, Abramsson A et al. Endothelium-specific ablation of PDGF-B leads to pericyte loss and glomerular, cardiac and

- placental abnormalities. *Development*. 2004;131(8):1847–1857. doi: 10.1242/dev.01080
58. Giordano FJ, Gerber HP, Williams SP, Van Bruggen N, Bunting S, Ruiz-Lozano P et al. A cardiac myocyte vascular endothelial growth factor paracrine pathway is required to maintain cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(10):5780–5. doi:10.1073/pnas.091415198
59. Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Fuchs M, Kaminski K, Schaefer A, Schieffer B et al. Signal transducer and activator of transcription 3 is required for myocardial capillary growth, control of interstitial matrix deposition, and heart protection from ischemic injury. *Circ Res*. 2004;95(2):187–95. doi:10.1161/01.RES.0000134921.50377.61
60. Barouch LA, Harrison RW, Skaf MW, Rosas GO, Cappola TP, Kobeissi ZA et al. Nitric oxide regulates the heart by spatial confinement of nitric oxide synthase isoforms. *Nature*. 2002;416(6878):337–9. doi:10.1038/416005a
61. Aird WC, Edelberg JM, Weiler-Guettler H, Simmons WW, Smith TW, Rosenberg RD. Vascular bed-specific expression of an endothelial cell gene is programmed by the tissue microenvironment. *J Cell Biol*. 1997;138(5):1117–24. doi:10.1083/jcb.138.5.1117
62. Gao M, Shirato H, Miyasaka K, Koyama T. Effect of irradiation on enzymes of the capillary bed in rat ventricles. *Adv Exp Med Biol*. 2003;530:527–33.
63. Koop EA, Lopes SM, Feiken E, Bluysen HA, van der Valk M, Voest EE et al. Receptor protein tyrosine phosphatase mu expression as a marker for endothelial cell heterogeneity; analysis of RPTPmu gene expression using LacZ knock-in mice. *Int J Dev Biol*. 2003;47(5):345–54.
64. Волкова О. В., Пекарский М. Н. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М.: Медицина, 1976. С. 414. [Volkova OV, Pekarskii MN. Embryogenesis and age histology of human internal organs. Moscow: Medicine, 1976. P. 414. In Russian].
65. Roughton FJW, Forster RE. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates determining rate of exchange of gases in the human lung with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J Appl Physiol*. 1957;11(2):290–302.
66. Balyasnikova IV, Metzger R, Visintine DJ, Dimasius V, Sun ZL, Berestetskaya YV et al. Selective rat lung endothelial targeting with a new set of monoclonal antibodies to angiotensin I-converting enzyme. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18(4):251–67. doi:10.1016/j.pupt.2004.12.008
67. Gebb S, Stevens T. On lung endothelial cell heterogeneity. *Microvasc Res*. 2004;68(1):1–12. doi:10.1016/j.mvr.2004.02.002
68. Pusztaszeri MP, Seelentag W, Bosman FT. Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand factor, and Fli-1 in normal human tissues. *J Histochem Cytochem*. 2006;54(4):385–95. doi: 10.1369/jhc.4A6514.2005
69. Oh P, Li Y, Yu J, Durr E, Krasinska KM, Carver LA et al. Subtractive proteomic mapping of the endothelial surface in lung and solid tumours for tissue-specific therapy. *Nature*. 2004;429(6992):629–35. doi: 10.1038/nature02580
70. Kelly JJ, Moore TM, Babal P, Diwan AH, Stevens T, Thompson WJ. Pulmonary microvascular and macrovascular endothelial cells: differential regulation of Ca²⁺ and permeability. *Am J Physiol*. 1998;274(5 Pt 1):810–819.
71. Parker JC, Stevens T, Randall J, Weber DS, King JA. Hydraulic conductance of pulmonary microvascular and macrovascular endothelial cell monolayers. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;291(1):30–7. doi: 10.1152/ajplung.00317.2005
72. Stenmark KR, Abman SH. Lung vascular development: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Annu Rev Physiol*. 2005;67:623–661. doi:10.1146/annurev.physiol.67.040403.102229
73. Moldobaeva A, Wagner EM. Heterogeneity of bronchial endothelial cell permeability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283(3):520–27. doi:10.1152/ajplung.00451.2001
74. Oda M, Yokomori H, Han JY. Regulatory mechanisms of hepatic microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2003;29(3–4):167–82.
75. Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol*. 2002;1(1):1. doi:10.1186/1476–5926–1-1
76. McCuskey RS. Morphological mechanisms for regulating blood flow through hepatic sinusoids. *Liver*. 2000;20(1):3–7. doi:10.1034/j.1600–0676.2000.020001003.x
77. Zhou B, Weigel JA, Fauss L, Weigel PH. Identification of the hyaluronan receptor for endocytosis (HARE). *J Biol Chem*. 2000;275(48):37733–41. doi: 10.1074/jbc.M003030200
78. Wisse E, De Zanger RB, Jacobs R, McCuskey RS. Scanning electron microscope observations on the structure of portal veins, sinusoids and central veins in rat liver. *Scan Electron Microsc*. 1983;(Pt 3):1441–1452.
79. Ogi M, Yokomori H, Oda M, Yoshimura K, Nomura M, Ohshima S et al. Distribution and localization of caveolin-1 in sinusoidal cells in rat liver. *Med Electron Microsc*. 2003;36(1):33–40. doi:10.1007/s007950300004
80. Theuerkauf I, Zhou H, Fischer HP. Immunohistochemical patterns of human liver sinusoids under different conditions of pathologic perfusion. *Virchows Arch*. 2001;438(5):498–504. doi:10.1007/s004280000364
81. Dini L, Carla EC. Hepatic sinusoidal endothelium heterogeneity with respect to the recognition of apoptotic cells. *Exp Cell Res*. 1998;240(2):388–93. <http://dx.doi.org/10.1006/excr.1998.4015>
82. Hailfinger S, Jaworski M, Braeuning A, Buchmann A, Schwarz M. Zonal gene expression in murine liver: lessons from tumors. *Hepatology*. 2006;43(3):407–14. doi:10.1002/hep.21082
83. Naito M, Hasegawa G, Ebe Y, Yamamoto T. Differentiation and function of Kupffer cells. *Med Electron Microsc*. 2004;37(1):16–28. doi:10.1007/s00795–003–0228-x
84. Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):54–62. doi:10.1002/hep.21060
85. LeCouter J, Moritz DR, Li B, Phillips GL, Liang XH, Gerber HP et al. Angiogenesis-independent endothelial protection of liver: role of VEGFR-1. *Science*. 2003;299(5608):90–3. doi:10.1126/science.1079562
86. Levidiotis V, Power DA. New insights into the molecular biology of the glomerular filtration barrier and associated disease. *Nephrology (Carlton)*. 2005;10(2):157–66. doi:10.1111/j.1440–1797.2005.00385.x
87. Rostgaard J, Qvortrup K. Electron microscopic demonstrations of filamentous molecular sieve plugs in capillary fenestrae. *Microvasc Res*. 1997;53(1):1–13. doi: 10.1006/mvre.1996.1987
88. Stan RV, Kubitz M, Palade GE. PV-1 is a component of the fenestral and stomatal diaphragms in fenestrated endothelia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(23):13203–7. <http://www.jstor.org/stable/49143>
89. Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest*. 2003;111(5):707–16. doi:10.1172/JCI17423
90. Eng E, Holgren C, Hubchak S, Naaz P, Schnaper HW. Hypoxia regulates PDGF-B interactions between glomerular capillary endothelial and mesangial cells. *Kidney Int*. 2005;68(2):695–703. doi:10.1111/j.1523–1755.2005.00448.x
91. Pallone TL, Turner MR, Edwards A, Jamison RL. Countercurrent exchange in the renal medulla. *Am J Physiol*

Regul Integr Comp Physiol. 2003;284(5):1153–75. doi:10.1152/ajpregu.00657.2002

92. Han KH, Lim JM, Kim WY, Kim H, Madsen KM, Kim J. Expression of endothelial nitric oxide synthase in developing rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;288(4):694–702. doi:10.1152/ajprenal.00085.2004

93. Zhang J, Hill CE. Differential connexin expression in preglomerular and postglomerular vasculature: accentuation during diabetes. *Kidney Int*. 2005;68(3):1171–85. doi:10.1111/j.1523–1755.2005.00509.x

94. Inai T, Sengoku A, Guan X, Hirose E, Iida H, Shibata Y. Heterogeneity in expression and subcellular localization of tight junction proteins, claudin-10 and –15, examined by RT-PCR and immunofluorescence microscopy. *Arch Histol Cytol*. 2005;68(5):349–60. <http://doi.org/10.1679/aohc.68.349>

95. Lucien N, Bruneval P, Lasbennes F, Belair MF, Mandet C, Cartron JP et al. UT-B1 urea transporter is expressed along the urinary and gastrointestinal tracts of the mouse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288(4):1046–56. doi: 10.1152/ajpregu.00286.2004

96. Lee-Kwon W, Wade JB, Zhang Z, Pallone TL, Weinman EJ. Expression of TRPC4 channel protein that interacts with NHERF-2 in rat descending vasa recta. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;288(4):942–49. doi:10.1152/ajpcell.00417.2004

97. Kelly MA, Hirschi KK. Signaling hierarchy regulating human endothelial cell development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(5):718–24. doi:10.1161/ATVBAHA.109.184200

98. Breier G, Clauss M, Risau W. Coordinate expression of vascular endothelial growth factor receptor-1 (flt-1) and its ligand suggests a paracrine regulation of murine vascular development. *Dev Dyn*. 1995;204(3):228–39. doi:10.1002/aja.1002040303

99. Rupp PA, Little CD. Integrins in vascular development. *Circ Res*. 2001;89(7):566–72. doi.org/10.1161/hh1901.097747

100. Friedlander M, Brooks PC, Shaffer RW, Kincaid CM, Varner JA, Cheresch DA. Definition of two angiogenic pathways by distinct α v integrins. *Science*. 1995;270(5241):1500–2. doi:10.1126/science.270.5241.1500

101. Ding B-S, Nolan DJ, Guo P, Babazadeh AO, Cao Z, Rosenwaks Z et al. Endothelial-derived angiocrine signals induce and sustain regenerative lung alveolarization. *Cell*. 2011;147(3):539–53. doi:10.1016/j.cell.2011.10.003

102. Jia X, Lü H, Li C, Feng G, Yao X, Mao L et al. Human embryonic stem cells-derived endothelial cell therapy facilitates kidney regeneration by stimulating renal resident stem cell proliferation in acute kidney injury. *Chinese Sci Bull*. 2013;58(23):2820–27. doi:10.1007/s11434-013-5890-3

103. Talavera-Adame D, Dafoe DC. Endothelium-derived essential signals involved in pancreas organogenesis. *World J Exp Med*. 2015;5(2):40–9. doi:10.5493/wjem.v5.i2.40

Информация об авторах

Васина Любовь Васильевна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории микроциркуляции Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Власов Тимур Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории микроциркуляции Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Петрищев Николай Николаевич — доктор медицинских наук, руководитель НИЛ микроциркуляции Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазо-

ва» Минздрава России, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information

Lyubov V. Vasina, MD, PhD, DSc, Senior Scientist, Laboratory of Microcirculation, Institute of Experimental Medicine, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Timur D. Vlasov, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Microcirculation, Institute of Experimental Medicine, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Head, Department of Pathophysiology, the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Nickolay N. Petrishchev, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Microcirculation, Institute of Experimental Medicine, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Professor, Department of Pathophysiology, the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 575:616.12-008.331.1

Генетический полиморфизм генов цитокинов системы воспаления и состояние сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией

Л. О. Минушкина¹, О. Ю. Асейчева¹, М. С. Кочкина¹,
А. Г. Никитин³, Д. А. Затеищikov^{1,2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов клинической помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Контактная информация:

Лариса Олеговна Минушкина, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Маршала Тимошенко ул., д. 19, с. 1 А, Москва, 121359, Россия
E-mail: minushkina@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
01.08.16 и принята к печати 23.01.17.*

Резюме

Цель исследования — изучить ассоциацию полиморфных маркеров генов С-реактивного белка (CRP), интерлейкина 10 (IL10), интерлейкина 6 (IL6), лимфотоксина альфа (LTA) и фактора некроза опухоли (TNFA) с изменениями артериальной ригидности у больных артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** Обследовано 130 больных с АГ (64 (49,3%) мужчин и 66 (50,7%) женщин), средний возраст $63,7 \pm 12,87$ года. Толщину комплекса интима-медиа измеряли по методике, предложенной Р. Pignolli. Жесткость артерий оценивалась посредством измерения скорости пульсовой волны (СПВ) на сегменте сонная–бедренная и сонная–лучевая артерии. Центральное пульсовое давление (ПД) в аорте рассчитывалось с использованием контурного анализа пульсовой кривой. **Результаты.** Ассоциации полиморфных маркеров А (-3872)G, G (-2667)C, А (-5237)G гена CRP, G (-1082)A гена IL10, С (-174)G гена IL6, и А (-308)G гена TNFA со скоростью распространения пульсовой волны, ПД в аорте, наличием атеросклеротических бляшек сонных артерий выявлено не было. В группе больных с ПД в аорте больше 50 мм рт. ст. доля носителей генотипа AA полиморфного маркера С804А гена LTA была больше ($p = 0,037$). У носителей генотипа AA СПВ на сегменте сонная–бедренная артерия оказалась существенно выше по сравнению с носителями генотипа CC (13,4 и 11,9 м/с, $p = 0,042$), а также у них было более высокое ПД в аорте. Также более высокие показатели ПД в аорте и СПВ были выявлены у носителей генотипа GG полиморфного маркера А (252)G гена LTA. Среди больных с наличием атеросклеротических бляшек сонных артерий было больше носителей генотипа AA полиморфного маркера G (-3014)A гена CRP ($p = 0,031$). **Выводы.** Показано, что полиморфизм гена CRP ассоциирован с развитием каротидного атеросклероза и увеличением центрального ПД, а полиморфизм гена лимфотоксина альфа — с увеличением ригидности аорты и крупных артерий у больных АГ высокого риска. Эти данные подтверждают

положение о вовлеченности провоспалительных цитокинов в процессы развития атеросклероза и формирования эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; генетический полиморфизм, воспаление, сосудистая ригидность, ген С-реактивного белка, ген лимфотоксина альфа

Для цитирования: Минушкина Л. О., Асейчева О. Ю., Кочкина М. С., Никитин А. Г., Затеищиков Д. А. Генетический полиморфизм генов цитокинов системы воспаления и состояние сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):103–111. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-103-111

Genetic polymorphism of the inflammatory cytokine genes and arterial wall properties in hypertensive patients

L. O. Minushkina¹, O. Yu. Aseycheva¹, M. S. Kochkina¹, A. G. Nikitin³, D. A. Zateyshchikov^{1,2,3}

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital № 51, Moscow, Russia

³ Federal Scientific Clinical Center of Specialized Methods Medical Care and Medical Technology, Moscow, Russia

Corresponding author:

Larisa O. Minushkina, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, 19–1A Marshal Timoshenko, Moscow, 121359 Russia
E-mail: minushkina@mail.ru

Received 1 August 2016;
accepted 23 January 2017.

Abstract

Objective. To elucidate the association between polymorphic markers of the genes of C-reactive protein (CRP), interleukin 10 (IL10), interleukin 6 (IL6), lymphotoxin alpha (LTA) and tumor necrosis factor (TNFA) and changes of arterial stiffness in hypertensive patients. **Design and methods.** The study included 130 patients with hypertension (HTN) (64 (49,3 %) men and 66 (50,7 %) women), average age $63,7 \pm 12,87$ years. The intima-media thickness was measured by the method proposed by P. Pignolli. The arterial stiffness was assessed by the carotid-femoral and carotid-radial pulse wave velocity (PWV). Central aortic pulse pressure (PP) was calculated using pulse contour analysis. **Results.** An association of polymorphic markers of A (-3872)G, G (-2667)C, A (-5237)G CRP gene, G (-1082)A gene IL10, C (-174)G gene IL6, and A (-308)G gene TNFA with pulse wave velocity, PP in the aorta, the presence of atherosclerotic plaques of carotid arteries was found. Among patients with aortic PP > 50 mmHg the frequency of AA genotype carriers of polymorphic marker C804A LTA gene was higher ($p = 0,037$). Carriers AA genotype had a significantly greater carotid-femoral PWV as compared with native CC genotype (13,4 and 11,9 m/s, $p = 0,042$) and higher PP in the aorta. Also, higher PP and aortic PWV were found in carriers of GG genotype of A (252)G LTA gene. Among patients with the presence of atherosclerotic plaques of carotid arteries the frequency of AA genotype of the G (-3014)A CRP gene was higher ($p = 0,031$). **Conclusion.** Thus, we have shown that CRP gene polymorphism is associated with the development of carotid atherosclerosis and increased central PP, while lymphotoxin alpha gene polymorphism is associated with the increase in arterial stiffness in high risk hypertensive patients. Our data confirm the involvement of pro-inflammatory cytokines in the development of atherosclerosis and endothelial dysfunction.

Key words: hypertension, genetic polymorphism, inflammation, arterial stiffness, C-reactive protein gene, lymphotoxin-alpha gene

For citation: Minushkina LO, Aseycheva OYu, Kochkina MS, Nikitin AG, Zateyshchikov DA. Genetic polymorphism of the inflammatory cytokine genes and arterial wall properties in hypertensive patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(2): doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-103-111

Введение

Внутрисосудистое воспаление в настоящее время рассматривается как один из возможных патогенетических механизмов формирования атеросклероза. Многие провоспалительные цитокины ассоциированы с развитием эндотелиальной дисфункции и увеличением ригидности сосудистой стенки. Так, уровень С-реактивного белка ассоциирован с тяжестью атеросклеротического процесса. Показано, что его избыток подавляет экспрессию NO-синтазы и, значит, может способствовать формированию эндотелиальной дисфункции [1]. Кроме того, провоспалительные цитокины могут оказывать влияние и на функционирование других нейрогормональных систем, участвующих в регуляции функции эндотелия. Интерлейкин-10 также способствует экспрессии NO-синтазы [2]. Интерлейкин-6 не только стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов, участвует в регуляции противоопухолевой защиты, развитии пирогенной реакции и стимулирует синтез белков острой фазы, но и является мощным индуктором факторов роста. Выявлена ассоциация между экспрессией интерлейкина-6 и активностью ангиотензина II [3]. Уровень экспрессии провоспалительных цитокинов во многом определяется генетически. В связи с этим **цель** нашего **исследования** — изучить ассоциацию полиморфных маркеров G (-3014)A, A (-3872)G, G (-2667)C, A (-5237)G гена С-реактивного белка (CRP), G (-1082)A гена интерлейкина-10 (IL10), C (-174)G гена интерлейкина-6 (IL6), A (252)G и C804A гена лимфотоксина альфа (LTA) и A (-308)G гена фактора некроза опухоли (TNFA) с изменениями артериальной ригидности у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы

Обследовано 130 больных с АГ высокого риска (64 (49,3%) мужчин и 66 (50,7%) женщин), средний возраст $63,7 \pm 12,87$ года. 108 (80,6%) больных страдали ишемической болезнью сердца, 29 (21,6%) — сахарным диабетом 2-го типа, 49 больных (36,6%) курили, 12 (9,0%) имели в анамнезе инсульт, 34 (25,4%) — инфаркт миокарда. У 56% больных отмечена в анамнезе дислипидемия. Все пациенты получали антигипертензивную терапию. Средние значения систолического и диастолического артериального давления в момент проведения исследования артериальной жесткости составили $124,1 \pm 3,14$ и $74,6 \pm 1,88$ мм рт. ст. соответственно, 87% больных получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 11% — блокаторы рецепторов ангиотензина, 44% — тиазидные или тиазидоподобные диуретики, 26% — антагонисты

кальция, 13% — препараты центрального действия, 76% — бета-адреноблокаторы. Гиполипидемическую терапию статинами получал 61% больных.

Всем пациентам были проведены цветное дуплексное сканирование сонных артерий и исследование ригидности артерий.

Цветное дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий проводили в положении больного лежа на спине, с головой, запрокинутой назад и повернутой на 45° в сторону, противоположную обследуемой артерии. Толщину комплекса интима-медиа измеряли по методике, предложенной P. Pignolli [4]. Для определения степени атеросклеротического поражения сонных артерий проводили локацию в продольных и поперечных плоскостях правой и левой сонных артерий на протяжении 40 мм проксимальнее и 30 мм дистальнее бифуркаций, включая внутренние и наружные сонные артерии. Атеросклеротической бляшкой считали структуру, вдающуюся в просвет сосуда, с толщиной более 1,2 мм.

Жесткость артерий (сфигмография) оценивалась посредством измерения скорости пульсовой волны (СПВ) на сегменте сонная–бедренная и сонная–лучевая артерии. Исследование проводили на автоматизированной компьютерной системе Complior Colson (Франция) по стандартной методике. Исследование проводилось в положении больного лежа на спине с головой, повернутой в сторону, противоположную обследуемой артерии. Пульсовая волна регистрировалась в трех точках: на сонной, лучевой и бедренной артериях. Датчики устанавливались и фиксировались в месте оптимальной пульсации под визуальным контролем сфигмограммы на мониторе прибора. Расстояние между точками измерялось сантиметровой лентой: от датчика сонной артерии до яремной вырезки (L1), от яремной вырезки до датчика лучевой артерии (L2), от яремной вырезки до датчика бедренной артерии (L3). СПВ рассчитывалась автоматически, исходя из отношения расстояния (L1 + L2 + L3) и времени задержки пульсовой волны. Для анализа использовалось усредненное значение СПВ на сегменте сонная–бедренная и СПВ на сегменте сонная–лучевая из 8–10 достоверных измерений. Центральное пульсовое давление (ПД) в аорте рассчитывалось с использованием контурного анализа пульсовой кривой. Ограничениями для применения данного метода являлись в основном фибрилляция предсердий и выраженное абдоминальное ожирение.

Исследование полиморфизма генов проводилось в лаборатории молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии государственного на-

учного центра «ГосНИИгенетика». Венозная кровь забиралась в пробирки типа вакутейнер с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), замораживалась при -20°C . Выделение геномной ДНК проводили методом фенолхлороформной экстракции. Амплификацию полиморфных участков генов проводили на амплификаторе РНС-2 (“Techne”, Великобритания) с помощью полимеразной цепной реакции. Агарозные гели окрашивали бромистым этидием, полиакриламидные — нитратом серебра. Термостабильную ДНК-полимеразу Taq, трифосфаты и рестриктазы MboI и PstI получали от фирмы «Ферментас» (Вильнюс, Литва), рестриктазу BstDEI — от ООО «Сибэнзим» (Новосибирск, Россия). Олигонуклеотидные праймеры синтезированы в ООО «Синтол» (Москва, Россия). Методика определения аллелей полиморфных маркеров была описана нами ранее [5].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета программ SPSS 17.0. Для количественных переменных рассчитывали средние величины и их ошибки. Оценку значимости различий проводили для параметрических величин с помощью теста ANOVA и критерия Стьюдента, для непараметрических — с помощью теста Манна–Уитни или критерия Краскела–Уоллиса.

Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Пирсона. Когда ожидаемое число наблюдений в любой из клеток таблицы сопряженности было менее 5, использовали точный критерий Фишера, указывали величину p для двухстороннего его варианта. Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Харди–Вайнберга ($p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$) и рассчитывалась при помощи программного калькулятора Hardy–Weinberg equilibrium calculator (<http://www.oege.org/software/hardy-weinberg.html>). Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Исследование одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации (протокол № 10 от 20.11.2013). Исследование не содержит конфликта интересов.

Результаты

Частота генотипов выбранных нами полиморфных маркеров в обследованной группе больных представлена в таблице 1. Распределение частот генотипов для всех генов не отличалось от равновесия Харди–Вайнберга.

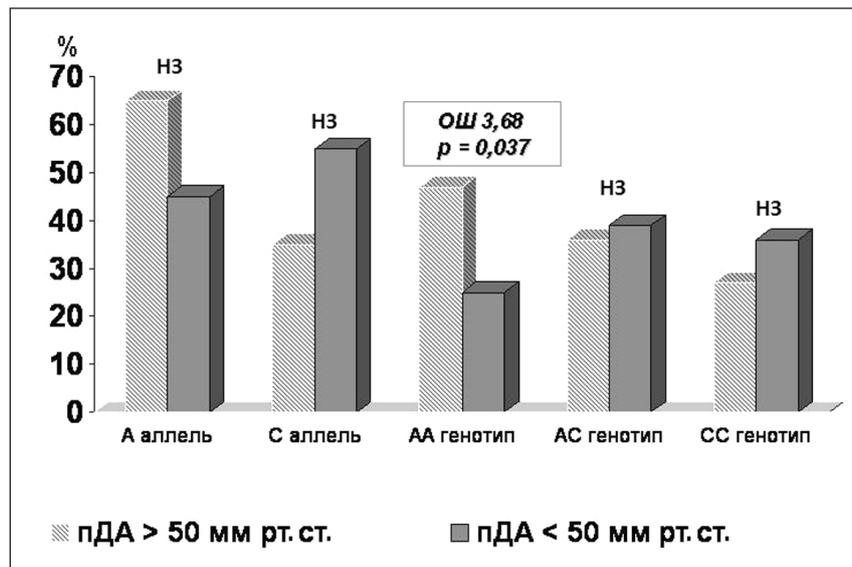
Таблица 1

ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ ИЗУЧЕННЫХ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ

| Ген-кандидат | Полиморфный маркер | Кол-во генотипированных больных | Распределение частот генотипов | Соответствие уравнению Харди–Вайнберга $\chi^2, (p)$ |
|---|-----------------------|---------------------------------|---|--|
| Ген С-реактивного белка (CRP) | C (3872)T, rs1205 | 116 | CC-25 (21,6%), CT 65 (56,0%), TT-26 (22,4%) | 1,69 (нз) |
| | A (5237)G, rs2808630 | 113 | AA-68 (60,2%), AG-40 (35,4%), GG-5 (4,4%) | 0,08 (нз) |
| | C (2667)G, rs1800947 | 113 | GG-83 (73,5%), CG-30 (26,5%) | 2,64 (нз) |
| | G (3014)A, rs1130864 | 112 | GG-51 (45,5%), GA-48 (42,9%), AA-13 (11,6%) | 0,11 (нз) |
| Ген интерлейкина-10 (IL-10) | G (-1082)A, rs1800896 | 130 | GG-76 (58,5%) GA-43 (33,1%), AA-11 (8,5%) | 1,81 (нз) |
| Ген интерлейкина-6 (IL-6) | G (-174)C, rs1800795 | 129 | CC-32 (24,8%), CG-65 (50,4%), GG-32 (24,8%) | 0,01 (нз) |
| Ген фактора некроза опухоли альфа (TNF) | G (-308)A, rs1800629 | 114 | GG-78 (68,4%), AG-32 (28,1%), AA-4 (3,5%) | 0,101 (нз) |
| Ген лимфотоксина альфа (LTA) | A (252)G, rs909253 | 113 | AA-57 (50,4%), GA-47 (41,6%), GG-9 (8,0%) | 6,62 ($p < 0,05$) |
| Ген лимфотоксина альфа (LTA) | C (804)A, rs1041981 | 96 | AA-37 (38,5%), AC-40 (41,7%), CC-19 (19,8%) | 1,783 (нз) |

Примечание: нз — различия незначимы.

Рисунок 1. Частота аллелей и генотипов полиморфного маркера С804 А гена LTA у больных с различным пульсовым давлением в аорте



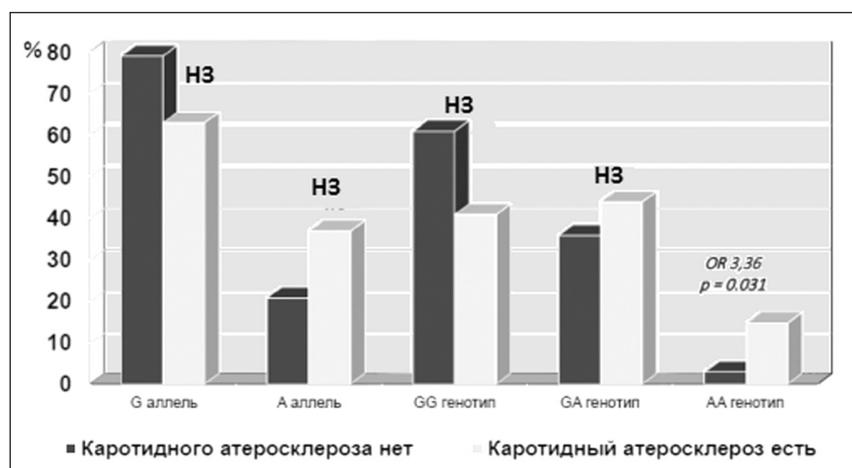
Примечание: LTA — ген лимфотоксина альфа; ОШ — отношение шансов; нз — различия незначимы; пДА — пульсовое давление в аорте.

Было проведено сравнение СПВ на сегментах сонная–бедренная и сонная–лучевая артерии, толщины комплекса интима-медиа и ПД в аорте у носителей разных генотипов изучаемых нами полиморфных маркеров. Кроме того, для оценки ассоциации полиморфизма генов-кандидатов с уровнем центрального ПД больные были распределены в группы — с ПД в аорте более и менее 50 мм рт. ст. (по медиане показателя). Частоты аллелей и генотипов генов-кандидатов сравнивались в группах с ПД в аорте выше и ниже 50 мм рт. ст., а также в группах больных с наличием и отсутствием атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Ассоциации полиморфных маркеров А (-3872)G, G (-2667)C,

А (-5237)G гена CRP, G (-1082)A гена IL10, С (-174) G гена IL6, и А (-308)G гена TNFA со скоростью распространения пульсовой волны, ПД в аорте, наличием атеросклеротических бляшек сонных артерий выявлено не было. Для двух полиморфных маркеров гена LTA и одного полиморфизма гена CRP получены ассоциации с параметрами сосудистой ригидности. Результаты сравнения представлены в таблице 2 и на рисунках 1 и 2.

Для гена LTA выявлены различия в частотах генотипов полиморфного маркера С804А у больных с нормальным и увеличенным ПД в аорте. В группе больных с ПД в аорте больше 50 мм рт. ст. доля носителей генотипа AA (46,7%) оказалась выше

Рисунок 2. Частота аллелей и генотипов полиморфного маркера G (3014)A гена CRP у больных с наличием и отсутствием каротидного атеросклероза



Примечание: нз — различия незначимы; OR — odds ratio.

ПАРАМЕТРЫ СОСУДИСТОЙ РИГИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ C804A ГЕНА LTA И ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА G (3014)A ГЕНА CRP

| Параметр | | | | р |
|--|--------------|--------------|--------------|-------|
| Полиморфный маркер C804A и A (252)G гена LTA | | | | |
| | Генотип AA | Генотип AC | Генотип CC | |
| СПВ сонная–бедренная, м/с | 13,4 ± 4,09 | 12,4 ± 4,48 | 11,9 ± 2,32 | 0,042 |
| СПВ сонная–лучевая, м/с | 11,8 ± 1,02 | 13,2 ± 0,44 | 12,4 ± 0,43 | нз |
| ПД в аорте, мм рт. ст. | 57,0 ± 4,17 | 49,5 ± 1,80 | 45,0 ± 2,42 | 0,031 |
| ТИМ справа, мм | 0,91 ± 0,023 | 0,85 ± 0,026 | 0,85 ± 0,041 | нз |
| ТИМ слева, мм | 0,94 ± 0,022 | 0,91 ± 0,029 | 0,85 ± 0,024 | нз |
| Полиморфный маркер A (252)G гена LTA | | | | |
| | Генотип AA | Генотип AG | Генотип GG | |
| СПВ сонная–бедренная, м/с | 10,6 ± 0,64 | 12,1 ± 0,76 | 14,6 ± 0,74 | 0,023 |
| СПВ сонная–лучевая, м/с | 11,9 ± 0,53 | 12,4 ± 0,44 | 13,3 ± 0,61 | нз |
| ПД в аорте, мм рт. ст. | 46,5 ± 2,48 | 49,2 ± 3,71 | 53,5 ± 2,07 | 0,024 |
| ТИМ справа, мм | 0,89 ± 0,029 | 0,88 ± 0,029 | 0,93 ± 0,027 | нз |
| ТИМ слева, мм | 0,89 ± 0,029 | 0,86 ± 0,031 | 0,85 ± 0,030 | нз |
| Полиморфный маркер G (3014)A гена CRP | | | | |
| | Генотип GG | Генотип GA | Генотип AA | |
| СПВ сонная–бедренная, м/с | 11,5 ± 0,77 | 12,6 ± 0,52 | 14,6 ± 1,09 | нз |
| СПВ сонная–лучевая, м/с | 13,2 ± 0,49 | 12,4 ± 0,36 | 12,2 ± 0,67 | нз |
| ПД в аорте, мм рт. ст. | 44,5 ± 2,05 | 49,1 ± 2,14 | 54,6 ± 5,48 | 0,048 |
| ТИМ справа, мм | 0,87 ± 0,019 | 0,88 ± 0,029 | 0,92 ± 0,054 | нз |
| ТИМ слева, мм | 0,92 ± 0,022 | 0,93 ± 0,027 | 0,95 ± 0,051 | нз |

Примечание: СПВ — скорость пульсовой волны; ПД — пульсовое давление; ТИМ — толщина интима-медиа; LTA — ген лимфотоксина альфа; CRP — ген С-реактивного белка. Сравнение проводилось методом Краскела–Уоллиса; нз — различия незначимы.

по сравнению с группой больных с нормальным ПД в аорте (24,5%; $p = 0,037$) (рис. 1).

У носителей генотипа AA СПВ на сегменте сонная–бедренная артерия была существенно выше по сравнению с носителями генотипа CC (13,4 и 11,9 м/с, $p = 0,042$). ПД в аорте также оказалось значимо выше у носителей генотипа AA (табл. 2).

Также более высокое ПД в аорте и СПВ были выявлены у носителей генотипа GG полиморфного маркера A (252)G гена LTA (табл. 2).

Среди больных с наличием атеросклеротических бляшек сонных артерий оказалось больше носителей генотипа AA (14,3%) полиморфного маркера G (-3014)A гена CRP, по сравнению с больными без каротидного атеросклероза (3,2%; $p = 0,031$) (рис. 2). У носителей генотипа AA установлены более высокие значения ПД в аорте.

Обсуждение

Из всех изученных нами генов кандидатов значимые ассоциации с параметрами сосудистой ригидности и признаками наличия атеросклероза сонных артерий были обнаружены только для двух генов — гена LTA и CRP. Лимфотоксин альфа —

это растворимый протеин, который секретируется активированными лимфоцитами и участвует в регуляции иммунного ответа. Этот белок способен связываться с рецепторами фактора некроза опухоли 1-го и 2-го типов. По своему строению лимфотоксин альфа на 35–50% гомологичен фактору некроза опухоли. Лимфотоксин альфа участвует в процессах противоопухолевой защиты. Он также является одним из важных регуляторов липидного обмена, и повышение его экспрессии вызывает развитие гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. Показано, что при инфузии лимфотоксина в эндотелии активируются процессы клеточной адгезии и хемоаттракции. Увеличение активности лимфотоксина приводит к повышенной экспрессии фактора некроза опухоли, E-селектина, молекул клеточной адгезии (VCAM1), а также протеина хемоаттракции моноцитов (MCP1) [6]. Ген LTA картирован в 6-й хромосоме. Полиморфные маркеры этого гена ассоциированы с ранним развитием инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома. Такая ассоциация была показана с полиморфными маркерами C (804)A и A (252)G в европейской [7] и азиатской популяции [8]. В большом исследовании с использованием мате-

риала 1500 аутопсий было показано, что генотип AA полиморфного маркера C (804)A ассоциирован с увеличением риска субклинического поражения коронарных артерий [9]. Носительство генотипа GG полиморфного маркера A (252)G ассоциировано с высоким уровнем С-реактивного белка [10], особенно в составе гаплотипа с геном CRP. Выявлена также ассоциация маркера A (252)G с развитием ишемического инсульта у лиц без АГ [11]. По данным одного из исследований у носителей генотипа GG выявлена несколько большая толщина интима-медиа сонных артерий, однако значимой ассоциацией становилась лишь при рассмотрении гаплотипов генов LTA, MTHFR и ACE [12]. Также ассоциация с риском ишемического инсульта была показана в индийской популяции. Полиморфизм 252 A/G ассоциирован с болезнью мелких сосудов [13]. По данным метаанализа 6 исследований с включением более 3500 больных полиморфный маркер 252 A/G гена LTA является независимым фактором риска инсульта, в том числе и у больных АГ [11]. Попытки связать развитие гипертонической болезни или АГ беременных с полиморфизмом гена LTA оказались неудачными [14].

В нашем исследовании мы обнаружили ассоциацию генотипа AA полиморфного маркера C (804)A и генотипа GG полиморфного маркера A (252)G гена LTA с увеличением параметров сосудистой жесткости — большей СПВ и повышением центрального давления. Ранее подобного рода данных у больных гипертонической болезнью показано не было.

Кроме того, показана ассоциация полиморфизма гена CRP с наличием каротидного атеросклероза и увеличением ПД в аорте. С-реактивный белок считается важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Имеется много данных о роли С-реактивного белка в патогенезе атеросклеротических повреждений: участие активации комплемента и моноцитов, стимулирование экспрессии цитокинов и молекул адгезии (sICAM-1, sVCAM-1, E-селектина) на поверхности эндотелия, снижение секреции интерлейкина-10, повышение секреции интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли, связывание и модификация липопротеинов низкой плотности и другое.

Ген CRP картирован в хромосомном регионе 1q21-q23. Известно, что ген CRP экспрессируется в ответ на повышение уровня интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа. В связи с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний изучается 7 полиморфных маркеров, влияющих на экспрессию CRP и уровень С-реактивного белка плазмы, а также 8 основных гаплотипов. Для трех выбранных нами для исследования маркеров

есть данные об ассоциации их генотипов с уровнем циркулирующего С-реактивного белка [15]. Нами ранее было показано, что сочетание редких аллелей полиморфных маркеров G (3014)A, C (3872)T и A (5237)G гена CRP ассоциировано с развитием неблагоприятных исходов у больных ишемической болезнью сердца [16]. На сегодняшний день данные о взаимосвязи между полиморфизмом гена CRP и рисков сердечно-сосудистых событий достаточно противоречивы. Один из недавних метаанализов показал ассоциацию полиморфизма rs2794521 с манифестными формами ишемической болезни сердца [17]. Другой метаанализ показал ассоциацию полиморфного маркера +1059 G/C гена CRP с инфарктом миокарда в белой европейской популяции, но не подтвердил данной связи для афроамериканцев и азиатов [18]. Для мозгового инсульта метаанализ данных по 6 наиболее часто изучаемым маркерам не показал положительной ассоциации, подчеркивается необходимость поиска дополнительных полиморфизмов [19]. Выбранные нами для исследования маркеры нечасто изучаются в связи с сердечно-сосудистыми рисками. Для одного из них (rs1800947) есть исследование, показавшее ассоциацию этого маркера с микрососудистым типом ишемического инсульта [20].

В нескольких исследованиях изучались взаимосвязи полиморфизма гена CRP и параметров сосудистой ригидности. Так, для генотипа CC полиморфного маркера +1444C/T показана ассоциация с каротидным атеросклерозом [21]. В финском исследовании на группе молодых больных ассоциация с каротидным атеросклерозом была показана для гаплотипов гена CRP и гена комплемента [22]. В нашем исследовании для полиморфизма rs1130864 впервые была показана ассоциация с каротидным атеросклерозом, а также повышением ПД в аорте.

Мы анализировали также связь параметров сосудистой жесткости с полиморфизмом генов, кодирующих интерлейкины и фактор некроза опухоли.

Интерлейкин-6 относится к числу наиболее активных цитокинов и опосредует основные реакции иммунного ответа. Функционально интерлейкин-6, по-видимому, опосредует влияние ангиотензина на индукцию генов фиброза [3]. Эти ассоциации позволяют рассматривать ген IL6 как один из возможных генов-кандидатов для развития поражения органов-мишеней при АГ.

Ранее нами была показана значимая ассоциация генотипа GG полиморфного маркера C174G гена IL-6 с развитием гипертрофии левого желудочка у больных АГ [5], однако ассоциации с параметрами сосудистой жесткости показать не удалось.

Интерлейкин-10 является противовоспалительным цитокином и участвует в основном в процессах дифференцировки и регуляции Т-клеточного иммунитета. Однако известна и его роль в регуляции атеросклеротических процессов. Показано также, что у больных с метаболическим синдромом уровень интерлейкина-10 снижен. Известна ассоциация снижения уровня интерлейкина-10 и повышения артериального давления [23]. Ассоциация уровня интерлейкина-10 и регуляции сосудистого тонуса может быть связана с тем, что интерлейкин-10 способствует экспрессии NO-синтазы. Однако в нашем исследовании взаимосвязи между генетическим полиморфизмом гена IL-10 и параметрами сосудистой жесткости не выявлено.

Фактор некроза опухоли — один из наиболее значимых цитокинов, изучаемых в связи с сердечно-сосудистыми рисками. Ген TNFA картирован в хромосомном регионе 6p23-q12. Есть достаточно много данных об ассоциации полиморфного маркера G (-308)A с риском коронарных осложнений. Аллель A этого маркера ассоциирована с высоким риском развития атеросклероза и инфаркта миокарда [24], в особенности у больных сахарным диабетом. Ассоциацию полиморфного маркера G (-308)A гена TNFA с параметрами сосудистой жесткости у больных АГ нам показать не удалось.

Выводы

Таким образом, нами показано, что полиморфизм гена CRP ассоциирован с развитием каротидного атеросклероза и увеличением центрального ПД, а полиморфизм гена лимфотоксина альфа — с увеличением ригидности аорты и крупных артерий у больных АГ высокого риска. Эти данные подтверждают положение о вовлеченности провоспалительных цитокинов в процессы развития атеросклероза и формирования эндотелиальной дисфункции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kusche-Vihrog K, Urbanova K, Blanqué A, Wilhelmi M, Schillers H, Kliche K et al. C-reactive protein makes human endothelium stiff and tight. *Hypertension*. 2011;57(2):231–7.
2. Babbitt DM, Kim JS, Forrester SJ, Brown MD, Park JY. Effect of Interleukin-10 and laminar shear stress on endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide in African American human umbilical vein endothelial cells. *Ethn Dis*. 2015;25(4):413–8. doi: 10.18865/ed.25.4.413. PubMed PMID: 26674844; PubMed Central PMCID: PMC4671427
3. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399–406.

4. Минушкина Л. О., Чумакова О. С., Селезнева Н. Д., Евдокимова М. А., Осмоловская В. С., Благодатских К. А. и др. Развитие гипертрофии левого желудочка, ассоциированное с генетическим полиморфизмом медиаторов системы воспаления. *Российский кардиологический журнал*. 2014;10(114):23–28. [Minushkina LO, Chumakova OS, Selezneva ND, Evdokimova MA, Osmolovskaya VS, Blagodatskikh KA et al. Left ventricular hypertrophy development, associated with genetic polymorphism of inflammatory mediators. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;10(114):23–28. In Russian].
5. Suna S, Sakata Y, Sato H, Mizuno H, Nakatani D, Shimizu M et al. Up-regulation of cell adhesion molecule genes in human endothelial cells stimulated by lymphotoxin alpha: DNA microarray analysis. *J Atheroscler Thromb*. 2008;15(3):160–5.
6. PROCARDIS Consortium. A trio family study showing association of the lymphotoxin-alpha N26(804A) allele with coronary artery disease. *Eur J Hum Genet*. 2004;12(9):770–4.
7. Nakayama T, Soma M, Sato N, Haketa A, Kosuge K, Aoi N et al. An association study in essential hypertension using functional polymorphisms in lymphotoxin-alpha gene. *Am J Hypertens*. 2004;17(11 Pt 1):1045–9.
8. Ikeda S, Tanaka N, Arai T, Chida K, Muramatsu M, Sawabe M. Polymorphisms of LTA, LGALS2, and PSMA6 genes and coronary atherosclerosis: a pathological study of 1503 consecutive autopsy cases. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):458–60.
9. Suzuki G, Izumi S, Hakoda M, Takahashi N. LTA 252G allele containing haplotype block is associated with high serum C-reactive protein levels. *Atherosclerosis*. 2004;176(1):91–4.
10. Wang X, Cheng S, Brophy VH, Erlich HA, Mannhalter C, Berger K et al. Stroke SNP Consortium. A meta-analysis of candidate gene polymorphisms and ischemic stroke in 6 study populations: association of lymphotoxin-alpha in nonhypertensive patients. *Stroke*. 2009;40(3):683–95.
11. Yamasaki Y, Katakami N, Sakamoto K, Kaneto H, Matsuhisa M, Sato H et al. Combination of multiple genetic risk factors is synergistically associated with carotid atherosclerosis in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2445–51.
12. Kumar P, Kumar A, Misra S, Faruq M, Vivekanandhan S, Srivastava AK et al. Association between lymphotoxin alpha (-252 A/G and -804 C/A) gene polymorphisms and risk of stroke in North Indian population: a hospital-based case-control study. *Int J Neurosci*. 2016; 126(12):1127–35. doi:10.3109/00207454.2015.1134527.
13. Lachmeijer AM, Crusius JB, Pals G, Dekker GA, Arngrimsson R, ten Kate LP. Polymorphisms in the tumor necrosis factor and lymphotoxin-alpha gene region and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2001;98(4):612–9.
14. Schumacher W, Cockcroft J, Timpson NJ, McEniery CM, Gallacher J, Rumley A et al. Association between C-reactive protein genotype, circulating levels, and aortic pulse wave velocity. *Hypertension*. 2009;53(2):150–7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117622. Epub 2008 Dec 15.
15. Благодатских К. А., Никитин А. Г., Пушков А. А., Благодатских Е. Г., Осмоловская В. С., Асейчева О. Ю. и др. Полиморфные маркеры G2667C, G3014A, C3872T, A5237G гена CRP и генетическая предрасположенность к неблагоприятному течению ишемической болезни сердца у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. *Медицинская генетика*. 2011;4:3–9. [Blagodatskikh KA, Nikitin AG, Pushkov AA, Blagodatskikh EG, Osmolovskaya VS, Aseycheva OYu et al. Polymorphic markers G2667C, G3014A, C3872T, A5237G of CRP gene and genetic association with unfavorable outcomes of coronary artery disease in patients with history of acute ischemic heart disease. *Medical Genetics*. 2011;4:3–9. In Russian].

16. Hernández-Díaz Y, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop I, Baños-González MA, Torres-Hernández ME, López-Narváez ML et al. The role of gene variants of the inflammatory markers CRP and TNF- α in cardiovascular heart disease: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):11958–84.

17. Li CS, Guo BR, Guo Z, Yang J, Zheng HF, Wang AL. Association between C-reactive protein gene +1059 G/C polymorphism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(24):4780–5.

18. González-Giraldo Y, Barreto GE, Fava C, Forero DA. Ischemic stroke and six genetic variants in CRP, EPHX2, FGA, and NOTCH3 genes: a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(9):2284–2289. pii: S1052–3057 (16)30091-X. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.05.020.

19. Kuhlenbaumer G, Hüge A, Berger K, Kessler C, Voelzke H, Funke H et al. Genetic variants in the C-reactive protein gene are associated with microangiopathic ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30(5):476–82. doi:10.1159/000319021.

20. Liu ZZ, Ding XR, Zheng HG, Zhang G, Wang RM, Kang XX. Study on the association of the CRP gene +1444C/T polymorphism with symptomatic carotid artery stenosis. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2009;26(4):435–8.

21. Jylhävä J, Eklund C, Pessi T, Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M et al. Genetics of C-reactive protein and complement factor H have an epistatic effect on carotid artery compliance: the cardiovascular risk in young fins study. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(1):53–8. doi:10.1111/j.1365–2249.2008.03752

22. Esposito K, Pontillo A, Giugliano F, Giugliano G, Marfella R, Nicoletti G et al. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J Clin Endocr Metab*. 2003;88(3):1055–1058.

23. Sbarsi I, Falcone C, Boiocchi C, Campo I, Zorzetto M, De Silvestri A et al. Inflammation and atherosclerosis: the role of TNF and TNF receptors polymorphisms in coronary artery disease. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(1):145–54.

Информация об авторах

Минушкина Лариса Олеговна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (ФГБУ ДПО ЦГМА УД ПРФ);

Асейчева Ольга Юрьевна — ассистент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД ПРФ;

Кочкина Марина Станиславовна — ассистент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД ПРФ;

Никитин Алексей Георгиевич — заведующий лабораторией федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов клинической помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУ ФНКЦ СВКП МТ ФМБА России);

Затейщиков Дмитрий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД ПРФ, руководитель первичного сосудистого отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы», научный сотрудник ФГБУ ФНКЦ СВКП МТ ФМБА России.

Author information

Larisa O. Minushkina, MD, PhD, DSc, Professor, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs;

Olga Yu. Aseycheva, MD, Assistant, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs;

Marina S. Kochkina, MD, Assistant, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs;

Alexey G. Nikitin, MD, Head, Laboratory, Federal Scientific Clinical Center of Specialized Methods Medical Care and Medical Technology;

Dmitry A. Zateyshchikov, MD, PhD, DSc, Professor, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Head, Angiology Department, City Clinical Hospital № 51, Researcher, Federal Scientific Clinical Center of Specialized Methods Medical Care and Medical Technology.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616.12-008.46

Сопряженность гипертензивной эндотелиальной дисфункции с выраженностью миокардиальных поражений и хронической сердечной недостаточности у больных старшего возраста

Н. К. Горшунова, Н. В. Медведев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия

Контактная информация:

Горшунова Нина Корниловна,
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
ул. Карла Маркса, д. 3, Курск,
Россия, 305041.
Тел./факс: +7(4712)26–36–90.
E-mail: GorshunovaNK@kursksmu.net

*Статья поступила в редакцию
30.01.17 и принята к печати 02.04.17.*

Резюме

Цель исследования — определить патогенетическую сопряженность функциональных нарушений эндотелия, развившихся на фоне артериальной гипертензии (АГ), с выраженностью дисфункции миокарда и хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста. **Материалы и методы.** Обследованы 66 больных АГ II и III стадии 60–74 лет (средний возраст — $66,1 \pm 0,5$ года) и 26 человек аналогичного возраста без сердечно-сосудистых заболеваний методами доплерографии плечевой артерии, эхокардиографии с доплеровским анализом трансмитрального диастолического потока, оценкой лабораторных маркеров субклинического воспаления, дислипидемии, оксидативного и нитрозативного стресса, тестом определения толерантности к физической нагрузке. **Результаты.** Легкая и умеренная степени выраженности дисфункции эндотелия на фоне АГ у пожилых пациентов оказались сопряжены с диастолическими миокардиальными нарушениями, подтвержденными у 70 % больных. Выраженным эндотелиальным поражениям у 18 % больных соответствовал систолодиастолический тип дисфункции миокарда, обусловленный сформированным концентрическим ремоделированием сердечной мышцы, выявленным в 87,5 % случаев. Прогрессирование эндотелиальной дисфункции (ЭД) сопровождалось активацией оксидативного и нитрозативного стресса при ослаблении механизмов антиоксидантной защиты, ускоряющих процессы гибели и десквамации эндотелиоцитов. **Выводы.** Инволютивное снижение функциональных свойств сосудистого эндотелия сопровождалось развитием благоприятных вариантов ремоделирования сердца и легкой степени диастолической дисфункции миокарда. Прогрессирование поражений эндотелия на фоне АГ сопряжено с выраженностью миокардиальной дисфункции: при легкой или умеренной степени функциональных нарушений эндотелия преимущественно установлены изолированные диастолические нарушения с преобладанием концентрической гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и недостаточности кровообращения II функционального класса; усилению степени ЭД соответствовали систолодиастолическая дисфункция ЛЖ

и высокий функциональный класс хронической сердечной недостаточности вследствие формирования концентрического ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: пожилой возраст, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование миокарда, миокардиальная дисфункция, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Горшунова Н. К., Медведев Н. В. Сопряженность гипертензивной эндотелиальной дисфункции с выраженностью миокардиальных поражений и хронической сердечной недостаточности у больных старшего возраста. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):112–121. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-112-121

Association of hypertensive endothelial dysfunction with the severity of myocardial dysfunction and chronic heart failure in elderly patients

N. K. Gorshunova, N. V. Medvedev

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Corresponding author:

Nina K. Gorshunova,
Kursk State Medical University,
3 Karl Marx street, Kursk,
305041 Russia.
Phone/fax: +7(4712)26–36–90.
E-mail: GorshunovaNK@kursksmu.net

Received 31 January 2017;
accepted 2 April 2017.

Abstract

Objective. To determine the pathogenic conjugation of functional disorders of the endothelium with the severity of myocardial dysfunction and heart failure in hypertensive elderly patients. **Design and methods.** The study included 66 patients with hypertension (HTN) II and III stages of 60–74 years (mean age — 66,1 ± 0,5 years), and 26 age-matched people without heart disease. The following examination were performed: brachial artery dopplerography, echocardiography with doppler analysis of transmitral diastolic flow, evaluation of laboratory markers of subclinical inflammation, dyslipidemia, oxidative and nitrosative stress, tolerance to physical activity. **Results.** Mild and moderate severity of endothelial dysfunction (ED) in elderly HTN patients correlates with diastolic myocardial disorders, confirmed in 70% patients. Severe endothelial lesions in 18% patients correspond to systolic myocardial dysfunction due to concentric myocardial remodeling, identified in 87,5%. The ED progression is characterized by activation of oxidative and nitrosative stress and loss of the antioxidant defense mechanisms, which accelerate death and desquamation of endothelial cells. **Conclusions.** Involutive reduction of the vascular endothelium functional properties is accompanied by the development of favorable cardiac remodeling and mild diastolic dysfunction. The progression of endothelial lesions in HTN is associated with the severity of myocardial dysfunction: mild or moderate endothelial functional disorders predominantly are associated with isolated diastolic disorders with prevalence of concentric left ventricular hypertrophy and heart failure NYHA II. Higher degree of ED is associated with systolic left ventricular dysfunction and higher functional class of chronic heart failure due to the concentric left ventricular remodeling.

Key words: ageing, arterial hypertension, endothelial dysfunction, myocardial remodeling, myocardial dysfunction, chronic heart failure

For citation: Gorshunova NK, Medvedev NV. Association of hypertensive endothelial dysfunction with the severity of myocardial dysfunction and chronic heart failure in elderly patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(2):112–121. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-112-121

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) часто дебютирует у пациентов среднего возраста, а по мере формирования инволютивных изменений организма в ее патогенез включаются дополнительные механизмы, способствующие прогрессированию заболевания, развитию ассоциированных клинических состояний. Исследованиями последних 10 лет подтверждено, что АГ в 88 % случаев выступает в качестве основной причины развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), при этом более 65 % больных ХСН относятся к возрастной группе старше 60 лет [1].

Эндотелиоциты как наиболее объемный по площади орган-мишень при АГ подвергаются воздействию многочисленных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [2]. В современной кардиологии эндотелиальная дисфункция (ЭД) признается одной из ранних стадий инволютивного ремоделирования сердца и сосудистой системы, она диагностируется при ослаблении эндотелий-зависимой релаксации сосудов [3–5].

Мнения исследователей относительно первичности развития поражений эндотелия и АГ противоречивы. Общность природы поражений органов-мишеней на фоне АГ — эндотелия и миокарда — подтверждена регистрируемыми положительными результатами рациональной антигипертензивной терапии, выражающимися в уменьшении степени ЭД и регрессе гипертрофического ремоделирования сердечной мышцы [6].

Возраст-зависимые изменения в сосудистом звене в значительной степени определяют темп развития инволютивных трансформаций всего организма, которые заключаются в ослаблении пролиферативно-регенераторного потенциала эндотелиоцитов, формировании дисбаланса синтезируемых и секретируемых ими медиаторов, клинически реализующегося системной вазоконстрикцией [7]. В интерстиции сердечной мышцы происходит накопление жира, коллагена, эластина и липофусцина, перестройка ее геометрии вследствие гипертрофии отдельных участков [6, 8].

Прогрессирование АГ сопровождается развитием поражений органов-мишеней, наиболее прогностически значимым среди которых признается гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), ведущая к повышению его жесткости, развитию миокардиальной дисфункции. Нарушения сердечной деятельности первоначально диагностируются в виде диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ), либо систолической дисфункции ЛЖ (СДЛЖ), а в случаях дальнейшего прогрессирования заболевания — как их сочетание [9].

Интегральная оценка выраженности патогенетических механизмов развития эндотелиальной и миокардиальной дисфункции на фоне инволютивных изменений и АГ ранее не проводилась, ее научно-практическое значение заключается в уточнении представлений о сопряжении поражений сосудистой системы и сердца при старении.

Цель исследования — определить патогенетическую сопряженность функциональных нарушений эндотелия, развившихся на фоне АГ, с выраженностью дисфункции миокарда и ХСН у больных пожилого возраста.

Материалы и методы

Исследование выполнено на кафедре поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

Проведено клинико-инструментальное обследование 66 пожилых женщин с АГ II и III стадии (средний возраст $66,1 \pm 0,5$ года), составивших основную группу и подписавших информированное согласие на участие в нем, средняя продолжительность заболевания — $6,8 \pm 1,4$ года. Уровень офисного систолического артериального давления (САД) у пациентов основной группы составил $156,4 \pm 7,5$ мм рт. ст., диастолического артериального давления (ДАД) — $96,0 \pm 7,5$ мм рт. ст.; сывороточный уровень креатинина и глюкозы не превышал нормальных значений, индекс массы тела установлен в диапазоне $24,2 \pm 2,3$ кг/м². Электрокардиографическое исследование выявило признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Верификация ХСН, сформировавшейся на фоне АГ, проводилась с оценкой функционального класса (ФК) по критериям New-York Heart Association (NYHA, 1964) и согласно Национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (2013), теста шестиминутной ходьбы, по результатам которого у 12 пациентов установлен I ФК ХСН, II ФК ХСН — у 38, III ФК ХСН у 16 больных АГ пожилого возраста.

В группу сравнения были включены 26 человек аналогичного возраста без признаков сердечно-сосудистых заболеваний.

Критериями исключения из исследования служили вторичные гипертензии, острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда в анамнезе, гемодинамически значимые пороки сердца, нарушения ритма сердца, сахарный диабет, онкологические заболевания.

Степень дисфункции эндотелия устанавливали во время доплерографии плечевой артерии с помощью линейного датчика 7,5 МГц ультразвукового

аппарата LOGJQ 7 (Япония). Измерения проводили линейным методом, предложенным Celermajer D. S. и соавторами [10]. Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2–15 см выше локтевого сгиба. Степень дисфункции эндотелия определяли по уровню изменения диаметра сосуда в пробе с реактивной гиперемией.

Концентрацию нитритов сыворотки крови исследовали в реакции Грисса.

Уровень эндотелиоцитемии в крови устанавливали по методу Hladovec и Rossmann (1973). Определение концентрации маркера нитрозативного стресса — 3-нитротирозина проводили набором фирмы HBT (Нидерланды) иммуноферментным методом. Результат выражался в нмоль/мл.

С целью диагностики миокардиальной дисфункции и верификации ее типа проведено эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование в М и В-режимах по методике Американского общества по эхокардиографии (ASE). Измерены конечный систолический и диастолический (КДР ЛЖ) размеры ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), рассчитаны конечный систолический объем (КСО) ЛЖ и конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Систолическая функция ЛЖ оценена по показателям КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, ударного объема и минутного объема кровообращения, фракции выброса (ФВ) ЛЖ. С помощью доплеровского анализа определены показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ — трансмитральный диастолический поток: скорости раннего (V_E) и позднего (V_A) диастолического наполнения ЛЖ и их отношение (V_E/V_A) — диастолический индекс, значение которого менее 1 указывает на диастолическую дисфункцию [11], время изоволюмического расслабления ЛЖ.

Оценка типа ремоделирования ЛЖ проводилась по классификации Ganau A. и соавторов (1992). Относительную толщину стенки ЛЖ рассчитывали как отношение суммы ТМЖП и толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) к КДР ЛЖ. На основании расчета относительной ТМЖП, относительной толщины задней стенки ЛЖ диагностировали дополнительные геометрические модели сердца — изолированную гипертрофию (ИГ) межжелудочковой перегородки (МЖП), ИГ ЗСЛЖ.

Оценка уровня мозгового натрийуретического пептида (МНУП), интенсивно секретлируемого кардиомиоцитами желудочков в условиях их функциональной перегрузки, необходима для установления и уточнения выраженности дисфункции миокарда ЛЖ [12]. Уровень концентрации N-концевого предшественника МНУП — Nt-proBNP (Biomedica,

Австрия) — определен методом иммуноферментного анализа. Содержание NT-proBNP выражали в фмоль/мл, диагностические значения, рекомендуемые производителем реактива (Biomedica, Австрия) в качестве референсных, составили более 4,8 фмоль/мл.

Уровень высокочувствительного С-реактивного белка оценивали иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе “Vitalab Flexor E” (Нидерланды) с использованием набора реактивов “Boo-Systems” (Испания) при длине волны 340 нм и выражали в мг/л.

С целью выявления критериев дислипидемии выполнено исследование липидного профиля сыворотки крови с определением концентраций общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов энзиматическим колориметрическим методом на полуавтоматическом анализаторе “Clima MC-15” (Испания) с использованием реагентов «Новохол/200», «ЛВП-Холестерин-ново» (ЗАО «Вектор-Бест», Российская Федерация), ТГ-набором «Триглицериды ФС «ДДС» (ЗАО «Диакон-ДС», Российская Федерация). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле Friedewald W. T. и соавторов (1972).

Состояние перекисного гомеостаза оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) — конечного продукта перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот в составе липопротеинов методом спектрофотометрии. По концентрации МДА в ЛПНП судили о величине их окислительного потенциала после предварительной активации перекисного окисления липидов в сыворотке крови водным раствором сульфата железа [13].

Функциональное состояние антиоксидантной системы определяли по активности ферментов: супероксиддисмутазы (СОД) в у.е./мл (Костюк В. А. и соавторы, 1990) и каталазы в мкат/л (Королюк М. А. и соавторы, 1988), а также по интегральному показателю общей антиокислительной активности сыворотки крови (Галактионова Л. П. и соавторы, 1998).

Статистический анализ полученных результатов, представленных как среднее арифметическое и его стандартная ошибка, проведен методами описательной статистики с помощью стандартного пакета Microsoft Excel (2010). Предварительно данные в группах проверялись на нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения межгрупповые различия оценивались по t-критерию Стьюдента, в противном случае — по критерию Манна–Уитни. Для оценки независимых выборок при множественных

сравнениях использовали поправку Бонферрони. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$. Взаимосвязи между полученными данными оценивали по коэффициенту корреляции Пирсона. Для сопоставления распределения признаков использовали критерий χ^2 .

Результаты

Старение как биологически запрограммированный процесс вызывает развитие инволютивной дисфункции эндотелия. У практически здоровых лиц, вошедших в группу сравнения, 10 человек не имели признаков ЭД, показатель эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) составил $12,8 \pm 0,3\%$; дисфункция I степени найдена у 10 человек (38,5%), $9,2 \pm 0,2\%$; II степени — у 6 обследованных (21,5%), $7,9 \pm 0,2\%$. Выявление критериев ЭД у нормотензивных лиц пожилого возраста указывает на ее инволютивную природу, что подтверждают результаты ранее проведенных исследований [14]. У 15 (68%) пожилых людей, включенных в группу сравнения, установлена нормальная геометрия ЛЖ, у 32% пациентов, имевших ЭД I–II степени, — варианты ИГ МЖП и ИГ ЗСЛЖ и признаки ДДЛЖ.

По результатам доплерографии плечевой артерии определена структура больных АГ пожилого возраста в зависимости от степени установленной ЭД.

Признаков ЭД не найдено у 22 человек, значение показателя ЭЗВД составило $11,5 \pm 0,3\%$; вазотоническая реакция, соответствующая ЭД I степени, установлена у 16 (24,2%), $8,7 \pm 0,2\%$; II степени — у 20 (30,3%), $6,2 \pm 0,2\%$; III степени — у 8 больных (12,2%), ЭЗВД — $4,4 \pm 0,1\%$. Средние значения показателей офисного САД и ДАД у больных АГ с различной степенью ЭД значимо не отличались друг от друга.

Другим характерным признаком ЭД при нормотензии на фоне старения следует признать постепенное снижение продукции NO до $4,5 \pm 0,1$ мкмоль/л при ЭД I степени и до $4,3 \pm 0,2$ мкмоль/л при ЭД II степени.

Изменения активности NO у больных АГ имели несколько иной характер. При ЭД I степени на фоне гипертензии наблюдалось незначительное повышение его уровня в крови до $4,9 \pm 0,25$ мкмоль/л, вероятно, вследствие активации индуцибельной NO-синтазы. Дальнейшее прогрессирование ЭД приводило к истощению адаптационных реакций и постепенному снижению синтеза NO до $4,2 \pm 0,3$ мкмоль/л при II степени и до $4,0 \pm 0,2$ мкмоль/л при III степени ЭД ($p < 0,05$).

Гиперэндотелиоцитемию можно считать маркером начальных функциональных повреждений

сосудистой стенки на фоне АГ. Уровень эндотелиоцитемии у больных АГ оказался выше показателя практически здоровых лиц пожилого возраста, превосходя его в 4,5 раза ($p < 0,001$).

Важную роль для уточнения причин гибели клеток эндотелия играет определение в сыворотке крови концентрации 3-нитротирозина — мембранотоксичного метаболита оксида азота. Его уровень у пожилых больных АГ $2,5 \pm 0,2$ нМ превышал аналогичный показатель в группе сравнения — $1,8 \pm 0,1$ нМ ($p < 0,05$), что указывало на более выраженную предрасположенность на фоне АГ к гибели и десквамации эндотелиоцитов, интенсивность которой значимо превосходила показатель практически здоровых пожилых людей.

Согласно современным Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ХСН 2016 года для ее подтверждения обязательным и широкодоступным методом исследования признана ЭхоКГ [15].

Результаты выполненной в исследовании оценки структурно-функциональных характеристик сердца случайной выборки больных АГ пожилого возраста представлены в таблице 1.

При анализе эхо- и доплеркардиографических параметров пожилых больных ХСН, развившейся на фоне АГ, выявлена тенденция их ухудшения по мере прогрессирования ФК ХСН. Наиболее выраженные негативные изменения установлены по показателям КДО ЛЖ ($p < 0,01$), ТМЖП ($p < 0,001$), ТЗСЛЖ ($p < 0,001$), ФВ ЛЖ и скорости раннего диастолического наполнения.

У 70% больных АГ диагностирована ДДЛЖ, сформировавшаяся на фоне гипертрофии и ремоделирования миокарда, снижения его эластичности, сочетанный вариант миокардиальной дисфункции, развившийся за счет присоединения к диастолической дисфункции систолического компонента в виде снижения ФВ менее 40%, выявлен у 79% больных АГ с ХСН III ФК.

Гипертрофическая трансформация вследствие длительной гемодинамической перегрузки на фоне АГ с ХСН II ФК подтверждена значительным утолщением МЖП ($1,2 \pm 0,03$ см), задней стенки ЛЖ ($1,25 \pm 0,05$ см), повышенным ИММЛЖ ($p < 0,05$), что можно расценить как его компенсаторную реакцию на постнагрузку.

Установлено, что наиболее неблагоприятным типом ремоделирования миокарда ЛЖ с точки зрения развития функциональных нарушений кровообращения следует признать концентрический тип ремоделирования ЛЖ (КРЛЖ), выявленный у большинства пациентов с III ФК ХСН. Критерий χ^2 под-

Таблица 1

ЭХО- И ДОППЛЕРКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

| Показатель | Виды дисфункции ЛЖ (n = 66) | | |
|--|-----------------------------|---------------|-----------------------|
| | ДДЛЖ n = 46 | СДЛЖ n = 8 | СДЛЖ + ДДЛЖ n = 12 |
| КСР ЛЖ, см | 2,85 ± 0,14 | 3,2 ± 0,2* | 3,5 ± 0,2* |
| КДР ЛЖ, см | 4,35 ± 0,3 | 4,55 ± 0,2 | 5,4 ± 0,4* |
| КСО ЛЖ, мл | 37 ± 3,5 | 46,3 ± 4,2* | 49 ± 3,1* |
| КДО ЛЖ, мл | 93,6 ± 4,2 | 108 ± 7,4* | 114 ± 4,9* |
| МЖП, см | 1,2 ± 0,06 | 1,1 ± 0,04* | 1,25 ± 0,1* |
| ТЗСЛЖ, см | 1,25 ± 0,08 | 1,05 ± 0,02* | 1,3 ± 0,02 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 127,2 ± 6,5 | 91,5 ± 3,4** | 114,5 ± 7,3* |
| УО ЛЖ, мл | 46,1 ± 3,2 | 44,2 ± 3,1** | 41,8 ± 2,3* |
| ФВ ЛЖ, % | 58,5 ± 2,8 | 43,4 ± 2,6* | 41,2 ± 3,9** |
| ФУ ЛЖ, % | 31,2 ± 1,9 | 27,8 ± 0,7* | 25,2 ± 1,5** |
| V _Е , м/с | 0,68 ± 0,07 | 0,82 ± 0,04 | 0,56 ± 0,06* |
| V _А , м/с | 0,45 ± 0,04 | 0,54 ± 0,05 | 0,29 ± 0,05 |
| V _Е /V _А , у. е. | 1,52 ± 0,06 | 1,5 ± 0,05 | 1,95 ± 0,08 |
| ВИВР ЛЖ, мсек | 110,6 ± 2,4 | 101,8 ± 2,6 | 118 ± 5,8* |

Примечание: ЛЖ — левый желудочек; ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка; СДЛЖ — систолическая дисфункция левого желудочка; СДЛЖ + ДДЛЖ — систолодиастолическая дисфункция левого желудочка; КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка; КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка; МЖП — межжелудочковая перегородка; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; УО ЛЖ — ударный объем левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФУ ЛЖ — фракция укорочения левого желудочка; V_Е — скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; V_А — скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка; V_Е/V_А — отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка; ВИВР ЛЖ — время изоволюмического расслабления левого желудочка; * — p < 0,05; ** — p < 0,01 — значимость различий с группой пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка.

твердил сопряженность между сформированным определенным вариантом миокардиальной геометрии и сниженной толерантностью к физической нагрузке ($\chi^2 = 35,4$; p < 0,001).

Морфофункциональная перестройка миокарда в виде его гипертрофии, верифицируемой ростом значений показателей ТМЖП (p < 0,001), ТЗСЛЖ (p < 0,001), ИММЛЖ (p < 0,001) и ремоделирования в условиях длительной перегрузки давлением сопутствовала прогрессированию ЭД на фоне АГ.

КРЛЖ преобладал у 87,5% пожилых больных с наибольшей выраженностью ЭД. Нормальная геометрия ЛЖ выявлена лишь у пациентов без признаков ЭД у 16 (72,7%), у них также определены более благоприятные варианты ремоделирования — ИГ МЖП у 4, а ИГ ЗСЛЖ — у 2 человек.

Концентрическая гипертрофия, выявленная у 14 (70%) больных, служила преимущественным вариантом геометрической модели сердца при II степени ЭД, эксцентрическая — у 5 (25%), КРЛЖ — у 1 (5%) больного. Сопряженность вида ремоделирования миокарда с выраженностью ЭД подтверждена критерием хи-квадрат равным 69,2 (p < 0,001).

Оценка патогенетической сопряженности дисфункции эндотелия и миокарда у больных АГ пожилого возраста имеет большое прогностическое значение.

Результаты анализа вида миокардиальной дисфункции у больных АГ с различной степенью ЭД представлены в таблице 2.

Высокой степени ЭД соответствовали варианты прогностически неблагоприятных вариантов систолической и систолодиастолической дисфункции миокарда ЛЖ у 8 больных АГ пожилого возраста, что служило подтверждением сопряженности обоих патологических процессов, математически верифицированной по критерию хи-квадрат равным 46,7 (p < 0,001).

Установление значимости изменений лабораторных маркеров липидного метаболизма и перекисного гомеостаза по мере прогрессирования ЭД у пожилых больных на фоне АГ имеет диагностическое значение (табл. 3).

В таблице 4 отражены изменения лабораторных показателей, характеризующих воспалительный статус и выраженность дисфункции ЛЖ по мере прогрессирования ЭД на фоне АГ.

**СООТНОШЕНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
И ТИПОВ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

| Вариант дисфункции ЛЖ | Степень ЭД | | | |
|-----------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| | 0 n = 22 | I n = 16 | II n = 20 | III n = 8 |
| СДЛЖ | – | – | 6 | 2 |
| ДДЛЖ | 22 | 16 | 8 | – |
| СДЛЖ + ДДЛЖ | – | – | 6 | 6 |

Примечание: ЭД — эндотелиальная дисфункция; ЛЖ — левый желудочек; СДЛЖ — систолическая дисфункция левого желудочка; ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка; СДЛЖ + ДДЛЖ — систолодиастолическая дисфункция левого желудочка.

**ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА
И ПЕРЕКИСНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

| Показатель | Степень ЭД | | | |
|-------------------------|-------------|---------------|----------------|---------------|
| | 0 n = 22 | I n = 16 | II n = 20 | III n = 8 |
| ОХС, ммоль/л | 5,19 ± 0,1 | 5,38 ± 0,24 | 5,44 ± 0,12 | 5,6 ± 0,15* |
| ТГ, ммоль/л | 1,12 ± 0,2 | 1,4 ± 0,1 | 1,73 ± 0,1* | 2,1 ± 0,1* |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,6 ± 0,13 | 1,36 ± 0,05 | 1,31 ± 0,06 | 1,2 ± 0,08 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 2,1 ± 0,2 | 2,3 ± 0,27 | 2,8 ± 0,11** | 3,1 ± 0,12** |
| МДА, мкмоль/л | 2,9 ± 0,1 | 3,1 ± 0,5 | 3,5 ± 0,2** | 3,7 ± 0,3* |
| МДА в ЛПНП, мкмоль/л | 3,1 ± 0,04 | 3,3 ± 0,05** | 4,0 ± 0,3** | 4,6 ± 0,4*** |
| Каталаза, мкат/л | 17,5 ± 0,2 | 15,8 ± 0,2*** | 14,7 ± 0,2*** | 13,9 ± 0,2*** |
| СОД, у. е./мл | 17,2 ± 0,3 | 15,5 ± 0,2*** | 15,1 ± 0,35*** | 14,2 ± 0,4*** |
| ОАА, % | 46,4 ± 0,2 | 44,2 ± 0,2*** | 40,5 ± 0,2*** | 39,2 ± 0,2*** |

Примечание: ЭД — эндотелиальная дисфункция; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; МДА — малоновый диальдегид; МДА в ЛПНП — малоновый диальдегид в липопротеинах низкой плотности; СОД — супероксиддисмутаза; ОАА — общая антиокислительная активность; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — значимость различий с группой пациентов с эндотелиальной дисфункцией 0 степени.

**МАРКЕРЫ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА
ПРИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

| Показатель | Степень ЭД | | | |
|-----------------------------|-------------|-------------|---------------|----------------|
| | 0 n = 22 | I n = 16 | II n = 20 | III n = 8 |
| Hs С-реактивный белок, мг/л | 0,85 ± 0,06 | 0,98 ± 0,07 | 1,14 ± 0,07** | 1,49 ± 0,06*** |
| МНУП, фмоль/мл | 5,4 ± 1,6 | 13,9 ± 4,8 | 21,4 ± 3,5*** | 34,8 ± 4,6*** |

Примечание: ЭД — эндотелиальная дисфункция; Hs (high-sensitivity) С-реактивный белок — высокочувствительный С-реактивный белок; МНУП — мозговой натрийуретический пептид; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — значимость различий с группой пациентов с эндотелиальной дисфункцией 0 степени.

Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови — маркера эндогенного субклинического воспаления сосудистой стенки — возрастала при нарушении функции эндотелия, достигая наибольшего уровня при ЭД III степени ($p < 0,001$).

Установлено значимое повышение уровня гуморального маркера дисфункции миокарда — Nt-proBNP у пожилых больных АГ по мере прогрессирования ЭД — от $13,9 \pm 4,8$ фмоль/мл при I степени — до $34,8 \pm 4,6$ фмоль/мл при наибольшей степени ее выраженности ($p < 0,001$), что служит подтверждением формирования поражений миокарда на поздних стадиях развития дисфункции эндотелия.

Анализ показателей липидного спектра сыворотки крови у пациентов с различной степенью ЭД выявил тенденцию повышения вероятности атеросклеротических поражений сосудистого русла за счет нарастания концентрации ХС ЛПНП ($p < 0,01$) на фоне ухудшения функциональных свойств эндотелиоцитов.

Активность процессов липопероксидации, оцененная по уровню МДА в сыворотке и в ЛПНП, возрастала с $3,1 \pm 0,04$ мкмоль/л при отсутствии признаков ЭД до $4,6 \pm 0,4$ мкмоль/л ($p < 0,001$) при ее наибольшей выраженности. Описанным негативным изменениям липидного метаболизма сопутствовало ослабление эффективности системы антиоксидантной защиты, обусловленное снижением активности как ее ферментативных, так и неферментативных механизмов.

Корреляционный анализ позволил установить особенности внутрисистемной интеграции различных показателей, оцененных эхо-, доплерокардиографическими и лабораторными методами. При отсутствии и начальных признаках ЭД у пожилых больных АГ в качестве патогенетически значимых корреляций, влияющих на состояние гемодинамики, следует отметить обратные связи средней силы между ММЛЖ и диастолическим индексом ($r = -0,45$, $p < 0,01$), лимитирующие развитие диастолической дисфункции при нормальных значениях миокардиальной массы. При развитии ЭД II степени происходила инверсия корреляции ММЛЖ и диастолического индекса, приобретающей противоположную направленность ($r = 0,36$, $p < 0,05$) вследствие прогрессирования диастолической дисфункции на фоне гипертрофической перестройки и ремоделирования сердца.

Уровень МНУП, отражающий тяжесть миокардиальной дисфункции, прямо коррелировал с ММЛЖ ($r = 0,42$, $p < 0,01$) и обратно с величиной диастолического индекса ($r = -0,38$, $p < 0,01$), что подтверждают аналогичные исследования [12], наи-

более высокий корреляционный коэффициент найден в подгруппе больных с ЭД III степени ($r = -0,65$, $p < 0,001$), указывающий на тесную сопряженность процессов миокардиальной и ЭД на фоне АГ у больных пожилого возраста.

Обсуждение

Выявление признаков инволютивной ЭД в группе практически здоровых лиц пожилого возраста указывает на ее пусковое значение в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и в частности АГ, что подтверждают исследования McAllister и соавторов [14].

Негативным изменениям липидного метаболизма на фоне прогрессирования ЭД сопутствовало ослабление системы антиоксидантной защиты, обусловленное снижением активности ее ферментов — каталазы и СОД. Высокий уровень окисленных форм атерогенных ЛПНП на фоне АГ угнетал функцию эндотелиальной NO-синтазы, приводя к снижению выработки оксида азота эндотелием.

Усиление выраженности субклинического воспаления у больных АГ сопряжено со снижением окислительной устойчивости ЛПНП и концентрации конечных продуктов NO ($r = -0,4$, $p < 0,05$).

Выраженность оксидативного и нитрозативного стресса сдерживается действием антиоксидантных ферментов: каталазой и СОД. Первая оказалась наиболее активной в группе контроля — $14,2 \pm 0,9$ мкат/мл, а вторая — у больных АГ — $13,7 \pm 0,5$ у.е./мл. Значения сывороточных концентраций СОД и каталазы у больных АГ обратно коррелировали с выраженностью окислительной трансформации липидов: $r = -0,42$ и $r = -0,34$ ($p < 0,01$).

Модулирующее влияние нитрозативного стресса на интенсивность гибели эндотелиоцитов подтверждено прямой корреляцией сывороточного уровня нитротирозина и эндотелиоцитемии ($r = 0,38$, $p < 0,01$), что указывало на негативную роль токсичных дериватов NO в ускорении десквамации клеток эндотелия [16].

Концентрический тип ремоделирования ЛЖ, преобладавший в подгруппе пожилых больных с наиболее высокой степенью ЭД, указывает на их более неблагоприятный прогноз.

ДДЛЖ, верифицированный существенным повышением показателей КДО ЛЖ ($p < 0,01$), снижением показателя скорости раннего диастолического наполнения (V_E) и отношения V_E/V_A ($p < 0,001$), установлен у 70% пожилых больных АГ с признаками ЭД, что указывало на его наибольшую распространенность при гипертензивных поражениях. Легкие и умеренные нарушения функций эндотелия

преобладали у пожилых больных АГ с изолированной формой ДДЛЖ, свидетельствовали об относительно благоприятном прогнозе указанного типа функциональных нарушений сердечной деятельности.

Сочетанный систолодиастолический вариант дисфункции миокарда, подтвержденный у больных АГ с более высокими степенями ЭД, указывает на параллелизм развития функциональных поражений сосудистого эндотелия и сердечной мышцы, который необходимо учитывать как в процессе диагностики, так и при определении прогноза заболевания.

Полученные результаты выполненной комплексной оценки соотношения патофизиологических изменений в эндотелии сосудов и миокарде на фоне АГ у больных пожилого возраста позволили сформулировать следующее заключение.

Заключение

Инволютивное снижение функциональных свойств сосудистого эндотелия сопровождается развитием благоприятных вариантов ремоделирования сердца и легкой степени диастолической дисфункции миокарда. Прогрессирование поражений эндотелия на фоне АГ сопряжено с выраженностью миокардиальной дисфункции: при легкой или умеренной степени функциональных нарушений эндотелия преимущественно установлены изолированные диастолические нарушения с преобладанием концентрической гипертрофии ЛЖ и недостаточности кровообращения II ФК; усилению степени ЭД соответствовала систолодиастолическая дисфункция ЛЖ и высокий ФК ХСН вследствие формирования концентрического ремоделирования миокарда.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Фомин И. В. Артериальная гипертония в Российской Федерации — последние 10 лет. Что дальше? Сердце. 2007;6(3):1–6. [Fomin IV. Arterial hypertension in the Russian Federation — last 10 years. What's next? Heart. 2007;6(3):1–6. In Russian].
2. Соболева Г. Н., Федулов В. К., Карпов Ю. А. Дисфункция артериального эндотелия и ее значение для оценки прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;2:69–73. [Soboleva GN, Fedulov VK, Karpov YuA. Dysfunction of the vascular endothelium and its importance for the assessment of prognosis in patients with cardiovascular disease. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;2:69–73. In Russian].

3. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Физиология и патофизиология эндотелия // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб. 2003:4–38. [Petrishchev NN, Vlasov TD. Physiology and pathophysiology of endothelium. In: Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms and pharmacological correction. St Petersburg, 2003:4–38. In Russian].

4. Шляхто Е. В., Беркович О. А., Беляева Л. Б. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе. Международный неврологический журнал. 2002;3:9–13. [Shlyakhto EV, Berkovich OA, Belyaeva LB. Modern understanding of endothelial dysfunction and methods of its correction in atherosclerosis. Mezhdunarodniy Nevrologicheskiy Zhurnal = International Journal of Neurology. 2002;3:9–13. In Russian].

5. Кошелева Н. А., Ребров А. П. Эндотелиальная дисфункция у больных с нарушенной сократительной способностью миокарда левого желудочка, развившейся после перенесенного Q-инфаркта миокарда, и ее роль в прогнозе хронической сердечной недостаточности. Саратовский научно-медицинский журнал. 2008;2:76–82. [Kosheleva NA, Rebrov AP. Endothelial dysfunction in patients with impaired contractility of the left ventricle, which developed after suffering a Q-myocardial infarction, and its role in the prognosis of chronic heart failure. Saratovskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal = Saratov Journal of Medical Science. 2008;2:76–82. In Russian].

6. Сторожаков Г. И., Федотова Г. С., Верещагина Г. С., Червякова Ю. Б. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии. Лечебное дело. 2005;4:58–64. [Storozhakov GI, Fedotova GS, Vereschagina GS, Chervyakova YuB. Endothelial dysfunction in hypertension. Lechebnoe Delo. 2005;4:58–64. In Russian].

7. Вишневская В. Ю. Эндотелиальная дисфункция и возраст. Врачебная практика. 2003;4:5–10. [Vishnevskaya VYu. Endothelial dysfunction and age. Vrachebnaya Praktika = Medical Practice. 2003;4:5–10. In Russian].

8. Головченко Ю. И., Трещинская М. А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. Consilium Medicum Ukraina. 2008;11:38–40. [Golovchenko YuI, Treschinskaya MA. The review of modern concepts of endothelial dysfunction. Consilium Medicum Ukraina. 2008;11:38–40. In Russian].

9. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006:432. [Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT. Chronic heart failure. Moscow: GEOTAR-Media, 2006:432. In Russian].

10. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992;340(8828):1111–1115.

11. Алексеева О. А., Алехин М. Н., Сидоренко Б. А. Возможности доплерографии в оценке функционального состояния сердца у больных артериальной гипертензией с нарушением диастолической функции сердца. Кардиология. 2009;9:39–43. [Aleksееva OA, Alehin MN, Sidorenko BA. Doppler capabilities in the assessment of the functional state of the heart in hypertensive patients with impaired diastolic function. Kardiologiya. 2009;9:39–43. In Russian].

12. Костоева А. У., Мазур Н. А., Масенко В. П., Сбродова Л. В., Бабаев Ф. З., Волков В. Е и др. N-концевой промозговой натрийуретический пептид и поражение сердца у больных гипертонической болезнью. Кардиология. 2009;12:33–38. [Kostoeva AU, Mazur NA, Masenko VP, Sbrodova LV, Babaev FZ, Volkov VE et al. N-terminal brain natriuretic peptide and heart failure in patients with hypertension. Kardiologiya. 2009;12:33–38. In Russian].

13. Куликова А. И., Тугушева Ф. А., Зубина И. М., Шепилова И. Н. Методические аспекты оценки потенциальной способности липидов к перокислению по уровню ТБК-активных продуктов сыворотки крови при стимуляции ионами железа. Клиническая лабораторная диагностика. 2008;5:8–10. [Kulikova AI, Tugusheva FA, Zubina IM, Shepilova IN. Methodological aspects of assessing the potential of lipid peroxidation ability to the level of TBA-active products with stimulation serum iron ions. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*. 2008;5:8–10. In Russian].

14. Иванова О. В., Балахонова Т. В., Соболева Г. Н. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. Кардиология. 1997;7:41–45. [Ivanova OV, Balahonova TV, Soboleva GN. Status endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in hypertensive patients, as measured by high-resolution ultrasound. *Kardiologiya*. 1997;7:41–45. In Russian].

15. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18 (8):883–1084. doi:10.1002/ejhf.592

16. Gorshunova NK, Lazarenko VA, Mal GS, Medvedev NV, Ukraintseva D, Soboleva N et al. Subclinical inflammation, oxidative, nitrosative stress and apoptosis in the pathogenesis of endothelial dysfunction due to hypertension in aging. *Exp Clin Cardiol*. 2014;7:1614–1622.

Информация об авторах

Горшунова Нина Корниловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России;

Медведев Николай Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

Author information

Nina K. Gorshunova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kursk State Medical University;

Nikolai V. Medvedev, MD, PhD, Associated Professor, Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kursk State Medical University.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331:616.145.154

Суточный профиль артериального давления у пациентов с окклюзией вен сетчатки молодого и среднего возраста

С. Н. Тульцева, Ю. С. Астахов, А. И. Титаренко, А. Г. Руховец

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Титаренко Александра Ивановна, ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: aleksandra-titarenko@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 23.03.17 и принята к печати 12.04.17.

Резюме

Актуальность. Сосудистая дисрегуляция может проявляться недостаточным (non-dipper) или избыточным (over-dipper) снижением артериального давления (АД) в ночные часы. Non-dipper паттерн ассоциирован с увеличением риска развития инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний. Over-dipper паттерн повышает риск развития передней ишемической нейрооптикопатии и прогрессирования глаукомной нейрооптикопатии. Характер суточных колебаний АД у пациентов с окклюзией вен сетчатки (ОВС) молодого и среднего возраста ранее не изучался. Поражение органов-мишеней определяется особенностями динамики АД, регионарным кровообращением и ассоциированным с этим нарушением перфузии тканей, что и объясняет значимость проводимого исследования. **Цель исследования** — изучить суточные колебания АД, встречаемость артериальной гипертензии (АГ) и ее характер, характеристики регионарного глазного кровотока при ОВС у лиц молодого и среднего возраста. **Материалы и методы.** В исследование включено 30 больных с ОВС. Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование с дополнительной оценкой регионарного глазного кровотока такими методами, как офтальмоплетизмография, офтальмореография, офтальмосфигмография и флюоресцентная ангиография сетчатки. Для оценки системной гемодинамики больным с ОВС выполнялось суточное мониторирование АД (СМАД). **Результаты.** При сопоставлении с непораженным глазом получены значимые различия только по остроте зрения ($p = 0,001$) и толщине сетчатки в макулярной области ($p < 0,001$). Более низкие значения остроты зрения ($p = 0,04$), показателей регионарной гемодинамики ($p < 0,05$), средней светочувствительности сетчатки по данным статической автоматической периметрии (САП) ($p = 0,02$) ассоциированы с наличием у обследуемых АГ. Площадь зон отсутствия капиллярной перфузии варьировала от 0 до 250 мм² ($Me = 103$ мм²). По данным СМАД выявлено 8 пациентов с «маскированной» АГ. В зависимости от степени ночного снижения АД 13 пациентов с избыточным его уменьшением были отнесены к числу over-dipper, 12 — к числу non-dipper и 5 — к числу dipper. Притом, что значимых различий определяемых показателей в зависимости от степени ночного снижения АД не отмечено, больным non-dipper оказалась свойственна тенденция к уменьшению значений всех гемодинамических характеристик и показателей САП. **Заключение.** В результате обследования больных с ОВС молодого и среднего возраста встречаемость АГ составила 57%, притом, что в большинстве из них АГ (47%) соответствовала

критериям так называемой «маскированной» АГ. Установлена связь АГ со снижением показателей регионарной гемодинамики и средней светочувствительностью сетчатки по данным САП. В качестве вероятной причины развития ОВС у лиц молодого и среднего возраста рассматривается сосудистая дисрегуляция, проявлением которой является одинаковая частота встречаемости избыточного и недостаточного снижения АД в ночные часы. СМАД у пациентов с ОВС может быть рекомендовано для выявления АГ, оценки профиля изменений АД и, косвенно, глазного перфузионного давления, стратификации рисков и подбора адекватной и индивидуализированной антигипертензивной терапии с целью уменьшения рисков развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и смертности.

Ключевые слова: окклюзия вен сетчатки, глазной кровотоков, перфузионное давление, суточное мониторирование артериального давления, сосудистая дисрегуляция

Для цитирования: Тульцева С. Н., Астахов Ю. С., Титаренко А. И., Руховец А. Г. Суточный профиль артериального давления у пациентов с окклюзией вен сетчатки молодого и среднего возраста. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):122–130. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-122-130

24-hour blood pressure profile in young and middle-aged patients with retinal vein occlusion

S. N. Tultseva, U. S. Astakhov,
A. I. Titarenko, A. G. Rukhovets

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Aleksandra I. Titarenko,
First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg,
6/8 Lev Tolstoy street, St Petersburg,
197089 Russia.
E-mail: aleksandra-titarenko@yandex.ru

*Received 23 March 2017;
accepted 12 April 2017.*

Abstract

Background. Absence of nocturnal decrease (non-dipper) or an extreme decrease of blood pressure (BP) (over-dipper) may be a sign of vascular dysregulation. Non-dipper pattern is associated with increased risk of strokes and cardiovascular events. Over-dipper pattern increases the risk of non-arteritic anterior ischemic neuropathy and glaucoma progression. Daily BP profile in young and middle-aged adults with retinal vein occlusion (RVO) has not been previously examined. The target organ damage is determined by BP dynamics, regional microcirculation and associated perfusion pressure decrease, which verifies the relevance of our study. **Objective.** To evaluate the diurnal BP variation, the prevalence of arterial hypertension (HTN) and its character, ocular blood flow in RVO in young and middle-aged adults. **Design and methods.** The study included 30 patients with RVO. In all patients, routine ophthalmic examination was performed, as well as an additional ocular blood flow assessment (ophthalmoplethysmography, ophthalmorheography, ophthalmosphygmography, and fluorescein angiography). 24-hour blood pressure monitoring (BPM) was performed to estimate systemic hemodynamics. **Results.** Statistically significant differences between eyes were noted in visual acuity ($p = 0,001$) and retinal thickness in macular area ($p < 0,001$). Patients with HTN showed lower visual acuity ($p = 0,04$), ocular blood flow parameters ($p < 0,05$) and retinal mean sensitivity (RMS) ($p = 0,02$) according to automated static perimetry. Fluorescein angiography showed zones of peripheral retinal ischemia with a mean area of 103 mm^2 (from 0 to 250 mm^2). 8 patients had masked HTN according to ambulatory BPM. Depending on the night decrease of BP 13 patients had an extreme decrease of BP (over-dipper), 12 had non-dipper pattern and 5 had dipper pattern. No relation between evaluated

parameters was found. However, non-dippers showed a tendency towards lower hemodynamic and automated static perimetry parameters. **Conclusions.** The prevalence of HTN was 57%, while 47% demonstrated masked HTN. Lower ocular blood flow parameters and RMS according to automated static perimetry were associated with HTN. Vascular dysregulation is considered as a possible cause of RVO in young and middle-aged adults. Its manifestation is the equal frequency of non-dipper and over-dipper patterns. Ambulatory BPM in patients with RVO can be recommended for the detection of HTN, BP profiles, and indirectly, for the evaluation of ocular perfusion pressure, risk stratification and the selection of adequate and individualized antihypertensive therapy to reduce the risk of developing and progressing cardiovascular diseases and mortality.

Key words: retinal vein occlusion, ocular blood flow, perfusion pressure, ambulatory blood pressure monitoring, vascular dysregulation

For citation: Tultseva SN, Astakhov US, Titarenko AI, Rukhovets AG. 24-hour blood pressure profile in young and middle-aged patients with retinal vein occlusion. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(2):122–130. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-122-130

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — общепризнанный фактор риска развития целого ряда патологических состояний органа зрения: окклюзии вен сетчатки (ОВС) и артерий сетчатки, глаукомы, передней ишемической нейрооптикопатии [1, 2]. В настоящее время обнаружена причинно-следственная связь между длительно существующей АГ, эндотелиальной дисфункцией, артериосклерозом и снижением регионарного глазного кровотока [3].

Дополнительными факторами риска развития окклюдированных заболеваний глазного яблока и зрительного нерва, сопровождаемых ишемией, рассматриваются вызванная сосудистой дисрегуляцией артериальная гипотония, избыточный гипотензивный эффект лекарственных препаратов и ночная гипотензия [4–7]. Последнее сопровождается снижением кровотока в а. ophthalmica и ее ветвях, что вызывает снижение перфузионного давления и кратковременную ишемию с последующим реперфузионным повреждением [8]. Таким образом, с офтальмологических позиций АГ может рассматриваться не только как фактор, предрасполагающий к повреждению органа-мишени, но и провоцирующий возможное развитие глазных сосудистых «катастроф» и глаукомной нейрооптикопатии в условиях избыточного снижения артериального давления (АД) [9–14].

Следует иметь в виду, что увеличение риска повреждения органов-мишеней и тяжелый сердечно-сосудистый прогноз у больных АГ ассоциированы с ее «маскированным» характером [15, 16]. Одним из проявлений последней считается изолированное повышение АД в ночные часы. Последнее верифицируется только при суточном мониторинге АД (СМАД). Общепризнанно, что своевременное выявление и коррекция системных гемодинамических нарушений позволяют снизить риски сердечно-сосудистых осложнений.

Обычно циркадианные колебания АД характеризуются ночным снижением АД на 10–20% (dipper паттерн). По данным разных исследований, отсутствие в ночные часы физиологического снижения АД или избыточное его падение относятся к числу независимых факторов высокого риска развития инсультов и инфарктов [17, 18]. Сосудистая дисрегуляция может рассматриваться в основе указанных нефизиологических изменений динамики АД.

Суточный профиль АД широко изучается при глаукоме, передней ишемической нейропатии (ПИН), окклюзии артерий сетчатки. Однако при ОВС такого рода исследования единичны [19–22]. В исследовании Rosa A. и соавторов, включавшем 83 пациентов (93 глаза) с окклюзией ветви центральной вены сетчатки (ЦВС), в 92% установлена связь ее развития с АГ и в 51% случаев выявлено недостаточное снижение АД в ночные часы. С этими наблюдениями сопоставимы и данные Rao V. N. и соавторов. Авторы указывают на преобладание non-dipper паттерна АД (80,8%) среди пациентов с ОВС, при этом у 71% больных выявленная АГ носила «маскированный» характер.

Нельзя не отметить, что в указанных исследованиях суточный профиль АД и характер АГ изучались у пациентов старшей возрастной группы. Свойственны ли аналогичные гемодинамические нарушения пациентам молодого и среднего возраста, влияет ли у них характер степени ночного снижения АД на появление и расширение зон отсутствия капиллярной перфузии, остается неясным.

Цель исследования — изучить суточные колебания АД, встречаемость АГ и ее характер, характеристики регионарного глазного кровотока при ОВС у лиц молодого и среднего возраста.

Материалы и методы

В исследование включено 30 пациентов с ОВС. Из них 14 женщин и 16 мужчин, средний возраст

которых составил 42,3 года (от 23 до 50 лет) при длительности заболевания — 4,5 месяца (от 2 дней до 24 месяцев). Оклюзия ЦВС имела место у 20 и окклюзия ветви ЦВС — у 10 пациентов. Ишемический тип ОВС с локализацией зон ишемии на периферии выявлен у 15 больных. Диагноз ОВС ставился на основании: визометрии (проектор знаков Zeiss, SZP-250), тонометрии с помощью портативного тонометра iCare TAO1i; офтальмоскопии с цифровым фотографированием глазного дна на мидриатической фундус-камере TRC-NW7SF (Topcon); стандартной автоматической периметрии (САП) (Octopus 101, Haag-Streit International), оптической когерентной томографии (ОКТ) в режиме Enhanced Deep Imaging и флюоресцентной ангиографии (ФАГ) сетчатки с измерением площади участков отсутствия капиллярной перфузии с помощью программного обеспечения Heidelberg v. 1.7.0.0 (Spectralis HRA + OCT, Heidelberg Engineering). Для объективной оценки глазного кровотока проводилась сфигмография (динамический контурный тонометр Pascal), офтальмоплетизмография (офтальмоплетизмограф ОП-А, калиброванный по оптимизированной методике) и офтальмореография (реограф МИЦАР-РЕО-201).

Всем пациентам выполнялось двукратное измерение АД на обеих руках с последующей установкой суточного монитора АД (суточный монитор АД «Кардиотехника-04-АД-1», Россия). В течение 24 часов АД регистрировалось каждые 17 минут в дневное время и каждые 30 минут в ночное время. Согласно принятым методическим рекомендациям, в зависимости от снижения ночью САД (СНСАД), по данным СМАД, все пациенты были классифицированы как non-dipper ($0 < \text{СНСАД} < 10\%$), dipper

($10 \leq \text{СНСАД} \leq 20\%$), over-dipper ($\text{СНСАД} > 20\%$). 9 пациентов с АД получали антигипертензивную терапию, из них у 7 АД контролировалось на целевом уровне.

18 пациентам проводилась терапия в виде интравитреальной инъекции (ИВИ) ранибизумаба или глюкокортикостероида пролонгированного действия. У 8 из них терапия дополнялась лазерной коагуляцией сетчатки (ЛКС) в зонах отсутствия капиллярной перфузии.

Анализ результатов проводился с использованием статистического пакета программ Statistica 10 и включал расчеты $M \pm \delta$, их дисперсий и коэффициента корреляции Спирмена. При описании количественных показателей указаны медиана, минимальное и максимальное значения.

Результаты

На момент обследования острота зрения на пораженном глазу составила 0,45 (от 0,02 до 1,25), толщина сетчатки в макулярной области — 310 мкм (от 220 до 1475 мкм), длина переднезадней оси пораженного глаза — 23,5 мм (от 21,3 до 28,2 мм). Амплитуда глазного пульса давления пораженного глаза составила 1,7 мм рт. ст. (от 0,7 до 3,8 мм рт. ст.). По данным реоофтальмографии, при значениях пульса, равных 65 уд/мин (от 54 до 83 уд/мин), коэффициент Янтча варьировал от 0,21 до 2,32% (медиана — 1,3%) при межкокулярной асимметрии, равной 25,7% (от 5 до 95,3%).

Показатели офтальмоплетизмографии, полученные при систолическом АД, равном 122 мм рт. ст. (от 100 до 178 мм рт. ст.), и диастолическом АД — 80 мм рт. ст. (от 50 до 105 мм рт. ст.), представлены в таблице. Меньшие значения показателей офталь-

Таблица

ПОКАЗАТЕЛИ ОФТАЛЬМОПЛЕТИЗМОГРАФИИ НА ГЛАЗУ С ОККЛЮЗИЕЙ ВЕН СЕТЧАТКИ И БЕЗ ОККЛЮЗИИ ВЕН СЕТЧАТКИ

| Показатель | Данные показателей на глазу с ОВС | Данные показателей на глазу без ОВС | Разница между глазами (%) | P |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|--------|
| Систолический прирост пульсового объема, мкл | 6,24 (1,90–15,25) | 7,27 (2,35–14,96) | 15,7 (0,3–63,6) | > 0,05 |
| Систолический прирост пульсового объема глазного яблока за минуту, мкл | 386,5 (129,9–832,2) | 434,3 (151,6–794,3) | 15,7 (0,3–64,1) | > 0,05 |
| Пульсовой объем переднего сегмента, мкл | 0,53 (0,18–1,53) | 0,72 (0,23–1,53) | 14,30 (1,0–63,6) | > 0,05 |
| Время анакроты, сек | 0,25 (0,18–0,43) | 0,25 (0,20–0,50) | 4,20 (0,0–18,2) | > 0,05 |
| Время катакроты, сек | 0,62 (0,25–0,81) | 0,61 (0,25–0,77) | 1,80 (0,0–18,2) | > 0,05 |
| Отношение времени А/К, сек | 0,40 (0,27–0,86) | 0,40 (0,25–0,85) | 5,2 (0,0–42,5) | > 0,05 |

моплетизмографии в большинстве случаев зафиксированы на пораженных глазах. Значимых различий по данным регионарного кровотока между глазами получено не было.

Между показателями офтальмоплетизмографии, офтальмоареографии и офтальмосфигмографии установлена тесная корреляция ($r > 0,7$). Выявлена прямая связь между средней светочувствительностью сетчатки по данным САП и остротой зрения ($r = 0,6$), амплитудой глазного пульса давления ($r = 0,28$), коэффициентом Янтча ($r = 0,28$) и обратная зависимость между индексом среднего отклонения по данным САП и остротой зрения ($r = -0,56$).

При сопоставлении с непораженным глазом получены значимые различия только по остроте зрения ($p = 0,001$), толщине сетчатки в макулярной области ($p < 0,001$).

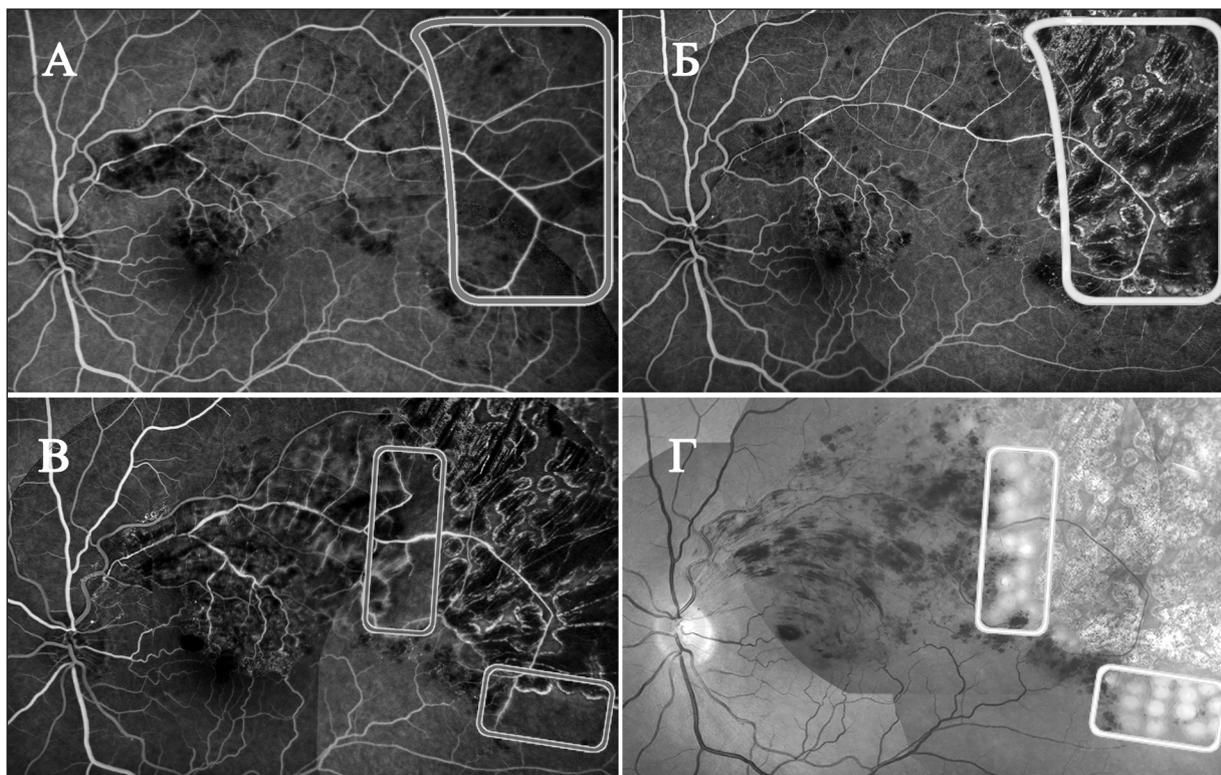
Разделение пациентов на группы в зависимости от наличия/отсутствия АГ позволило выявить значимые различия по остроте зрения ($p = 0,04$), амплитуде глазного пульса давления ($p = 0,001$), коэффициенту Янтча ($p = 0,05$), показателям офтальмоплетизмографии ($p < 0,01$), средней светочув-

ствительности сетчатки по данным САП ($p = 0,02$). Более низкие значения обсуждаемых показателей ассоциированы с наличием у обследуемых АГ. Исключение составило глазное пульсовое давление, значение которого у пациентов с АГ было повышено ($p = 0,009$), что связано со значимым увеличением АД ($p < 0,002$) в данной группе больных.

Площадь зон отсутствия капиллярной перфузии варьировала от 0 до 250,6 мм² (Me = 103,6 мм²). По данным СМАД выявлено 8 пациентов с «маскированной» АГ. Из 30 обследованных в зависимости от СНСАД 13 пациентов в связи с избыточным СНСАД отнесены к числу over-dipper, 12 — к числу non-dipper и 5 — к числу dipper. Хотя значимых различий определяемых показателей в зависимости от степени СНСАД не отмечено, больным non-dipper оказалась свойственна тенденция к снижению значений всех гемодинамических характеристик и показателей САП.

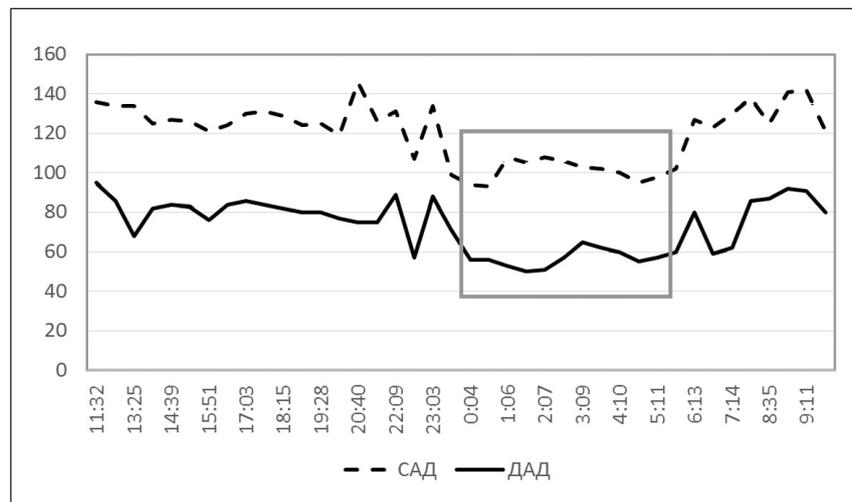
Для иллюстрации значимости характерного для сосудистой дисрегуляции сочетания нарушения регионарного кровотока с избыточным снижением АД ночью в развитии ОВС приводим клиниче-

Рисунок 1.
Флюоресцентная ангиография сосудов сетчатки



Примечание: А. Флюоресцентная ангиография пациентки П. На момент выявления заболевания выделены зоны отсутствия капиллярной перфузии, площадь которых составила 103,7 мм². Б. Флюоресцентная ангиография пациентки П. после проведенной лазерной коагуляции сетчатки в зонах отсутствия капиллярной перфузии (общее число лазерных коагулятов — 561). В. Флюоресцентная ангиография пациентки П. через 20 месяцев после дебюта заболевания. Выявлены ретромбоз и появление новых зон ишемии. Г. Фотография глазного дна пациентки П. после повторной лазерной коагуляции сетчатки в зонах отсутствия капиллярной перфузии.

Рисунок 2. График динамики артериального давления пациентки П. по данным холтеровского мониторинга артериального давления



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Выделены зоны, соответствующие избыточному снижению артериального давления в ночные часы.

ское наблюдение. Пациентка П., 50 лет, обратилась в клинику офтальмологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России с жалобами на снижение зрения левого глаза. При осмотре: острота зрения с коррекцией 0,3, внутриглазное давление — 15,0 мм рт. ст. При биомикроскопии отмечены выраженная извитость верхней височной вены, округлые и полосчатые кровоизлияния по ходу верхней сосудистой аркады, доходящие до крайней периферии. В макулярной зоне — кистозный отек с отслойкой нейроэпителия, подтвержденный ОКТ. По данным ФАГ хориоидальная и ранняя артериальные фазы без особенностей. В артериальную фазу видны многочисленные очаги гипофлюоресценции, обусловленные экранированием геморрагиями, в позднюю венозную фазу выявляется умеренно выраженное просачивание красителя из микроаневризм. На средней и крайней периферии в верхне-височном квадранте и с височной стороны выявлены обширные зоны отсутствия капиллярной перфузии, площадь которых составила 103 мм² (рис. 1 А). Зоны снижения светочувствительности сетчатки по данным САП соответствовали зонам отсутствия капиллярной перфузии по данным ФАГ. Отмечено снижение глазного кровотока с незначительной межмакулярной асимметрией по данным офтальмоплетизмографии, реоофтальмографии и офтальмосфигмографии. СМАД выявило избыточное снижение АД в ночные часы (рис. 2). Больная получила ИВИ глюкокортикостероида пролонгированного действия с положительным эффектом (увеличение остроты зрения до 0,9 с соответствующим уменьшением толщины сетчатки в макулярной области до 305 мкм по данным ОКТ).

Терапия была дополнена ЛКС в зонах отсутствия капиллярной перфузии (общее число лазерных коагулятов — 561) (рис. 1 Б). В течение полутора лет в связи с рецидивирующим посттромботическим макулярным отеком пациентка получила 3 ИВИ ингибитора ангиогенеза и 2 ИВИ глюкокортикостероида пролонгированного действия. При контрольном осмотре (спустя 1 год 8 месяцев от первичного) выявлена картина ретромбоза верхне-височной ветви ЦВС, а по данным ФАГ — прогрессирование зон отсутствия капиллярной перфузии в нижне-височном и височном квадрантах (рис. 1 В), что потребовало выполнения ИВИ ингибитора ангиогенеза и ЛКС в зонах ишемии (рис. 1 Г). Выявленные низкие показатели регионарной гемодинамики, избыточная ночная гипотензия могут быть проявлением сосудистой дисрегуляции и приводить к снижению перфузионного давления сетчатки, что способствует развитию и прогрессированию периферической ишемии сетчатки.

Настоящее наблюдение подтверждает общепринятое мнение о необходимости лечения сосудистой дисрегуляции при развитии ассоциированных с ней заболеваний. Для улучшения глазной гемодинамики и предупреждения ночной гипотензии при сосудистой дисрегуляции может быть рекомендован прием 1–5 г соли в вечерние часы или малых доз минералокортикоидов (флудрокортизон) (по 0,1 мг 2 раза в неделю). Минералокортикоидным эффектом обладают препараты, содержащие корень солодки (сироп, таблетки), прием которых способствует незначительному повышению АД ночью. Для коррекции сопутствующей эндотелиальной дисфункции Flammer J. рекомендует использование малых

доз водорастворимых форм блокаторов кальциевых каналов (нифедипин по 2 мг 2 раза в день). Последний за счет блокады вазоконстрикторного эффекта эндотелина-1 (ЕТ-1) улучшает регионарный кровоток, а также незначительно увеличивает АД ночью. К числу природных представителей блокаторов кальциевых каналов относится магния сульфат, который может применяться ежедневно на ночь в дозе 10–20 ммоль. Одновременное назначение магния сульфата и низких доз блокаторов кальциевых каналов не только увеличивает регионарный кровоток, но и уменьшает венозное давление в сосудах сетчатки [22, 37].

Пациентка находится под динамическим наблюдением в клинике офтальмологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. Планируется подбор терапии, корректирующей сосудистую дисрегуляцию, с повторной оценкой суточного профиля АД.

Обсуждение

ОВС наиболее свойственна лицам пожилого возраста и ассоциирована с такими системными заболеваниями, как артериальная гипертензия, атеросклероз, гиперлипидемия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца [26, 27]. Не являясь независимым фактором риска кардиоваскулярной смертности, ОВС ассоциирована с увеличением риска развития перечисленных заболеваний [28, 29]. Достаточно отметить, что по литературным данным больным с перенесенной ОВС свойственен почти вдвое больший риск развития инсульта, чем в популяции [30–36].

По результатам проведенного нами пилотного исследования, включившего 30 пациентов с ОВС моложе 55 лет, встречаемость АГ составила 57%. При этом у 47% больных АГ характеризовалась «маскированным» течением, на что обращается особое внимание, поскольку диагностика у них АГ сопряжена с особенностями проявлений высокого АД и специальными требованиями к их обследованию — использованию данных СМАД. Согласно представленным данным, наличие АГ у пациентов с ОВС ассоциировано со значимым снижением регионарного кровотока, которое может рассматриваться как следствие сосудистой дисрегуляции.

Отмечаемая нами сходная частота обоих нефизиологических вариантов СНСАД (*over-dipper* и *non-dipper* паттерны) совпадает с данными других авторов только по *non-dipper* паттерну [19–23]. Оба этих паттерна СНСАД отражают значимость сосудистой дисрегуляции в патогенезе ОВС и у лиц молодого и среднего возраста [37, 38]. В качестве одного из подтверждений данного положения слу-

жит значительное снижение показателя эндотелий-зависимой вазодилатации при проведении пробы с гиперемией и соответствующее увеличение ЕТ-1 в плазме крови у пациентов с ОВС [39–41].

Для сосудистой дисрегуляции, в основе которой лежит эндотелиальная дисфункция, характерны: повышенная жесткость сосудистой стенки без явных ее морфологических изменений, несостоятельность ауторегуляции, избыточное СНСАД, вазоспазм, повышенное венозное давление и высокие концентрации ЕТ-1 в плазме крови [37–43]. Перечисленные изменения в сочетании с ортостатической гипотензией, большой вариабельностью АД при сосудистой дистонии могут сопровождаться существенным падением пульсового давления с последующей гипоксией тканей, в ответ на что усиливается экспрессия фактора 1 альфа, индуцируемого гипоксией (HIF-1 α , Hypoxia inducible factor 1 alpha), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF, vascular endothelial growth factor) и ЕТ-1 [37]. С высокими локальными и системными концентрациями ЕТ-1 сочетается венозная вазоконстрикция и увеличение ретинального венозного давления [40, 41]. Спровоцированная ЕТ-1 вазоконстрикция в местах артериовенозных перекрестов или в области решетчатой пластинки при соответствующем повышении венозного давления сопровождается уменьшением пульсового давления. При снижении последнего до критических значений в ишемизированной сетчатке увеличивается экспрессия ЕТ-1 с формированием «порочного круга» и дальнейшим падением пульсового давления. Это сопровождается нарушением гематоретинального барьера [44]. Обсуждаемый каскад изменений может рассматриваться определяющим в развитии ОВС у лиц молодого и среднего возраста, а сохраняющаяся сосудистая дисрегуляция с избыточной СНСАД и высокими концентрациями ЕТ-1 может провоцировать при ОВС развитие зон отсутствия капиллярной перфузии.

Заключение

Ограничением настоящего исследования является немногочисленность совокупности обследованных больных, что диктует необходимость увеличения объема клинических наблюдений. Для изучения роли сосудистой дисрегуляции в патогенезе ОВС у лиц молодого и среднего возраста представляется перспективным определение уровня ЕТ-1 в плазме крови, выполнение «холодовой» пробы и пробы с гиперемией.

В результате обследования больных с ОВС молодого и среднего возраста встречаемость АГ составила 57%, при этом в большинстве случаев АГ (47%) соответствовала критериям так называемой

«маскированной». Установлена ассоциация АГ со снижением показателей регионарной гемодинамики и средней светочувствительностью сетчатки по данным САП. В качестве вероятной причины развития ОВС у лиц молодого и среднего возраста рассматривается сосудистая дисрегуляция, проявлением которой является одинаковая частота выявления избыточного и недостаточного снижения АД в ночные часы.

СМАД у пациентов с ОВС может быть рекомендовано для выявления АГ, оценки профиля изменений АД и косвенно гемоперфузии, стратификации рисков и подбора адекватной и индивидуализированной антигипертензивной терапии с целью уменьшения рисков развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и смертности.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Deb AK, Kaliaperumal S, Rao VA, Sengupta S. Relationship between systemic hypertension, perfusion pressure and glaucoma: a comparative study in an adult Indian population. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62(9):917–922. doi:10.4103/0301–4738.143927
2. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(4):513–518.
3. Шишкин А. И., Лындина М. Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия. 2008;14(4):315–319. [Shishkin AI, Lyndina ML. Endothelial dysfunction and arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2008;14(4):315–319. In Russian].
4. Choi J, Kook MS. Systemic and ocular hemodynamic risk factors in glaucoma. *Biomed Res Int*. 2015;2015:141905. doi:10.1155/2015/141905
5. Hayreh H. Blood flow in optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20(5):595–624.
6. Caprioli J, Coleman AL. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*. 2010;149(5):704–712.
7. Fan N, Wang P, Tang L, Liu X. Ocular blood flow and normal tension glaucoma. *Biomed Research International*. 2015;2015:308505. doi:10.1155/2015/308505
8. Flammer J. The glaucomatous optic neuropathy: a reperfusion damage. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2001;218(5):290–291.
9. Choi J, Jeong J, Cho HS. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol*. 2004;48(4):380–385.
10. Graham SL, Drance SM. Nocturnal hypotension: Role in glaucoma progression. *Surv Ophthalmol*. 1999;43(Suppl 1):S10–6.
11. Graham SL, Drance SM, Wijsman K, Douglas GR, Mikelberg FS. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. *Ophthalmology*. 1995;102(1):61–69.
12. Акопов Е. Л., Астахов Ю. С., Нефедова Д. М. Сосудистые факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *Клин. офтальмол*. 2008;2:68–71. [Akovov EL, Astakhov US, Nefedova DM. Vascular risk factors in primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmology*. 2008;2:68–71. In Russian].
13. Астахов Ю. С., Гозиев С. Д., Шихалиев Д. Р. Влияние нефиксированной и фиксированной комбинации 0,5% тимолола и 0,005% латанопроста на местную и системную гемодинамику при лечении пациентов с ПОУГ. *Офтальмологические ведомости*. 2009;2(1):12–17. [Astakhov US, Goziev SD, Shikhaliyev DR. The influence of unfixed and fixed combination of timolol 0,5% and latanoprost 0,005% on local and systemic hemodynamics in treatment of patients with POAG. *Oftalmologicheskie Vedomosti = Ophthalmology Bulletin*. 2009;2(1):12–17. In Russian].
14. Астахов Ю. С., Устинова Е. И., Катинас Г. С., Устинов С. Н., Байгушева С. С. О традиционных и современных способах исследования колебаний офтальмотонуса. *Офтальмологические ведомости*. 2008;1(2):7–12. [Astakhov US, Ustinova EI, Katinas GS, Ustinov SN, Baigusheva SS. On traditional and modern methods of ophthalmotonus fluctuations investigation. *Oftalmologicheskie Vedomosti = Ophthalmology Bulletin*. 2008;1(2):7–12. In Russian].
15. Matsui Y, Eguchi K, Ishikawa J, Hoshide S, Shimada K, Kario K et al. Subclinical arterial damage in untreated masked hypertensive subjects detected by home blood pressure measurement. *Am J Hypertens*. 2007;20 (4):385–391.
16. White WB. The night-time might be the right time for cardiovascular event prediction. *Hypertension*. 2012;60(1):8–9.
17. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension*. 2011;57(1):3–10.
18. Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med*. 1999;131(8):564–572.
19. Rosa AA, Ortega KC, Mion DJ, Nakashima Y. Prevalence of arterial hypertension in branch retinal vein occlusion patients. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(2):162–166.
20. Rao VN, Ulrich JK, Viera AJ, Parlin A, Fekrat S, Chavala SH. Ambulatory blood pressure patterns in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmic Communications Society*. 2016;36(12):2304–2310.
21. Park SJ, Moon SW, Lim SH, Yoon IH, Choi KN, Lee HY. Diurnal blood pressure variation in the retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc*. 2013;54(9):1371–1378. doi:10.3341/jkos.2014.54.9.1371
22. Konieczka K, Ritch R, Traverso CE, Kim DM, Kook MS, Gallino A et al. Flammer Syndrome. *The EPMA J*. 2014;5(1):11.
23. Тульцева С. Н., Титаренко А. И., Руховец А. Г. Характеристика системной и регионарной гемодинамики при ишемической окклюзии вен сетчатки у лиц молодого и среднего возраста. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2016;2(58):24–31. [Tultseva SN, Titarenko AI, Rukhovets AG. Systemic and regional hemodynamics in ischemic occlusion of retinal veins in young and middle-aged adults. *Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya = Regional Circulation and Microcirculation*. 2016;2(58):24–31. In Russian].
24. Koseki N, Araie M, Tomidokoro A, Nagahara M, Hasegawa T, Tamaki Y et al. A placebo-controlled 3 year study of a calcium blocker on visual field and ocular circulation in glaucoma with low-normal pressure. *Ophthalmology*. 2008;115(11):2049–2057.
25. Pesin N, Mandelcorn ED, Felfeli T, Ogilvie RI, Brent MH. The role of occult hypertension in retinal vein occlusions and diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol*. 2016;1:1–3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjjo.2016.09.009>

26. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. Elsevier Science Inc. 2001;131(1):61–77.

27. Sinawat S, Bunyavee C, Ratanapakorn T, Sinawat S, Laovirojjanakul W, Yospaiboon Y. Systemic abnormalities associated with retinal vein occlusion in young patients. *Clinical Ophthalmology*. 2017;11:441–447. doi:10.2147/OPHTH.S128341.

28. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(5):692–699.

29. Werther W, Chu L, Holekamp N, Do DV, Rubio RG. Myocardial infarction and cerebrovascular accident in patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2001;129(3):326–331.

30. Lee J, Choi J, Jeong D, Kim S, Kook MS. Relationship between daytime variability of blood pressure or ocular perfusion pressure and glaucomatous visual field progression. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(3):522–537.

31. Ho JD, Liou SW, Lin HC. Retinal vein occlusion and the risk of stroke development: a five-year follow-up study. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(2):283–290.

32. Tsaloumas MD, Kirwan J, Vinall H, O'Leary MB, Prior P, Kritzinger EE et al. Nine year follow-up study of morbidity and mortality in retinal vein occlusion. *Eye (Lond)*. 2000;14(Pt 6):821–827.

33. Hu C, Ho J, Lin H. Retinal vein occlusion and the risk of acute myocardial infarction: a 3-year follow-up study. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(6):717–720.

34. Mansour A, Walsh J, Henkind P. Mortality and morbidity in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 1992;204(4):199–203.

35. Park SJ, Choi NK, Yang BR, Park KH, Woo SJ. Risk of stroke in retinal vein occlusion. *Neurology*. 2015;85(18):1578–1584.

36. Bertelsen M, Linneberg A, Christoffersen N, Vorum H, Gade E, Larsen M. Mortality in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2014;121(3):637–642.

37. Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. *EPMA J*. 2013;4(1):14.

38. Fraenkl SA, Mozaffarieh M, Flammer J. Retinal vein occlusions: the potential impact of a dysregulation of the retinal veins. *EPMA J*. 2010;1(2):253–261.

39. Tanano I, Nagaoka T, Sogawa K, Tani T, Omae T, Nakabayashi S et al. Impaired systemic vascular endothelial function in patients with branch retinal vein occlusion. *Curr Eye Res*. 2013;38(1):114–118.

40. Hollo G. Plasma endothelial-1 concentrations in patients with retinal vein occlusions. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(1):127–128.

41. Flammer J, Konieczka K. Retinal venous pressure: the role of endothelin. *EPMA J*. 2015;6:1–12. doi:10.1186/s13167-015-0043-1.

42. McAlister I, Tan M, Smithies L, Wong WL. The Effect of Central retinal venous pressure in patients with central retinal vein occlusion and a high mean area of nonperfusion. *Am Acad Ophthalmol*. 2014;121(11):2228–2236.

43. Малишевская Т. Н., Астахов С. Ю. Реактивность сосудистого эндотелия у пожилых пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и физиологически стареющих людей в зависимости от выраженности эндотелиальной дисфункции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2016;15(4):59–67. [Malishevskaya TN, Astakhov SU. Reactivity of vascular endothelium in elderly patients with primary open-angle glaucoma and physiologically aging people depending on the severity of endothelium dysfunction. *Regionarnoye Kровоobrashcheniye i Mikrotsirkulyatsiya = Regional Circulation and Microcirculation*. 2016;15(4):59–67. In Russian].

44. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. *Prog Retina Eye Res*. 2008;27(6):622–647.

Информация об авторах

Тулъцева Светлана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Астахов Юрий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Титаренко Александра Ивановна — клинический ординатор кафедры офтальмологии с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Руховец Алексей Геннадьевич — врач-офтальмолог кафедры офтальмологии с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information

Svetlana N. Tultseva, MD, MD, DSc, Professor, Department of Ophthalmology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Yuriy S. Astakhov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Ophthalmology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Aleksandra I. Titarenko, MD, Resident, Department of Ophthalmology, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Aleksey G. Rukhovets, MD, Ophthalmologist, Department of Ophthalmology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 611.018.74:616.12-008.331.1-053.6

Характер нарушения функции эндотелия при эссенциальной артериальной гипертензии у подростков (клинико-экспериментальное исследование)

Г. Н. Афлятумова¹, Д. И. Садыкова²,
Р. Р. Нигматуллина³, М. Д. Чибирева⁴

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Россия

² Казанская государственная медицинская академия — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биологии развития имени Н. К. Кольцова» Российской академии наук, Москва, Россия

Контактная информация:

Афлятумова Гульфия Нагимовна,
ГАУЗ «Детская республиканская
клиническая больница»
Минздрава Республики Татарстан,
ул. Оренбургский тракт, д. 140,
Казань, Россия, 420011.
E-mail: aflyatumovagulfia@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
13.02.17 и принята к печати 04.04.17.*

Резюме

Цель исследования — оценить характер нарушений функции эндотелия на основании изучения концентрации эндотелина-1 (ЕТ-1), оксида азота (NO), серотонина (5-НТ) в крови при эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) у подростков и в экспериментальных моделях у животных. **Материалы и методы.** Работа проводилась в два этапа. Клинической части предшествовало исследование на экспериментальных моделях артериальной гипертензии (АГ). Для этих целей использовали 25 неполовозрелых самцов спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR (spontaneously hypertensive rats) в возрасте 6–7 недель и 10 неполовозрелых самцов крыс линии Wistar-Kyoto в возрасте 6–7 недель (группа контроля). Вторая часть работы включала обследование 70 нелеченых подростков мужского пола, средний возраст — $15,63 \pm 0,26$ года, среди которых 24 человека — с лабильной формой ЭАГ (ЛАГ), 30 — со стабильной формой ЭАГ (САГ), группу контроля составили 16 человек. В диагностический комплекс входило проведение суточного мониторирования артериального давления. Методом иммуноферментного анализа определялись концентрации ЕТ-1 в плазме, суммарная концентрация стабильных метаболитов NO, 5-НТ в сыворотке крови и тромбоцитах. **Результаты.** Уровни ЕТ-1 и 5-НТ сыворотки крови были выше в группах с АГ, чем в контрольной группе, причем у подростков со стабильной формой ЭАГ отмечались более высокие уровни обоих показателей по сравнению с ЛАГ ($p < 0,0001$). Уровень 5-НТ тромбоцитов в группах с АГ был ниже, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,0001$). По сравнению с контроль-

ной группой уровни NO были выше у подростков с ЛАГ, но ниже у пациентов с САГ ($p < 0,0001$). Обнаруженные в плазме, сыворотке и тромбоцитах крови изменения уровня ЭТ-1, 5-НТ и NO на экспериментальной модели у животных аналогичны результатам, полученным при анализе крови у пациентов с ЛАГ и САГ. **Выводы.** NO, ЭТ-1 и 5-НТ выступают ранними чувствительными маркерами эндотелиальной дисфункции при ЭАГ у подростков мужского пола, а также в экспериментальной модели на крысах.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, подростки, SHR-крысы, эндотелин-1, серотонин, оксид азота

Для цитирования: Афлятумова Г.Н., Садыкова Д.И., Нигматуллина Р.Р., Чибирева М.Д. Характер нарушения функции эндотелия при эссенциальной артериальной гипертензии у подростков (клинико-экспериментальное исследование). *Артериальная гипертензия.* 2017;23(2):131–140. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-131-140

Endothelial dysfunction in essential hypertension in adolescents (clinical and experimental study)

G. N. Aflyatumova¹, D. I. Sadykova²,
R. R. Nigmatullina³, M. D. Chibireva⁴

¹ Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

² Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

³ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

⁴ Koltsov Institute of Developmental Biology, Moscow, Russia

Corresponding author:

Gulfiya N. Aflyatumova,
Children's Republican Clinical Hospital,
140 Orenburgsky tract street, Kazan,
420011 Russia.

E-mail: aflyatumovagulfiya@mail.ru

Received 13 February 2017;

accepted 4 April 2017.

Abstract

Objective. The aim of the study was to evaluate endothelial dysfunction based on the blood concentration of endothelin 1 (ET-1), nitric oxide (NO), serotonin (5-HT) in essential hypertension (EHTN) in adolescents and in experimental animal models. **Design and methods.** The work was carried out in two stages. The clinical part was preceded by the investigation of experimental models of arterial hypertension (HTN). Twenty five immature male SHR rats aged 6–7 weeks and 10 immature male Wistar–Kyoto rats aged 6–7 weeks (control group) were examined. The clinical part of the study included 70 untreated male adolescents (mean age $15,63 \pm 0,26$ years), among them 24 people had a labile form of EHTN (LHTN), 30 had stable form of EHTN (SHTN), the control group included 16 subjects. All participants underwent 24-hour blood pressure monitoring. The plasma concentration of EN-1 (ET-1) was determined by enzyme immunoassay, total concentration of stable metabolites of NO, 5-HT in serum and platelets was measured. **Results.** The serum levels of ET-1 and 5-HT were higher in HTN groups than in the control group, and in adolescents with SHTN levels of both indices were higher compared to those with LHTN ($p < 0,0001$). Serotonin level in platelets in HTN groups was lower than in the control group ($p < 0,0001$). Compared to the control group, NO levels were higher in adolescents with LHTN, but lower in patients with SHTN ($p < 0,0001$). The changes in the level of ET-1, 5-HT and NO in plasma, serum and blood platelets in the experimental animal model were similar to those found in patients with labile and stable HTN. **Conclusions.** NO, ET-1 and 5-HT are early sensitive markers of endothelial dysfunction in EHTN in adolescent males, as well as in the experimental SHR rat model.

Key words: essential hypertension, adolescents, SHR-rats, endothelin-1, serotonin, nitric oxide

For citation: Aflyatumova GN, Sadykova DI, Nigmatullina RR, Chibireva MD. Endothelial dysfunction in essential hypertension in adolescents (clinical and experimental study). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2017;23(2):131–140. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-131-140

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время признана приоритетным направлением в кардиологии. Здоровье молодого поколения является одним из ведущих показателей социального и медицинского благополучия общества. Обманчивая «безобидность» данного заболевания, все большее распространение «пограничных форм», при которых пациенты не предъявляют серьезных жалоб, привели к тому, что как в нашей стране, так и за рубежом результаты лечения АГ неутешительны. По данным отечественных авторов распространенность АГ среди детей и подростков варьирует от 2,4 до 18% [1, 2], по результатам зарубежных исследователей — от 0,76 до 33% [3, 4]. Высокая распространенность повышенного артериального давления (АД) среди детей и подростков и сохранение такового во взрослой жизни у 33–42% свидетельствуют об актуальности проблемы [5]. Вопросы раннего выявления факторов риска АГ в доклинической стадии заболевания и ее осложнений у лиц молодого возраста требуют дальнейшего изучения. Одним из основных механизмов возникновения АГ рассматривают эндотелиальную дисфункцию, которая формируется в результате действия многих звеньев патогенеза [6]. При этом баланс ключевых вазоактивных факторов — оксида азота (NO) и эндотелина-1 (ЭТ-1) нарушается в первую очередь. Значительный интерес представляют взаимосвязи серотонинергической системы, сосудистого эндотелия и суточного профиля артериального давления (АД) у подростков с эссенциальной АГ (ЭАГ) [7, 8]. Следует отметить физиологические особенности при половом созревании, приводящие к разнице давления между мальчиками и девочками.

Одним из основных вазоконстрикторов считается моноамин серотонин (5-НТ), который реализует свой эффект через 5-НТ₁ В и 5-НТ₂ А рецепторы, локализованные на мембране гладкомышечных клеток сосудов [9]. Высвобождаясь из активированных тромбоцитов, 5-НТ значительно изменяет функцию гладкомышечных клеток сосудов и эндотелиальных клеток. Чем выше активность мембранного переносчика, тем выше концентрация 5-НТ в тромбоцитах, увеличивается его выброс в плазму крови и реализуется негативное влияние на тромбоциты и стенку сосудов. Повышенная концентрация 5-НТ в плазме крови может приводить к возникновению тромбозов и констрикции сосудов, что доказано в экспериментальных моделях на животных. Агрегация тромбоцитов и накопление 5-НТ в местах сосудистого повреждения ведет к избыточной пролиферации эндотелия и гладкомышечных клеток, что является неотъемлемым звеном АГ [10, 11].

Оксид азота (NO), являясь вазодилататором, вызывает торможение экспрессии молекул адгезии и агрегации тромбоцитов и, таким образом, оказывает антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие. ЭТ-1 и 5-НТ вызывают противоположные эффекты [12–14]. В последнее десятилетие особенно интенсивно изучение причинных механизмов АГ проводится с использованием экспериментальных моделей крыс-самцов со спонтанной гипертензией линии SHR [15]. Установлено, что одной из причин патологически высокого АД у них являются изменения во взаимодействии ЭТ-1 и NO, а также морфологических параметров, отражающих функциональную активность тромбоцитов. Оценка адекватности экспериментальных моделей представляет собой систему доказательств, показывающих, в какой мере и с какой степенью вероятности результаты, полученные в эксперименте на животных, могут быть экстраполированы на человека [16].

Цель исследования — оценить характер нарушений функции эндотелия на основании изучения концентрации ЭТ-1, NO, 5-НТ в крови при ЭАГ у подростков и в экспериментальных моделях у животных.

Материалы и методы

Работа проводилась в два этапа.

Экспериментальное исследование проводили на приобретенных в питомнике «Пушино» лабораторных животных в возрасте 6–7 недель — 25 неполовозрелых самцов крыс линии SHR (спонтанно-гипертензивных), в качестве контроля взяты 10 крыс линии Wistar–Kyoto (WKY). Возраст крыс сопоставим с пубертатным периодом подростков [17]. АД регистрировали неинвазивным (бескровным) методом с использованием системы PL3508B35 Mikro-Tip (ADInstruments, Австралия). Регистрацию и обработку результатов проводили в программе LGraph2. Наркотизированных уретаном (800 мг/кг) крыс подвергали срединной лапаротомии. Собирали кровь из правой или левой общих подвздошных вен. Концентрацию ЭТ-1, суммарного количества NO, 5-НТ в плазме крови и в тромбоцитах определяли методом иммуноферментного твердофазного анализа с использованием тестовых наборов, указанных ниже.

Все экспериментальные исследования на крысах были проведены в соответствии с этическими принципами и нормативными документами, рекомендованными Европейским научным фондом (ESF) и Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным.

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

| Параметр | Контроль (А) (n = 16) | Пациенты с АГ (В) (n = 54) | p |
|------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|----------|
| Мужской пол, число | 16 | 54 | – |
| Возраст, годы | 15,86 ± 1,21 | 15,63 ± 1,26 | 0,31 |
| Рост, см | 172,7 ± 10,8 | 174,3 ± 11,5 | 0,44 |
| Масса тела, кг | 62,8 ± 5,6 | 64,4 ± 4,7 | 0,09 |
| ИМТ, кг/м ² | 21,06 ± 2,0 | 21,2 ± 2,1 | 0,71 |
| САД среднее, мм рт. ст. | 114,1 ± 1,2 | 129,8 ± 3,4 | < 0,0001 |
| ДАД среднее, мм рт. ст. | 64,4 ± 0,5 | 72,9 ± 0,87 | < 0,0001 |
| Тромбоциты, × 10 ³ /мкл | 286,4 ± 61,3 | 273,7 ± 54,1 | 0,23 |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

В клиническое исследование были включены 54 подростка мужского пола с повышением АД. Контрольную группу (16 человек) составили относительно здоровые пациенты. Исследованные группы детей были сопоставимы по полу, возрасту, росту, массе тела и индексу массы тела (табл. 1). Возраст обследованных составил от 13 до 16 (15,63 ± 0,26) лет.

Критериями исключения являлись: пациенты с симптоматической АГ, а также лица женского пола, поскольку у них циклические изменения уровня эстрогенов в течение менструального цикла приводят к колебаниям регулируемой эндотелием вазодилатации, дисбалансу гормонального фона и уровня биогенных аминов крови.

За три дня до начала исследования всем было рекомендовано ограничение чрезмерных физических нагрузок и соблюдение диеты с исключением продуктов, содержащих экзогенные нитраты (мясо, рыба, дыня, зелень, чай), а также продукты, содержащие 5-НТ (бананы, ананасы, сыр, кофе). Забор крови проводили в утренние часы (с 08:00 до 09:00 часов), натощак в состоянии покоя.

В комплекс проводимых диагностических процедур входило общеклиническое исследование с определением антропометрических показателей. Первичную оценку уровня АД проводили по результатам измерений АД по методу Короткова. Здоровую группу составили подростки, у которых по результатам трехкратного определения на трех визитах среднее значение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) было ≥ 10-го и < 90-го перцентиля распределения АД для соответствующего пола и роста. Пациентам, у которых данные показатели были равны или превышали значения 95-го перцентиля, было проведено суточное мониторирование АД с помощью автоматической амбу-

латорной системы мониторинга АД Oscar 2 для системы «BPLab» (Россия), в которой используется осциллометрический метод измерения АД. Диагноз АГ устанавливали в соответствии с рекомендациями, сформулированными Всероссийским научным обществом кардиологов и Ассоциацией детских кардиологов России [18]. По полученным данным исследуемые были разделены на две группы — с лабильной АГ (ЛАГ) и стабильной АГ (САГ). Критерием диагностики ЛАГ являлись повышение средних значений САД и/или ДАД более 90–95-го перцентиля распределений этих параметров для соответствующих ростовых показателей и превышение нормативных значений индекса времени АГ в дневное и/или ночное время от 25 до 50%. В нее вошли 24 подростка. Группу с САГ составили 30 пациентов с повышением средних значений САД и/или ДАД выше 95-го перцентиля и повышением нормативных значений индекса времени гипертензии в дневное и/или ночное время более 50%. На момент исследования пациенты не получали антигипертензивную терапию. Исследование подростков одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России с получением информированного согласия у детей и их родителей.

Концентрацию ЭТ-1 в плазме крови определяли с использованием стандартного диагностического набора реактивов фирмы BioMedica (Австрия) на микропланшетном ридере Multiscan EX (Labsystems, Финляндия, 2008) при длине волны 450 нм методом иммуноферментного твердофазного анализа (ИФА).

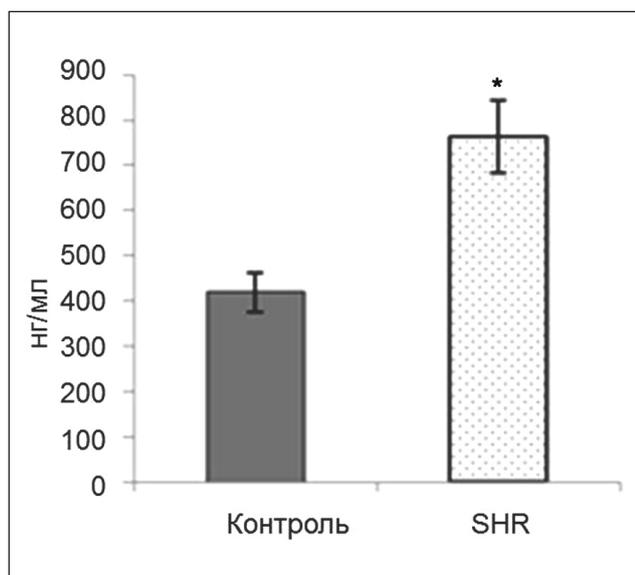
Исследование уровня 5-НТ в сыворотке крови и в тромбоцитах проводилось при помощи стандартного диагностического набора Serotonin ELISA Fast Track (Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG,

Германия) на микропланшетном ридере Multiscan EX (Labsystems, Финляндия, 2008) при длине волны 450 нм методом ИФА. Для определения концентрации 5-НТ в тромбоцитах пересчет велся на 10^9 тромбоцитов.

Количественный уровень суммарной концентрации стабильных метаболитов NO (нитратов — NO₃ и нитритов — NO₂) в сыворотке крови определялся с помощью тестового набора TotalNO/Nitrite/Nitrate AssayR & D Systems (R&D Systems, Inc., США) методом ИФА.

Статистическая обработка данных осуществлялась на персональном компьютере с помощью электронных таблиц Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows версии 6,0. Используются методы вариационной статистики с вычислением следующих показателей: среднее арифметическое значение (M), медиана (Me), стандартная ошибка среднего арифметического (m), таблицы частот, двухсторонний критерий Стьюдента для множественных сравнений с поправкой Бонферрони. Значимость различий качественных признаков проверялась с помощью критерия χ^2 Пирсона, с поправкой Йетса в случае малой численности групп и точного критерия Фишера. Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Нормальность распределений оценивалась при помощи W-критерия Шапиро–Уилкса.

Рисунок 1. Концентрация серотонина в сыворотке крови у неполовозрелых спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR и у нормотензивных неполовозрелых крыс WKY



Примечание: SHR — спонтанно-гипертензивные крысы (1); контроль — нормотензивные неполовозрелые крысы линии Wistar–Kyoto (A); * $p < 0,05$ (A-1).

Результаты

При проведении *экспериментальной* части работы было выявлено, что у крыс линии SHR показатели АД были значительно выше и составили $147,5 \pm 4,8$ мм рт. ст., чем у одновозрастных крыс линии WKY — $122,6 \pm 4,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

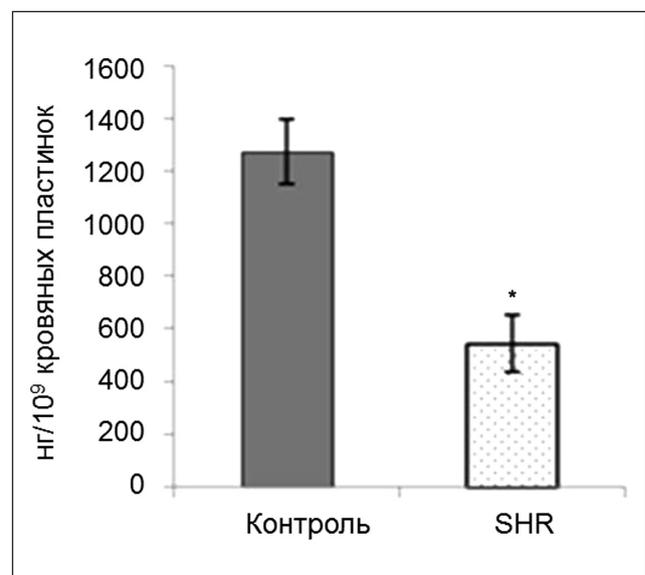
Концентрация 5-НТ в сыворотке крови экспериментальной группы животных (1) выше в 1,8 раза, чем у контрольной (A), и составила $763,16 \pm 79,51$ и $420,00 \pm 43,93$ нг/мл ($p < 0,05$) соответственно (рис. 1).

Количество тромбоцитов в крови у крыс линии SHR составило $(324,5 \pm 56,9) \times 10^9$ /л, а у нормотензивных WKY существенно меньше — $(209,0 \pm 30,6) \times 10^9$ /л ($p \leq 0,01$). При этом концентрация 5-НТ в тромбоцитах крови была у SHR ниже ($543,22 \pm 107,46$ нг/ 10^9), чем у WKY ($1271,66 \pm 124,27$ нг/ 10^9 , $p < 0,05$) в 2,3 раза (рис. 2).

Концентрация ЭТ-1 в плазме крови неполовозрелых крыс линии SHR значительно выше таковой у животных линии WKY в 2,9 раза и составляет $2,13 \pm 0,35$ и $0,74 \pm 0,10$ фмоль/мл соответственно ($p < 0,05$) (рис. 3).

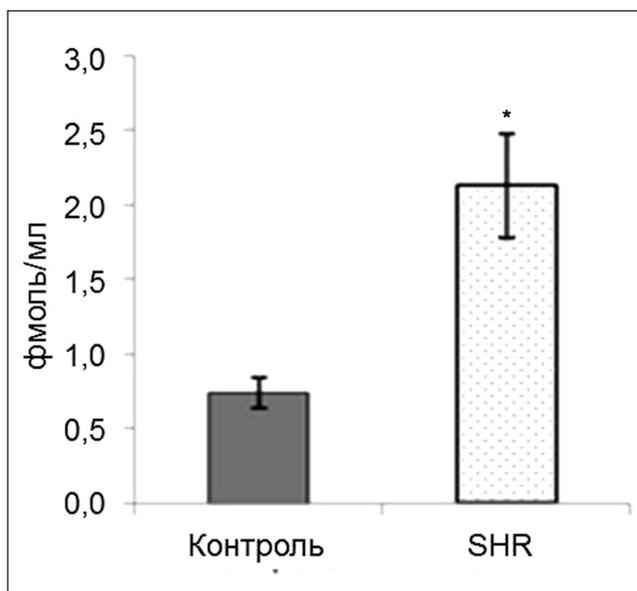
Концентрация NO в сыворотке крови у крыс линии SHR составляет $128,75 \pm 8,40$ мкмоль/л, в то время как у одновозрастных крыс WKY — $105,38 \pm 7,70$ мкмоль/л, соотношение SHR/контроль составило 1,2:1 ($p < 0,05$) (рис. 4).

Рисунок 2. Концентрация серотонина в тромбоцитах у неполовозрелых спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR и у нормотензивных неполовозрелых крыс WKY



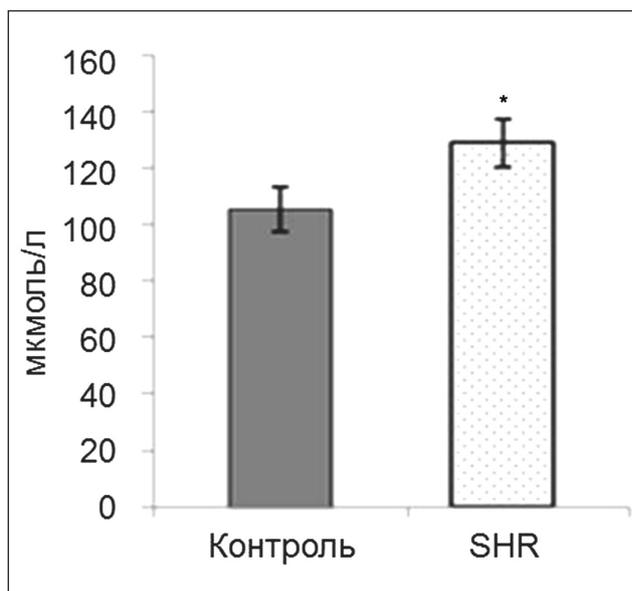
Примечание: SHR — спонтанно-гипертензивные крысы (1); контроль — нормотензивные неполовозрелые крысы линии Wistar–Kyoto (A); * $p < 0,05$ (A-1).

Рисунок 3. Концентрация эндотелина-1 в плазме крови у неполовозрелых спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR и у нормотензивных неполовозрелых крыс WKY



Примечание: SHR — спонтанно-гипертензивные крысы (1); контроль — нормотензивные неполовозрелые крысы линии Wistar-Kyoto (A); * $p < 0,05$ (A-1).

Рисунок 4. Концентрация оксида азота в сыворотке крови у неполовозрелых спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR и у нормотензивных неполовозрелых крыс WKY

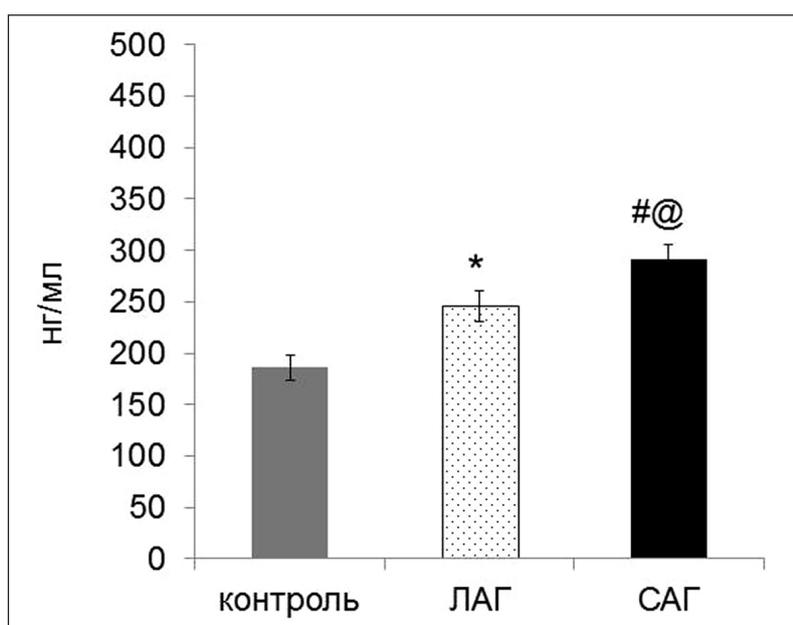


Примечание: SHR — спонтанно-гипертензивные крысы (1); контроль — нормотензивные неполовозрелые крысы линии Wistar-Kyoto (A); * $p < 0,05$ (A-1).

Таким образом, концентрация вазоконстрикторов ЭТ-1 и 5-НТ значительно выше у неполовозрелых спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR в возрасте 6–7 недель, чем у одновозрастных нормотензивных крыс линии WKY. В свою очередь, уровень NO у экспериментальных животных был

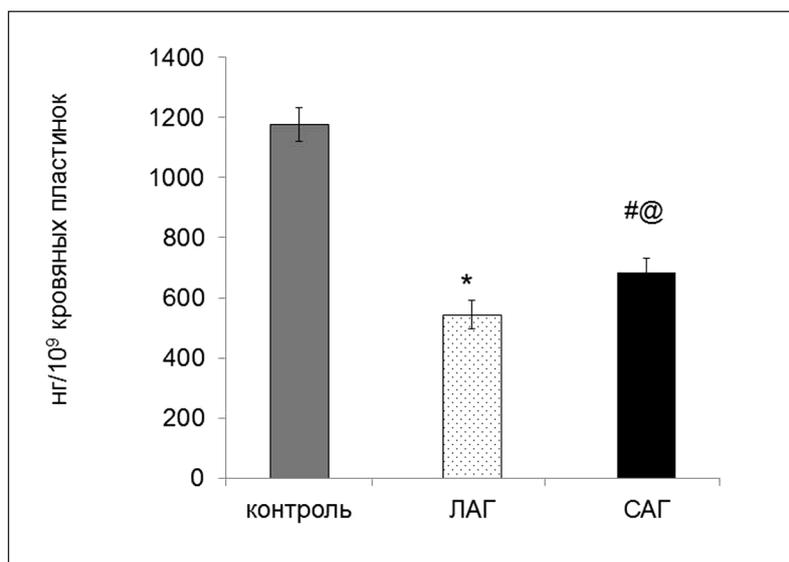
также повышен относительно контрольной группы. Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что в плазме неполовозрелых крыс линии SHR наблюдается увеличение уровня NO, однако его биоактивности недостаточно для того, чтобы стимулировать адекватную NO-зависимую

Рисунок 5. Концентрация серотонина в сыворотке крови у подростков группы контроля, с лабильной и стабильной формами эссенциальной артериальной гипертензии



Примечание: Контроль — контрольная группа (A); ЛАГ — лабильная артериальная гипертензия (1); САГ — стабильная артериальная гипертензия (2); * $p < 0,0001$ (A-1), # $p < 0,0001$ (A-2), @ $p < 0,0001$ (1–2).

Рисунок 6. Концентрация серотонина в тромбоцитах у подростков группы контроля, с лабильной и стабильной формами эссенциальной артериальной гипертензии



Примечание: Контроль — контрольная группа (А); ЛАГ — лабильная артериальная гипертензия (1); САГ — стабильная артериальная гипертензия (2); * $p < 0,0001$ (А-1), # $p < 0,0001$ (А-2), @ $p < 0,0001$ (1-2).

дилатацию сосудов [19, 20]. Однако в исследованиях было показано, что у взрослых особей его уровень снижен относительно здоровых крыс [21]. Концентрация 5-НТ в тромбоцитах крови крыс линии SHR значительно ниже, чем в контрольной группе, что может быть объяснено повышенным количеством тромбоцитов, а также увеличенным

высвобождением 5-НТ тромбоцитами в условиях нарушенной эндотелиальной функции.

Результаты *клинического исследования* у подростков и их сравнительный анализ приведены в таблице 2. Показатели концентрации 5-НТ в сыворотке крови у пациентов с АГ (В), оказалась значительно выше, чем в контрольной группе

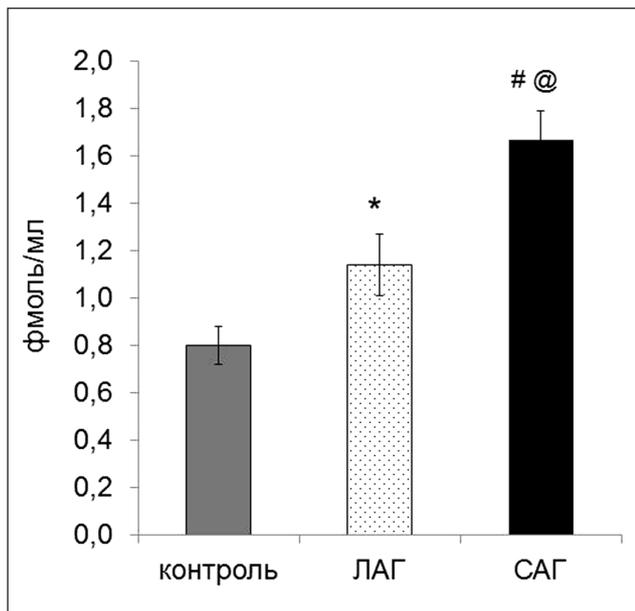
Таблица 2

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ СРАВНЕНИЕ

| Лабораторные показатели | Контроль (n = 16) | Пациенты | | | p |
|--|-------------------|----------------|----------------|----------------|--|
| | | АГ (n = 54) | ЛАГ (n = 24) | САГ (n = 30) | |
| | А | В | 1 | 2 | |
| ЕТ-1, фмоль/мл | 0,8 ± 0,08 | 1,38 ± 0,13 | 1,14 ± 0,13 | 1,67 ± 0,12 | А-В = < 0,0001 А-1 = < 0,0001 А-2 = < 0,0001 1-2 = < 0,0001 |
| NO, мкмоль/л | 111,71 ± 3,52 | 111,63 ± 3,09 | 125,0 ± 3,13 | 95,29 ± 3,04 | А-В = 0,89 А-1 = < 0,0001 А-2 = < 0,0001 1-2 = < 0,0001 |
| 5-НТ в сыворотке крови, нг/мл | 186,15 ± 12,54 | 266,62 ± 14,14 | 245,87 ± 14,87 | 291,98 ± 13,25 | А-В = < 0,0001 А-1 = < 0,0001 А-2 = < 0,0001 1-2 = < 0,0001 |
| 5-НТ в тромбоцитах, нг/10 ⁹ | 1177,37 ± 54,88 | 606,77 ± 46,95 | 543,37 ± 46,57 | 684,26 ± 47,41 | А-В = < 0,0001 А-1 = < 0,0001 А-2 = < 0,0001 1-2 = < 0,0001 |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ЛАГ — лабильная артериальная гипертензия; САГ — стабильная артериальная гипертензия; ЕТ-1 — эндотелин-1; NO — оксид азота; 5-НТ — серотонин.

Рисунок 7. Концентрация эндотелина-1 в плазме крови у подростков группы контроля, с лабильной и стабильной формами эссенциальной артериальной гипертензии



Примечание: Контроль — контрольная группа (А); ЛАГ — лабильная артериальная гипертензия (1); САГ — стабильная артериальная гипертензия (2); * $p < 0,0001$ (А-1), # $p < 0,0001$ (А-2), @ $p < 0,0001$ (1-2).

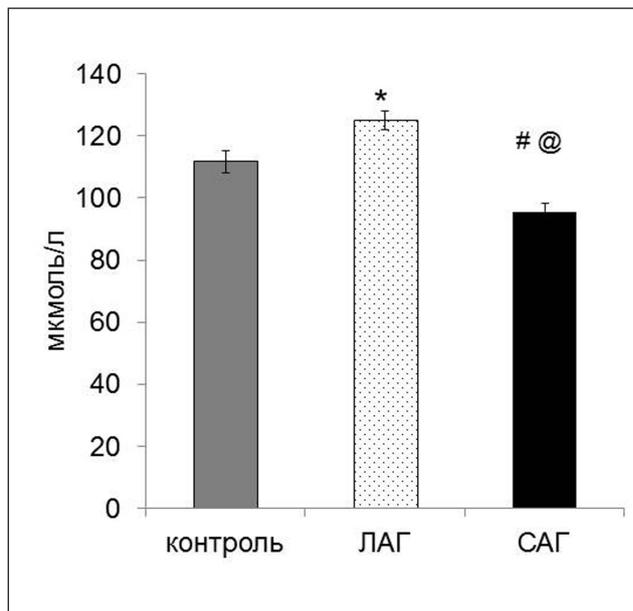
(А) ($266,62 \pm 14,14$ против $186,15 \pm 12,54$ нг/мл соответственно; $p < 0,0001$). Более того, у подростков со стабильной формой ЭАГ (2) выявлены более высокие уровни 5-НТ, чем у лиц с ЛАГ (1) ($291,98 \pm 13,25$ против $245,87 \pm 14,87$ нг/мл соответственно; $p < 0,0001$) (рис. 5).

Концентрация 5-НТ в тромбоцитах была ниже у пациентов с АГ, чем в контрольной группе ($606,77 \pm 46,95$ против $1177,37 \pm 54,88$ нг/ 10^9 соответственно; $p < 0,0001$) (рис. 6). Следует отметить, что при стабильной форме заболевания эти показатели были незначительно выше, чем при лабильном варианте ($684,26 \pm 47,41$ против $543,37 \pm 46,57$ нг/ 10^9 соответственно; $p < 0,0001$).

Плазменный уровень ЕТ-1 у пациентов был выше, чем в контрольной группе ($1,38 \pm 0,13$ против $0,8 \pm 0,08$ фмоль/мл соответственно; $p < 0,0001$) (рис. 7), причем при стабильной форме ЭАГ — значительно выше, чем при лабильном варианте ($1,67 \pm 0,12$ против $1,14 \pm 0,13$ фмоль/мл соответственно; $p < 0,0001$).

Концентрации NO в сыворотке существенно не различались между пациентами с АГ (В) и контрольной группой (А) ($111,63 \pm 3,09$ против $111,71 \pm 3,52$ мкмоль/л соответственно; $p = 0,89$). Однако в сравнении с группой контроля у пациентов с ЛАГ выявлены значительно более высокие уровни NO ($125,0 \pm 3,13$ мкмоль/л; $p < 0,0001$), чем у подрост-

Рисунок 8. Концентрация оксида азота в сыворотке крови у подростков группы контроля, с лабильной и стабильной формами эссенциальной артериальной гипертензии



Примечание: Контроль — контрольная группа (А); ЛАГ — лабильная артериальная гипертензия (1); САГ — стабильная артериальная гипертензия (2); * $p < 0,0001$ (А-1), # $p < 0,0001$ (А-2), @ $p < 0,0001$ (1-2).

ков с САГ ($95,29 \pm 3,04$ мкмоль/л; $p < 0,0001$). Также были выявлены статистически значимые различия в концентрациях NO между группами ЛАГ и САГ (рис. 8).

Проведенные клинические исследования показали наличие существенных изменений показателей трех вазоактивных факторов: увеличение уровня оксида азота в сыворотке крови при ЛАГ и уменьшение при САГ, увеличение концентрации ЭТ-1 в плазме и 5-НТ в сыворотке крови и в тромбоцитах у подростков с различными формами ЭАГ по сравнению с нормой.

Обсуждение

Данные проведенных исследований, посвященных характеру нарушения функции эндотелия при ЭАГ, показали, что у крыс линии SHR уровень 5-НТ в сыворотке был статистически значимо выше, чем у крыс WKY. Аналогичные данные были получены при определении исследуемого показателя у подростков с ЭАГ в сравнении с контрольной группой.

Концентрация 5-НТ в тромбоцитах была существенно снижена и у крыс линии SHR, и у пациентов с АГ. Представляет интерес, что у подростков со стабильной формой АГ концентрация 5-НТ несколько выше по сравнению с пациентами с ЛАГ.

По результатам нашего анализа уровень NO был выше у крыс линии SHR, чем у крыс WKY. У обследованных с лабильной формой ЭАГ получены сходные результаты по сравнению с контролем. Однако у пациентов с САГ уровень NO значительно ниже, чем в группе сравнения и у подростков с ЛАГ.

В исследовании было показано значимое увеличение уровня ET-1 у крыс линии SHR и у подростков с АГ.

Полученные данные изучения трех вазоактивных факторов — NO, ЭТ-1 и 5-НТ составляют диагностический комплекс для оценки эндотелиальной функции при ЭАГ. При этом для ЛАГ характерно повышение концентрации NO, уровня ЭТ-1 и 5-НТ в плазме крови с одновременным снижением его в тромбоцитах, что уже на ранних стадиях заболевания свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции. У пациентов со стабильной формой АГ обнаружены снижение концентрации NO, 5-НТ в тромбоцитах с одновременным повышением уровня ЭТ-1 и 5-НТ в крови. При этом повышение концентраций NO, обнаруженное на модели неполовозрелых крыс 6–7 недель линии SHR, больше напоминает изменения, наблюдаемые в крови подростков с ЛАГ. Увеличение концентрации NO в крови у пациентов с ЛАГ и спонтанно-гипертензивных животных свидетельствует о развитии компенсаторных реакций, направленных на расширение периферических артерий и снижение АД.

Выводы

1. Неполовозрелые спонтанно-гипертензивные крысы линии SHR в возрасте 6–7 недель служат адекватной моделью юношеской АГ.

2. Уровень концентрации NO, ЭТ-1, 5-НТ в плазме, сыворотке и тромбоцитах крови у крыс линии SHR сопоставим с данными, полученными у подростков с АГ и, более того, близки к результатам, полученным у пациентов с ЛАГ.

3. Полученные данные по определению 5-НТ, ET-1 и NO могут быть использованы в качестве биомаркеров эндотелиальной дисфункции при различных клинико-функциональных вариантах ЭАГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке грантов УМНИК 15–4 Договор № 6104 ГУ/2015, РФФИ № 12–04–01219 а, РФФИ_регион № 15–44–02266.

Список литературы / References

1. Леонтьева И. В. Проблема артериальной гипертензии у детей и подростков. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006;51(5):7–18. [Leontieva IV. Arterial hypertension in children and adolescents. Rossiiskij Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2006;51(5):7–18. In Russian].
2. Александров М. Г., Бубнова А. А., Кисляк О. А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2012;6S1(98):1–39. [Alexandrov MG, Bubnova AA, Kislyak OA. Prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. Russian recommendations. Rossiiskiy Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2012;6S1(98):1–39. In Russian].
3. Anyaegbu EI, Dharni-Dharka VR. Hypertension in the teenager. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(1):131–151. doi:10.1016/j.pcl.2013.09.011
4. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(7):1219–1224. doi:10.1007/s00467-009-1200-3
5. Chiolerio A, Madeleine G, Gabriel A, Burnier M, Paccaud F, Bovet P. Prevalence of elevated blood pressure and association with overweight in children of a rapidly developing country. *J Hum Hypertens.* 2007;21(2):120–127. doi:10.1038/sj.jhh.1002125
6. Рунихин А. Ю., Порядин Г. В., Савчук В. И. Молекулярные и клеточные механизмы патогенеза первичной артериальной гипертензии. Вестник РГМУ. 2011;6:5–10. [Runikhin AYU, Poryadin GV, Savchuk VI. Molecular and cellular mechanisms of the pathogenesis of primary hypertension. Bulletin of RSMU = Bulletin of Russian State Medical University. 2011;6:5–10. In Russian].
7. Куличенко М. П., Ушакова С. А., Петрушина А. Д., Кляшев С. М. Циркулирующие маркеры дисфункции эндотелия у подростков с артериальной гипертензией, ассоциированной с избытком массы тела и ожирением. Медицинская наука и образование Урала. 2015;16(1):15–19. [Kulichenko MP, Ushakova SA, Petrushina AD, Klyashev SM. Circulating markers of endothelial dysfunction in adolescents with arterial hypertension associated with overweight and obesity. Meditsinskaya Nauka i Obrazovaniye Urala = Medical Science and Education of Ural. 2015;16(1):15–19. In Russian].
8. Machida T, Iizuka K, Hirafuji M. 5-hydroxytryptamine and its receptors in systemic vascular walls. *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* 2013;36(9):1416–1419. http://doi.org/10.1248/bpb.b13-00344
9. Gamoh S, Hisa H, Yamamoto R. 5-hydroxytryptamine receptors as targets for drug therapies of vascular-related diseases. *Biol Pharmaceut Bull.* 2013;36 (9):1410–1415. http://doi.org/10.1248/bpb.b13-00317
10. Bhaskaran S, Zaluski J, Baner-Berceli A. Molecular interactions of serotonin (5-HT) and endothelin-1 in vascular smooth muscle cells: in vitro and ex vivo analyses. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2014;306(2):43–51. doi:10.1152/ajpcell.00247.2013
11. Callebert J, Esteve JM, Herve P, Peoc'h K, Tournois C, Drouet L et al. Evidence for a control of plasma serotonin levels by 5-hydroxytryptamine (2B) receptors in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;317(2):724–731. doi:https://doi.org/10.1124/jpet.105.098269
12. Маянская С. Д., Антонов А. Р., Попова А. А., Гребенкина И. А. Ранние маркеры дисфункции эндотелия в динамике развития артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. Казанский медицинский журнал. 2009;90(1):32–37. [Mayanskaya SD, Antonov AR, Popova AA, Grebenkina IA. Early markers of endothelial dysfunction in the dynamics of development of arterial

hypertension in young people. *Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2009;90(1):32–37. In Russian].

13. Akcaboy MM, Kula S, Göktaş T, Nazlıel B, Terlemez S, Celik N et al. Effect of plasma NOx values on cardiac function in obese hypertensive and normotensive pediatric patients. *Pediatr Nephrol*. 2015;1:69–92. doi:10.1007/s00467–015–3223–2

14. Микашинович З. И., Нагорная Г. Ю., Коваленко Т. Д. Биохимические показатели повреждения эндотелия воспалительного генеза у подростков с артериальной гипертензией. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012;2:123–125. [Mikashinowich ZI, Nagornaya GJ, Kovalenko T D. The biochemical markers of endothelial affection of inflammatory genesis at teenagers with arterial hypertension. *Kubanskiy Nauchnyi Meditsinskiy Vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2012;2:123–125. In Russian].

15. Gilinsky MA, Latysheva TV, Petrakova GM. Dimethylarginines and serotonin in the blood of spontaneously hypertensive rats. *Bull Exp Biol Med* 2009;148(6):849–51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21116488>

16. Журавлев Д. А. Модели артериальной гипертензии. Спонтанно-гипертензивные крысы. Артериальная гипертензия. 2009;15(6):721–2. [Zhuravlyov DA. Hypertension models. Spontaneously hypertensive rats. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2009;15(6):721–2. In Russian].

17. Махынко В. И., Никитин В. Н. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс. Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития. Киев: Наукова Думка, 1975: 308–325. [Mahinko VI, Nikitin VN. Constant growth and functional development in periods of postnatal life of white rats. *Molecular and physiological mechanisms of age-related development*. Kiev: Naukova Dumka, 1975: 308–325. In Ukrainian].

18. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии/под. ред. М. А. Школьниковой, Е. И. Алексеевой. Ассоциация детских кардиологов России. 2011: 503. [Clinical guidelines on pediatric cardiology and rheumatology. Ed. by Shkolnikova MA, Alexeyeva EI. Association of Children's Cardiologists from Russia. 2011: 503. In Russian].

19. Nava E, Farré AL, Moreno C, Casado S, Moreau P, Cosentino F et al. Alterations to the nitric oxide pathway in the spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens*. 1998;16(5):609–15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9797172>

20. Манухина Е. Б., Малышев И. Ю. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия. *Вестник ВГМУ*. 2003;2(2):25–17. [Manukhina EB, Malyshev IYu. The role of nitric oxide in the development and prevention of endothelial dysfunction. *Vestnik of VSMU*. 2003;2(2):25–17. In Belarus].

21. Chaudagar KK, Vicenczova C, Szeiffova Bacova B, Egan Benova T, Barancik M, Tribulova N. Modulation of systemic and aortic nitric oxide by melatonin and n-3 polyunsaturated fatty acids in isoproterenol affected spontaneously hypertensive and normotensive Wistar rats. *Physiol Res*. 2016;65(1):109–118. ISSN 1802–9973

Информация об авторах

Афлятумова Гульфия Нагимовна — детский кардиолог ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан;

Садькова Динара Ильгизаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Нигматуллина Разина Рамазановна — доктор биологических наук, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Чибирева Мария Дмитриевна — аспирантка Института биологии развития имени Н. К. Кольцова Российской академии наук.

Author information

Gulfiia N. Aflyatunova, MD, Pediatric Cardiologist, the Children's Republican Clinical Hospital;

Dinara I. Sadykova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pediatrics with the course of Outpatient Pediatrics, Kazan State Medical Academy;

Razina R. Nigmatullina, Doctor of Biological Science, Professor, Department of Normal Physiology, Kazan State Medical University;

Mariya D. Chibireva, PhD Student, Koltsov Institute of Developmental Biology.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.153.478.6-055.1:616.61

Гипергомоцистеинемия у мужчин с метаболическим синдромом и ранними стадиями хронической болезни почек

Н. В. Худякова¹, И. Ю. Пчелин¹, А. Н. Шишкин¹,
В. В. Смирнов², Н. В. Иванов³, М. В. Макаренко⁴,
В. К. Байрашева⁵, К. Г. Старосельский⁶

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия

³ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» Министерства чрезвычайных ситуаций Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Худякова Наталья Валерьевна,
ФГБОУ ВО СПбГУ,
Университетская наб., д. 7–9,
Санкт-Петербург, Россия, 199034.
E-mail: uhs83@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
10.03.17 и принята к печати 20.04.17.*

Резюме

Цель исследования — оценить состояние обмена гомоцистеина (ГЦ) у мужчин с хронической болезнью почек (ХБП) С1–С2 стадий и метаболическим синдромом (МС) в зависимости от наличия в его составе начальных нарушений углеводного обмена (НУО). **Материалы и методы.** В исследование включено 79 мужчин с ХБП С1–С2 и МС. Рассматривались две группы: основная — пациенты с ХБП С1–С2 и НУО в составе МС (n = 44) и группа сравнения — с ХБП С1–С2 и МС без НУО (n = 35). У всех больных, помимо исследований, необходимых для подтверждения стадии ХБП и уточнения вида НУО, проведено определение уровней ГЦ в крови с изучением генетических полиморфизмов, ассоциированных с гипергомоцистеинемией (ГГЦ). **Результаты.** Повышение уровня ГЦ было выявлено у 82,3 % больных, значимых межгрупповых различий не наблюдалось. ГГЦ у мужчин при МС и ХБП С1–С2 в 90,0%

случаев была ассоциирована с наличием генетических дефектов в ферментативных системах, регулирующих обмен данной аминокислоты. Установлена высокая распространенность полиморфизма генов метионин-синтетазы-редуктазы (MTRR), метионин-синтетазы (MTR), 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) среди обследованных больных. В группе сравнения выявлены положительные симбатные зависимости между креатинином и гомоцистеином ($r_s = 0,4$; $p < 0,05$). **Заключение.** У большинства мужчин с МС и ХБП С1–С2 наблюдается ГЦ, которая, как правило, ассоциирована с полиморфизмом генов, регулирующих обмен ГЦ. Степень повышения ГЦ в крови при начальных стадиях почечной дисфункции не зависит от наличия НУО в составе МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, хроническая болезнь почек, гипергомоцистеинемия, полиморфизм гена метионин-синтазы-редуктазы MTRR (ЕС 1.16.1.8), полиморфизм гена метионин-синтазы MTR (ЕС 2.1.1.13), полиморфизм гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (ЕС 1.5.1.20)

Для цитирования: Худякова Н. В., Пчелин И. Ю., Шишкин А. Н., Смирнов В. В., Иванов Н. В., Макаренко М. В., Байрашева В. К., Старосельский К. Г. Гипергомоцистеинемия у мужчин с метаболическим синдромом и ранними стадиями хронической болезни почек. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):141–149. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-141-149

Hyperhomocysteinemia in men with metabolic syndrome and early stages of chronic kidney disease

N. V. Hudiakova¹, I. Y. Pchelin¹, A. N. Shishkin¹, V. V. Smirnov², N. V. Ivanov³, M. V. Makarenko⁴, V. K. Bayrasheva⁵, K. G. Staroselsky⁶

¹ Saint-Petersburg State University, St Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St Petersburg, Russia

³ North-West State Medical University named after I. I. Metchnikov, St Petersburg, Russia

⁴ The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St Petersburg, Russia

⁵ V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

⁶ Municipal Hospital № 26, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natalia V. Hudiakova,
Saint-Petersburg State University,
7–9 Universitetskaya embankment,
St Petersburg, 199034 Russia.
E-mail: uhs83@mail.ru

Received 10 March 2017;
accepted 20 April 2017.

Abstract

Objective. We investigated homocysteine metabolism in men with early stages of chronic kidney disease (CKD) and metabolic syndrome (MS). **Design and methods.** A total of 79 men were selected and divided into two groups, i. e. CKD C1–C2 degree and MS with abnormal carbohydrate metabolism (main group, $n = 44$) and CKD C1–C2 degree and MS with normal carbohydrate metabolism (control group, $n = 35$). We assessed serum levels of fasting and postprandial glucose, HbA1c, insulin, C-peptide, homocysteine. We also studied polymorphisms of the genes encoding homocysteine metabolism-related enzymes. **Results.** 82,3% patients had elevated serum levels of homocysteine with no significant differences between the groups. 90,0% cases of hyperhomocysteinemia (HHC) in men with CKD C1–C2 degree and MS were associated with polymorphism of the genes encoding homocysteine metabolism-related enzymes. In men with CKD C1–C2 degree and MS with normal carbohydrate metabolism we found positive correlations between creatinine and homocysteine ($r_s = 0,4$; $p < 0,05$). **Conclusions.** The majority of men with MS and CKD C1–C2 degree have hyperhomocysteinemia

that is usually determined by genetic factors. Serum level of homocysteine at the initial stages of renal dysfunction does not depend on the state of carbohydrate metabolism in MS.

Key words: metabolic syndrome, chronic kidney disease, hyperhomocysteinemia, polymorphisms of genes of MTRR (EC 1.16.1.8), MTR (EC 2.1.1.13), MTHFR (EC 1.5.1.20)

For citation: Hudiakova NV, Pchelin IY, Shishkin AN, Smirnov VV, Ivanov NV, Makarenko MV, Bayrasheva VK, Staroselsky KG. Hyperhomocysteinemia in men with metabolic syndrome and early stages of chronic kidney disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(2):141–149. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-141-149

Введение

Актуальность проблемы метаболического синдрома (МС), с одной стороны, обусловлена его стремительным ростом распространенности, с другой — многообразием ассоциированных с ним состояний, вносящим дополнительный вклад в формирование микро- и макроангиопатий, являющихся основной причиной инвалидизации и смерти у больных с МС [1–3]. Одним из органов-мишеней при метаболических нарушениях являются почки. Более того, нередко именно почечная патология определяет кардиоваскулярный прогноз [2], в связи с чем особую значимость у этих больных приобретает поиск маркеров сосудистого повреждения. Среди нетрадиционных предикторов при МС и хронической болезни почек (ХБП) важное место занимает гипергомоцистеинемия (ГГЦ). ГГЦ ассоциирована как с риском формирования МС и его осложнений [3–5], так и с прогрессирующей дисфункцией почек [1, 5–10]. В настоящее время особое значение уделяется изучению маркеров, ассоциированных с изменениями в системе гемостаза, являющихся одним из наиболее значимых звеньев в патогенезе сосудистых катастроф. Однако влияние отдельных составляющих МС, в частности, начальных нарушений углеводного обмена (НУО), на метаболизм гомоцистеина (ГЦ) у пациентов с ранними стадиями ХБП исследовано недостаточно. **Целью** настоящей работы являлось изучение состояния обмена данной аминокислоты у мужчин с ХБП С1–С2 стадий и ранними нарушениями углеводного обмена в составе МС.

Материалы и методы

В исследование были включены 79 мужчин с ХБП С1–С2 стадий и МС. МС диагностировался в соответствии с критериями Международной федерации диабета (2009) [11]. Критериями исключения были тяжелые соматические заболевания — печеночная, сердечная, дыхательная недостаточность, указания на наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, онкологических заболеваний, сахарного диабета по критериям ВОЗ, нарушения функции щитовидной железы, первичная семейная гиперхолестерине-

мия, симптоматические артериальные гипертензии, первичные нефропатии.

Пациенты были разделены на 2 группы: основная — лица с ХБП С1–С2 стадий и МС с начальными изменениями в углеводном обмене (гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к углеводам) (n = 44) и группа сравнения — лица с ХБП С1–С2 и МС без нарушений углеводного обмена (n = 35). Клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

У всех больных методом иммуноферментного анализа определялась суточная экскреция альбумина с мочой, оценивался уровень креатинина крови. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-EPI. Стадии ХБП определялись в соответствии с Национальными рекомендациями по ХБП [1]. Уровень глюкозы в крови натощак и через 2 часа после еды (постпрандиальная гликемия) определялся глюкозооксидазным методом. Сывороточные концентрации С-пептида (референсные значения — 0,3–1,3 пмоль/л) и инсулина (3–25 мМе/л) оценивались натощак. Исследования проводились на иммунохемилюминесцентном анализаторе «Интегра» фирмы Roche (Швейцария). Для определения инсулинорезистентности использован расчетный метод оценки гомеостатического индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR). $\text{НОМА-IR} = \text{Инсулин натощак (мМе/л)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Нормальным считали $\text{НОМА-IR} < 2,0$. Методом иммуноферментного анализа определялись уровни гликированного гемоглобина (4–6,0%). ГЦ определялся иммунохимическим методом (5–12 мкмоль/л).

Молекулярно-генетический анализ аллельных полиморфизмов, ассоциированных с нарушением обмена ГЦ, проводился методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» с использованием стандартизованных комплектов реагентов для определения генетических полиморфизмов производства НПО «ДНК-технологии».

Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета программ прикладного статистического анализа IBM SPSS 20 и программы Microsoft Excel 14.0. Межгрупповые различия

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

| Параметр | Основная группа (n = 44) | Группа сравнения (n = 35) |
|------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Возраст, годы | 65,1 ± 1,4 | 67,0 ± 1,5 |
| ИМТ, кг/м ² | 30,1 ± 0,8** | 25,6 ± 0,70 |
| ОТ, см | 100,4 ± 1,7 | 96,6 ± 2,5 |

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ** — $p < 0,01$.

ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

| Параметр | Основная группа (n = 44) | Группа сравнения (n = 35) |
|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 5,97 ± 0,10** | 4,69 ± 0,10 |
| Постпрандиальная гликемия, ммоль/л | 7,46 ± 0,40** | 5,50 ± 0,20 |
| Инсулин натощак, мМЕ/л, | 10,67 ± 0,90** | 5,72 ± 0,50 |
| С-пептид натощак, пмоль/л | 1,14 ± 0,10** | 0,69 ± 0,01 |
| Гликированный гемоглобин, % | 5,97 ± 0,10** | 4,69 ± 0,10 |
| Индекс НОМА-IR | 2,83 ± 0,50** | 1,19 ± 0,20 |
| СКФ СКД-ЕPI, мл/мин | 84,52 ± 2,70 | 83,91 ± 2,51 |
| Креатинин, мкмоль/л | 83,39 ± 3,12 | 80,91 ± 2,80 |
| Гомоцистеин, мкмоль/л | 15,85 ± 1,10 | 14,99 ± 1,30 |
| Суточная альбуминурия, мг | 38,76 ± 7,00 | 31,54 ± 18,65 |

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ** — $p < 0,01$.

по количественным показателям оценивались с помощью критерия Манна–Уитни. Анализ зависимости между признаками осуществлялся путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Направленность связей оценивалась по знаку коэффициента корреляции. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Средние значения лабораторных показателей пациентов основной группы и группы сравнения представлены в таблице 2.

Из представленных данных следует, что пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту и почечной функции, но при этом имели различные метаболические профили.

Определена высокая частота ГГЦ у мужчин с МС. Так, из 79 обследованных пациентов повышенный уровень ГЦ в крови выявлялся у 82,3% (84,1% в основной группе и 80,0% в группе сравнения). Значимых межгрупповых различий по уровню данной аминокислоты в плазме крови выявлено не было. 33 пациентам проведено генетическое исследование полиморфизмов, ассоциированных с ГГЦ. Для проведения генодиагностики больные были выбраны случайно из числа тех, у кого вы-

являлась ГГЦ. У пациентов с МС генетические аномалии выявлялись в 90% случаев (30 человек), в виде мутации генов MTRR, полиморфизма A66G (гетерозиготное состояние — 16 человек, гомозиготное — 7), MTR, полиморфизма A2756 G (гетерозиготное состояние — 14 человек, гомозиготное — 0), MTHFR, полиморфизма C677 T (гетерозиготное состояние — 14 человек, гомозиготное — 3), MTHFR, полиморфизма A1298 C (гетерозиготное состояние — 7 человек, гомозиготное — 3).

При метаболических нарушениях ГГЦ, обусловленная наличием одной точечной мутации, встречалась в 23% случаев, сочетанием двух — в 43%, трех — в 17%, четырех — в 17%.

Значимых межгрупповых различий по уровню креатинина, СКФ и альбуминурии обнаружено не было, однако у мужчин с ХБП С1–С2 стадий и МС без нарушений углеводного обмена концентрация креатинина положительно коррелировала с уровнем ГЦ ($r_s = 0,4$; $p < 0,05$).

Обсуждение

В ходе проведенного исследования нами был оценен обмен ГЦ у мужчин с разнокомпонентным МС при начальных стадиях ХБП. Особая актуальность изучаемой проблемы у этих пациентов с одной стороны определяется связью ГГЦ с по-

чечной дисфункцией, с другой стороны — с формированием компонентов и осложнений МС [3–10]. Полученные нами данные указывают на то, что метаболические нарушения в сочетании с начальным снижением функции почек сопряжены с высокой частотой выявления нарушений метаболизма ГЦ, что согласуется с данными литературы [12–14]. Однако повышение уровня ГЦ в крови у этих больных лишь отчасти можно объяснить снижением клиренса данной аминокислоты, недостаточным поступлением и/или усвоением витаминов группы В, побочными эффектами лекарственной терапии в условиях неизбежной полипрагмазии. Вероятно, более значимая роль в развитии ГЦ у пациентов с МС и начальными стадиями ХБП принадлежит генетическим дефектам в ферментативных системах, регулирующих метаболизм данной аминокислоты [15]. У большинства обследованных нами больных выявлены полиморфизмы, ассоциированные с ГЦ. Однако согласно данным литературы не во всех случаях нарушения метаболизма данной аминокислоты связаны с дисфункцией почек, в связи с чем в настоящее время активно обсуждаются вопросы роли генетических дефектов обмена ГЦ в формировании и прогрессировании почечной патологии. Проведено множество исследований, но полученные данные противоречивы. Ряд работ указывает на ассоциацию определенных мутаций в ферментативных системах, регулирующих обмен ГЦ с дисфункцией почек у пациентов с компонентами МС. Египетскими учеными El-Baz R. с соавторами (2012) было показано, что у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и нефропатией по сравнению с больными, имеющими неосложненное течение заболевания, более часто встречаются аллели 677 Т и 1298 С гена МТНFR [16]. Результаты, полученные Zintzaras E. с соавторами (2007), показывают, что гомозиготность по аллели Т в гене МТНFR при сахарном диабете 2-го типа ассоциирована с увеличением риска нефропатии на 65 % по сравнению с генотипом СС [17]. Ukins K. и соавторами было выявлено, что у гетерозигот СТ, по сравнению с гомозиготами СС, ниже клиренс креатинина и выше уровень микроальбуминурии и гомоцистеинемии при сахарном диабете 2-го типа, причем последние два показателя имеют положительную корреляционную связь между собой [18]. В нашем исследовании у мужчин с ХБП С1–С2 стадий и МС без НУО выявляется положительная корреляция между концентрацией креатинина в крови и уровнем ГЦ, что подтверждает взаимосвязь почечной функции с метаболизмом ГЦ. По данным польских ученых, наличие полиморфизма 677 ТТ МТНFR увеличивает риск развития нефропатии при НУО, а также

в 2 раза сокращает срок развития терминальной почечной недостаточности [19]. Исследователи из Египта доказали, что генотипы Т677 Т и С677 Т связаны с наличием микро- и макроальбуминурии, а аллель 1298 С — с появлением макроальбуминурии у больных НУО [16]. Кроме того, исследования Hasegawa G. и соавторов (2003) показали, что присутствие полиморфизма гена МТНFR Т677 Т увеличивает риск развития макроангиопатий у пациентов с НУО и терминальной стадией ХБП [20]. По данным венгерских исследователей Zsom M. и соавторов (2011) наличие генотипа С677 Т не оказывает существенного влияния на риск развития почечной недостаточности, как у пациентов с сахарным диабетом, так и без него [21].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при метаболических нарушениях ГЦ, обусловленная наличием одной точечной мутации, встречается в 23 % случаев, сочетанием двух — в 43 %, трех — в 17 %, четырех — в 17 %. Согласно данным мировой литературы, сочетание нескольких полиморфизмов увеличивает риск развития макроальбуминурии и конверсии микроальбуминурии в макроальбуминурию, а, следовательно, способствует прогрессированию почечной патологии [22, 23]. Ученые Rahimi M. и соавторами (2010) оценили вклад мутаций МТНFR в прогрессию диабетической нефропатии, изучая курдское население западного Ирана. Ими были получены данные о том, что носительство аллелей 677 Т и 1298 С ассоциировано с увеличением риска макроальбуминурии в 4,13 и 5,5 раза соответственно, тогда как наличие обоих маркеров — с его увеличением в 20,4 раза. Микроальбуминурия при наличии двух аллелей возникала в 4,32 раза чаще. Прогрессия нефропатии от микроальбуминурии до макроальбуминурии также наблюдалась более часто при наличии генотипов Т677 Т и С1298 С [22].

Исследователями Nemg R. и соавторами (2010) был проведен анализ влияния полиморфизма С677 Т на развитие диабетической нефропатии у арабского населения Ливана и Бахрейна. Ими было обнаружено, что генотип 677 ТТ чаще встречался у ливанских пациентов с нефропатией по сравнению с больными сахарным диабетом без нефропатии, но для популяции из Бахрейна такой зависимости выявлено не было [24]. El Hajj Chehadeh S. и соавторы (2016) из Объединенных Арабских Эмиратов обнаружили, что наличие аллели 677 Т ассоциировано не только с развитием диабетической нефропатии, но и с цереброваскулярными осложнениями [25].

Однако хорватские ученые Gojo Tomic N. и соавторы (2013) не выявили связи между полиморфизмом гена МТНFR С677 Т и развитием нефропатии

у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В то же время в данном исследовании было обнаружено, что уровень ГЦ выше у пациентов с макроальбинурией, чем у больных с нормоальбинурией, а повышенная концентрация ГЦ ассоциирована с генотипом T677 T только у мужчин [26]. Movva S. и соавторы (2011) обнаружили, что полиморфизм C677 T чаще встречается у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, чем в общей популяции, вне зависимости от наличия почечной недостаточности. При этом данных о влиянии этого генетического маркера на развитие диабетической нефропатии получено не было [27]. Исследование, проведенное в Турции, также не подтвердило связь полиморфизма C677 T с развитием диабетической нефропатии [28]. Maeda M. и соавторы (2008) не обнаружили влияния вариантов гена MTHFR на возникновение и прогрессию диабетической нефропатии, что было подтверждено и в других исследованиях [29].

Ряд исследований последних лет указывает на ассоциацию нарушенного обмена ГЦ не только с дисфункцией почек, но и с компонентами МС. Более того, ГЦ некоторыми учеными рассматривается в качестве дополнительного компонента МС [2], другими исследователями эта мысль не разделяется, но подтверждается взаимосвязь ГЦ с количественным составом МС [30, 31]. Нами был оценен уровень ГЦ в крови пациентов с ХБП С1–С2 стадий и МС в составе с НУО и без него. Однако при сравнении данных вышеуказанных групп больных мы не выявили существенных различий по значениям данной аминокислоты, что указывает на отсутствие взаимосвязи между степенью ГЦ и наличием патологии углеводного обмена при метаболических нарушениях, что также согласуется с рядом данных мировой литературы [32]. Неоднозначные результаты получены при изучении связей генетических дефектов в ферментативных системах, регулирующих метаболизм ГЦ с компонентами МС. Египетские ученые выявили взаимосвязь полиморфизма гена MTHFR A1298 C с риском развития сахарного диабета 2-го типа [33]. Также эти данные экспериментально были подтверждены при исследовании в азиатской популяции, но опровергнуты исследованиями населения Кавказа, Тайваня и Марокко [34–36]. Ученые Китая изучили полиморфизмы генов MTHFR 595 человек с сахарным диабетом и пришли к выводу, что с НУО ассоциирована именно T аллель [37]. Однако исследователи El Hajj Chehadeh S. и соавторы (2016) из Объединенных Арабских Эмиратов утверждают, что ни наличие C677 T, ни A1298 C не влияют на заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа, а аллель 677 T ассоциирована с ухудшением метаболического профиля,

в частности, с увеличением уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности у пациентов с НУО [25]. Согласно нашим данным, у пациентов с МС и ХБП С1–С2 стадий наблюдалось частое выявление полиморфизмов C677 T MTHFR, A66G MTRR, A2756G MTR. Исследования китайских ученых указывают на то, что именно аллель 677 T гена MTHFR ассоциирована с риском формирования МС, увеличением тощачковой глюкозы, большой окружностью талии, увеличением количества компонентов МС [38]. Кроме того, Zhi X. и соавторы (2016) выявили гендерные особенности у пациентов с компонентами МС. При избыточной массе тела и ожирении у мужчин были более высокие значения липопротеинов низкой плотности у носителей генотипа C677 T MTHFR по сравнению с носителями T677 T MTHFR, а у женщин с полиморфизмом T677 T MTHFR гипертриглицеридемия была более значимой в сравнении с полиморфизмом C677 C MTHFR [39]. Wang H. и соавторами (2014) установлено, что значимость последовательности A66G в гене MTRR в развитии МС определяется только сочетанием его с полиморфизмом T677 T гена MTHFR, а наличие гомозиготности по аллели G в гене MTRR ассоциировано с тощачковой гипергликемией и гипертриглицеридемией [38]. Однако другое исследование утверждает, что у женщин с избыточной массой тела и ожирением генотип G66G MTRR ассоциирован с более высоким уровнем липопротеинов высокой плотности, чем у носительниц A66G генотипа [39]. Российскими учеными установлено, что полиморфные варианты генов MTHFR и MTR у мужчин с ишемической болезнью сердца связаны лишь с уровнем гомоцистеинемии, но их ассоциации метаболическими показателями, такими как избыточная масса тела и уровни холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов получено не было. Кроме того, также не было выявлено зависимости между толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и исследуемыми вариантами генотипов генов MTHFR и MTR у этих больных [40]. Данные мировой литературы указывают на то, что около половины населения является гетерозиготными носителями аллели C677 T, а частота гомозигот зависит от популяции и этнической принадлежности и колеблется от 1 % (среди чернокожих Африканского континента и Америки) до 20–35 % (среди жителей Италии, Испании и Мексики). В Европе частота гомозиготной формы C677 T увеличивается с севера на юг. Русская популяция по частоте рассматриваемой мутации занимает промежуточное положение между азиатскими и большинством европейских популяций [41]. Российскими исследователями

установлено, что у каждого второго здорового донора крови Санкт-Петербурга выявляется как мутация С677 Т (42,5% гетерозиготная форма, 3,1% гомозиготная форма), так и мутация А1298 С в гене МТНFR (36,4% гетерозиготная форма, 17,2% гомозиготная форма). Более того, одновременное сочетание двух гетерозиготных мутаций С677 Т и А1298 С отмечается в 23,4% от общей популяции. Данное обстоятельство указывает на то, что рассмотрение данных полиморфизмов в качестве предикторов тромботических событий до настоящего момента остается дискутабельным [42].

Об интенсивности поиска маркеров, ассоциированных с метаболическими нарушениями, свидетельствует большое число научных исследований, которые зачастую имеют диаметрально противоположные результаты, что затрудняет формирование общей концепции о роли молекулярно-генетических детерминант в развитии МС. Настолько противоречивые данные требуют проведения дальнейших целенаправленных исследований с акцентом на строгую рандомизацию групп, в том числе по полу и этнической принадлежности больных с целью уточнения клинической значимости ГГЦ и ассоциированных с ней генетических дефектов в ферментативных системах в формировании метаболических составляющих и их осложнений.

Заключение

У мужчин с МС и ХБП С1–С2 стадий определена высокая частота выявления ГГЦ, которая в 90% случаев ассоциирована с наличием генетических дефектов в ферментативных системах, регулирующих обмен данной аминокислоты. Степень ГГЦ у этих пациентов не зависит от наличия нарушений углеводного обмена в составе МС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Financial support

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-5632.2015.7. / The study was supported by the Grant of the President of Russian Federation for the governmental support of young scientists МК-5632.2015.7.

Список литературы / References

1. Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А., Каюков И. Г., Бобкова И. Н., Швецов М. Ю. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к ле-

чению. *Клин. нефрол.* 2012;4:4–26. [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, Kayukov IG, Bobkova IN, Shvetsov MYu et al. National Guidelines. Chronic kidney disease: main principles of screening, diagnostics, prevention and management. *Klinicheskaya Nefrologiya — Clinical Nephrology.* 2012;4:4–26. In Russian].

2. Худякова Н. В. Сравнительная оценка влияния компонентов метаболического синдрома на сердечно-сосудистую систему у женщин в перименопаузе: дис. ... канд. мед. наук. СПб.: СПбГУ, 2014. С. 1–154 [Hudjakova NV. The effect of metabolic syndrome components on cardiovascular system in peri-menopausal females: Comparative analysis. PhD Thesis. SPb: SPbGU, 2014. P. 1–154. In Russian].

3. Singh AK, Kari JA. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22(2):198–203. doi:10.1097/MNH.0b013e32835dda78

4. Сушкевич Г. Н. Тромбогенерирующие системы при тромбофилиях различного генеза. Медицина неотложных состояний. 2015;6:147–167. [Sushkevich GN. Thrombogenic systems in thrombophilia. *Medicina Neotlozhnyh Sostojanij = Urgent Medicine.* 2015;6:147–167. In Russian].

5. Шишкин А. Н., Худякова Н. В., Никитина Е. А., Смирнов В. В. Метаболический синдром у женщин в перименопаузе. *Вестник Санкт-Петербургского Университета. Сер. 11.* 2013;3:39–56. [Shishkin AN, Hudjakova NV, Nikitina EA, Smirnov VV. Metabolic syndrome in peri-menopausal females. *Vestnik Sankt-Petersburgskogo Universiteta = Bulletin of State St Petersburg University. Ser. 11.* 2013;3:39–56. In Russian].

6. Худякова Н. В., Пчелин И. Ю., Шишкин А. Н., Иванов Н. В., Василькова О. Н. Гипергомоцистеинемия и кардиоренальный анемический синдром при сахарном диабете. *Нефрология.* 2015;19(6):20–27. [Hudjakova NV, Pchelin IJu, Shishkin AN, Ivanov NV, Vasilkova ON. Hyperhomocysteinemia and cardiorenal anemia syndrome in diabetes mellitus. *Nephrology.* 2015;19(6):20–27. In Russian].

7. Худякова Н. В., Пчелин И. Ю., Шишкин А. Н., Кулибаба Т. Г., Иванов Н. В., Василькова О. Н. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с гематологическими нарушениями и сердечно-сосудистыми осложнениями при диабетической нефропатии. *Научный аспект.* 2015;3:271–281. [Hudjakova NV, Pchelin IJu, Shishkin AN, Kulibaba TG, Ivanov NV, Vasilkova ON. Association between hyperhomocysteinemia, hematology abnormalities and cardiovascular complications in diabetic nephropathy. *Nauchnyj Aspekt.* 2015;3:271–281. In Russian].

8. Yang T, Chu CH, Hsu CH, Hsieh PC, Chung TC, Bai CH et al. Impact of metabolic syndrome on the incidence of chronic kidney disease: a Chinese cohort study. *Nephrology (Carlton).* 2012;17(6):532–538. doi:10.1111/j.1440-1797.2012.01607.x

9. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Неворотин А. И., Хохлов С. Е., Сиповский В. Г., Барабанова В. В. и др. Гипергомоцистеинемия усугубляет повреждения нефрона при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Нефрология.* 2005;9(4):67–74. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Nevorotin AI, Khokhlov SE, Sipovsky VG, Barabanova VV et al. Hyperhomocysteinemia enhances nephron damage in experimental model of chronic kidney disease. *Nephrology.* 2005;9(4):67–74. In Russian].

10. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Неворотин А. И., Хохлов С. Е., Сиповский В. Г., Барабанова В. В. и др. Гомоцистеин вызывает повреждения не только клубочкового, но и канальцевого отдела нефрона (экспериментальное исследование). *Нефрология.* 2005;9(3):81–87. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Nevorotin AI, Khokhlov SE, Sipovsky VG, Barabanova VV et al. Homocystein causes lesions of not only glomerular but also tubular part of the nephron (experimental study). *Nephrology.* 2005;9(3):81–87. In Russian].

11. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
12. Agrawal NK, Kant S. Targeting inflammation in diabetes: newer therapeutic options. *World J Diabetes*. 2014;5(5):697–710. doi:10.4239/wjd.v5.i5.697
13. Mao S, Xiang W, Huang S, Zhang A. Association between homocysteine status and the risk of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 2014;431:206–210. doi:10.1016/j.cca.2014.02.007
14. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Голубев Р. В., Трофименко И. И., Панина И. Ю., Жлоба А. А. и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология*. 2005;9(2):48–52. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Golubev RV, Trofimenko II, Panina IYu, Zhloba AA et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia depending on the stage of chronic kidney disease. *Nephrology*. 2005;9(2):48–52. In Russian].
15. Ruan L, Chen W, Srinivasan SR, Xu J, Toprak A, Berenson GS. Plasma homocysteine is adversely associated with glomerular filtration rate in asymptomatic black and white young adults: the Bogalusa heart study. *Eur J Epidemiol*. 2009;24(6):315–319. doi:10.1007/s10654-009-9340-0
16. El-Baz R, Settin A, Ismael A, Khaleel AA, Abbas T, Tolba W et al. MTHFR C677T, A1298C and ACE I/D polymorphisms as risk factors for diabetic nephropathy among type 2 diabetic patients. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2012;13(4):472–477.
17. Zintzaras E, Uhlir K, Koukoulis G, Papathanasiou AA, Stefanidis I. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *J Hum Genet*. 2007;52(11):881–890.
18. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Gen*. 2015;58(1):1–10.
19. Ksiazek P, Bednarek-Skublewska A, Buraczynska M. The C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit*. 2004;10(2):47–51.
20. Hasegawa G, Obayashi H, Kamiuci K, Nakai M, Kanatsuna T, Yamaguchi M et al. The association between end-stage diabetic nephropathy and methylenetetrahydrofolate reductase genotype with macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111(3):132–138.
21. Zsom M, Fulop T, Zsom L, Baráth A, Maróti Z, Endreffy E. Genetic polymorphisms and the risk of progressive renal failure in elderly Hungarian patients. *Hemodialysis International*. 2011;15(4):501–508.
22. Rahimi M, Hasanvand A, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Mozafari H, Rezaei M et al. Synergistic effects of the MTHFR C677T and A1298C polymorphisms on the increased risk of micro- and macro-albuminuria and progression of diabetic nephropathy among Iranians with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Biochemistry*. 2010;43(16–17):1333–1339.
23. Jafari Y, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Rezaei M. Interaction of eNOS polymorphism with MTHFR variants increase the risk of diabetic nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus patients. *Mol Cell Biochem*. 2011;353(1–2):23–34.
24. Nemr R, Salman R, Jawad L, Juma EA, Keleshian SH, Almawi WY. Differential contribution of MTHFR C677T variant to the risk of diabetic nephropathy in Lebanese and Bahraini Arabs. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(8):1091–1094.
25. El Hajj Chehadeh S, Jelinek H, Al Mahmeed W, Tay GK, Odama UO, Elghazali GE et al. Relationship between MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and complications of type 2 diabetes mellitus in an Emirati population. *Meta Gene*. 2016;9:70–75.
26. Gojo Tomic N, Marusic S, Bozиков V, Kusec R, Bacić-Vrca V, Tadić M. The relationship between methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and diabetic nephropathy in croatian type 2 diabetic patients. *Coll Antropol*. 2013;37(3):789–793.
27. Movva S, Alluri R, Venkatasubramanian S, Vedicherla B, Vattam KK, Ahuja YR et al. Association of methylene tetrahydrofolate reductase C677T genotype with type 2 diabetes mellitus patients with and without renal complications. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2011;15(4):257–261.
28. Eroglu Z, Erdogan M, Tetik A, Karadeniz M, Cetinalp S, Kosova B et al. The relationship of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients with and without nephropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(8):621–624.
29. Maeda M, Yamamoto I, Fukuda M, Motomura T, Nishida M, Nonen S et al. MTHFR gene polymorphism is susceptible to diabetic retinopathy but not to diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients. *J Diab Compl*. 2008;22(2):119–125.
30. Пчелин И. Ю., Гапешин Р. А., Худякова Н. В., Байрашева В. К. Гипергомоцистеинемия и диабетическая нефропатия: влияние генетических факторов, клинико-патогенетические взаимосвязи с воспалением и анемией. *Juvenis Scientia*. 2016;6:14–18. [Pchelin IYu, Gapeshin RA, Hudiakova NV, Bai rasheva VK. Hyperhomocysteinemia and diabetic nephropathy: the effect of genetic factors, clinical and pathogenic relations with inflammation and anemia. *Juvenis Scientia*. 2016;6:14–18. In Russian].
31. Zendjabil M, Abbou O, Chellouai Z. Association between metabolic syndrome and hyperhomocysteinemia in an Algerian population. *Ann Pharm Fr*. 2017;75(1):54–58. doi:10.1016/j.pharma.2016.05.001
32. Malinowska J, Kolodziejczyk J, Olas B. The disturbance of hemostasis induced by hyperhomocysteinemia; the role of antioxidants. *Acta Biochim Pol*. 2012;59(2):185–194.
33. AbdRaboh NR, Badr S, Ali S. Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms in Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2013;14(1):87–93.
34. Yan Y, Liang H, Yang S, Wang J, Xie L, Qin X et al. Methylenetetrahydrofolate reductase A1298C polymorphism and diabetes risk: evidence from a meta-analysis. *Renal Failure*. 2014;36(7):1013–7.
35. Chang Y, Fu W, Wu Y, Yeh CJ, Huang CN, Shiau MY. Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms in Taiwanese patients with type 2 diabetic mellitus. *Clinical Biochemistry*. 2011;44(17–18):1370–1374.
36. Benrahma H, Abidi O, Melouk L, Ajjemami M, Rouba H, Chadli A, et al. Association of the C677T polymorphism in the human methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene with the genetic predisposition for type 2 diabetes mellitus in a Moroccan population. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2012;16(5):383–387.
37. Wang H, Hu C, Xiao SH, Wan B. Association of Tagging SNPs in the MTHFR gene with risk of type 2 diabetes mellitus and serum homocysteine levels in a Chinese Population. *Dis Markers*. 2014;2014:725731:6. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/725731>

38. Yang B, Fan S, Zhi X, Wang D, Li Y, Wang Y et al. Associations of MTHFR C677T and MTRR A66G gene polymorphisms with metabolic syndrome: a case-control study in Northern China. *Int J Mol Sci.* 2014;15(12):21687–21702. doi:10.3390/ijms151221687

39. Zhi X, Yang B, Fan S, Wang Y, Wei J, Zheng Q et al. Gender-specific interactions of MTHFR C677T and MTRR A66G polymorphisms with overweight/obesity on serum lipid levels in a Chinese Han population lipids in health and disease. 2016;15(1):185. doi:10.1186/s12944-016-0354-9

40. Бергер У. В., Ларионова В. И., Черкашин Д. В. Структурные полиморфизмы С677 Т в гене 5,10 метилентетрагидрофолатредуктазы и А2756G в гене метионинсинтазы у мужчин, страдающих ишемической болезнью сердца. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2014;4(48):98–104. [Berger UV, Larionova VI, Cherkashin DV. Structural polymorphisms C677T of the gene 5,10-methyltetrahydrofolate reductase and gene A2756G of methionine synthetase in males with coronary artery disease. *Vestnik Rossijskoi Voenno-Medicinskoi Akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2014;4(48):98–104. In Russian].

41. Панкова Е. Е., Зинченко Л. В., Матулович С. А., Голубцов В. И. Полиморфизм гена С677 Т МТНФР как фактор риска врожденной патологии у потомства. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2009;111(6):144–147. [Pankova EE, Zinchenko LV, Matulevich SA, Golubtsov VI. Polymorphism of the gene C677T MTHFR as a risk factor for congenital diseases. *Kubanskiy Nauchnyy Medicinskiy Vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin* 2009;111(6):144–147. In Russian].

42. Колосков А. В., Филиппова О. И., Лыщев А. А., Батурина О. А., Васильева М. Ю., Гуляихина Д. Е. и др. Частота встречаемости полиморфизмов гена фактора V (A506G), гена протромбина (G20210A) и гена МТНФР (С677 Т И А1298 С) у здоровых доноров крови Санкт-Петербурга. *Гематология.* 2015;16:682–689. [Koloskov AV, Filippova OI, Lishev AA, Baturina OA, Vasilieva MY, Gulyaikhina DE et al. Frequency of polymorphism of the gene V (A506G), gene of prothrombin (G20210A) and gene MTHFR (C677T I A1298C) in healthy blood donors in St Petersburg. *Gematologia = Hematology.* 2015;16:682–689. In Russian].

Информация об авторах

Худякова Наталья Валерьевна — кандидат медицинских наук, специалист кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО СПбГУ;

Пчелин Иван Юрьевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО СПбГУ;

Шишкин Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО СПбГУ;

Смирнов Виктор Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии и ВПТ ГБОУ ВПО СПбГПМУ;

Иванов Никита Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова;

Макаренко Марина Васильевна — кандидат медицинских наук, врач-инфекционист терапевтического отделения поликлиники ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России;

Байрашева Валентина Кузьминична — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Старосельский Константин Георгиевич — заведующий отделением диализа СПб ГБУЗ «Городская больница № 26».

Author information

Natalia V. Hudiakova, MD, PhD, Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg State University;

Ivan Y. Pchelina, MD, PhD, Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg State University;

Alexandr N. Shishkin, MD, PhD, Professor, Head, Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg State University;

Victor V. Smirnov, MD, PhD, Department of Hospital Therapy with the Course of Endocrinology and Military-Field Therapy, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University;

Nikita V. Ivanov, MD, PhD, Endocrinology Department named after V. G. Baranov, North-West State Medical University named after I. I. Metchnikov;

Marina V. Makarenko, MD, PhD, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine;

Valentina K. Bayrasheva, MD, PhD, Researcher, Scientific Laboratory of Metabolic Syndrome, V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Konstantin G. Staroselsky, MD, Head, Dialysis Department, Municipal Hospital № 26.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 611.018.74:616.12-008.331.1:615

Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна

С. В. Недогода, В. О. Смирнова, И. Н. Барыкина,
А. С. Саласюк, В. Ю. Хрипаева,
Р. В. Палашкин, Е. А. Попова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия

Контактная информация:

Недогода Сергей Владимирович,
ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ
Минздрава России,
ул. Циолковского, д. 1, Волгоград,
Россия, 400001.
Тел.: +7(8442)97-42-51.
E-mail: nedogodasv@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
01.04.17 и принята к печати 20.04.17.

Резюме

Цель исследования — сравнение эффективности и безопасности монотерапии метформинном и комбинированной терапии метформинном и мелатонином в отношении коррекции параметров эндотелиальной функции и эластичности сосудов, артериальной гипертензии (АГ), преждевременного сосудистого старения и сомнологического статуса у пациентов с метаболическим синдромом (МС). **Материалы и методы.** Нами выполнено открытое проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование в 3 параллельных группах. 238 пациентов с МС (IDF, 2005), АГ 1–2-й степени (достигшие целевого уровня артериального давления (АД) на фоне текущей антигипертензивной терапии) и расстройствами сна (набравшие менее 19 баллов при заполнении Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна), были рандомизированы в 3 группы. На протяжении 12 недель всем пациентам проводилась коррекция образа жизни, включавшая изменения режима питания и физической активности, а также нормализацию ритма «сон–бодрствование». В дополнение к этому пациенты первой группы (n = 80) получали монотерапию метформинном, пациенты второй (n = 78) — комбинированную терапию метформинном и препаратом мелатонина пролонгированного действия. В контрольную группу (n = 80) вошли пациенты, придерживавшиеся рекомендаций по изменению образа жизни без какой-либо фармакотерапевтической коррекции. Группы были сопоставимы по исходным клинико-демографическим характеристикам. Исходно и через 12 недель терапии проводилась оценка показателей функции эндотелия по данным поток-зависимой вазодилатации, а также АД, сосудистой жесткости, антропометрических и метаболических параметров, адипоцитокинового статуса, сосудистого возраста, качества сна. **Результаты.** Результаты проведенного исследования подтвердили обоснованность добавления препарата мелатонина пролонгированного действия к стандартной терапии пациентов с МС и циркадианными нарушениями. Мелатонин не только нормализует ритм «сон–бодрствование», но и обладает эндотелийпротективным эффектом, благоприятным профилем кардиоваскулярных и метаболических эффектов, замедляет сосудистое старение. Серьезных нежелательных явлений, связанных с препаратами исследования, в процессе наблюдения не отмечено. **Заключение.** Добавление мелатонина к традиционной терапии МС лицам с нарушениями сна безопасно, эффективно в отношении коррекции диссомнии, избыточной массы тела, метаболических нарушений, а также имеет до-

полнительные преимущества относительно улучшения эндотелиальной функции, снижения сосудистой жесткости и нормализации суточного профиля АД.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, жесткость сосудов, десинхроноз, ожирение, мелатонин, метформин

Для цитирования: Недогода С. В., Смирнова В. О., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Хрипаева В. Ю., Палашкин Р. В., Попова Е. А. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):150–159. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159

Effects of melatonin on blood pressure, endothelial function and vascular stiffness in patients with metabolic syndrome and sleep disorders

S. V. Nedogoda, V. O. Smirnova, I. N. Barykina,
A. S. Salasyuk, V. Y. Khripaeva,
R. V. Palashkin, E. A. Popova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author:

Sergei V. Nedogoda
Volgograd State Medical University,
1 Tsiolkovsky street,
Volgograd, 400001 Russia.
Phone: +7(8442)97–42–51.
E-mail: nedogodasv@rambler.ru

Received 1 April 2017;
accepted 20 April 2017.

Abstract

Objective. To compare efficacy and safety of metformin monotherapy and metformin in combination with melatonin concerning the parameters of endothelial function and the vascular elasticity, arterial hypertension (HTN), vascular premature aging and sleep status in patients with metabolic syndrome (MS). **Design and methods.** We performed an open prospective, comparative, controlled, randomized trial in 3 parallel groups. Altogether 238 patients with MS (IDF, 2005), HTN 1–2 degrees (who reached target blood pressure (BP) with the current antihypertensive therapy) and sleep disorders (< 19 scores by the survey of subjective sleep characteristics) were randomized into 3 groups. All patients underwent a lifestyle modification, including changes in diet and physical activity, as well as the normalization of the “sleep-wakefulness” rhythm for 12 weeks. In addition, patients of the first group (n = 80) received monotherapy with metformin, patients of the second group (n = 78) received combined therapy with metformin and prolonged-release melatonin. The control group (n = 80) included patients who adhere to the lifestyle modification recommendations without any pharmacological intervention. The groups were comparable for baseline clinical and demographic characteristics. At baseline and after 12 weeks of therapy the endothelial function was evaluated by flow-dependent vasodilation. Also BP, vascular stiffness, anthropometric and metabolic parameters, adipocytokine status, vascular age, and sleep quality were assessed. **Results.** The results of the study confirmed the efficiency of the long-acting melatonin in combination with the standard therapy in patients with MS and circadian disorders. Melatonin normalizes the “sleep-wakefulness” rhythm. Moreover, it provides protective effect regarding endothelial function, has favorable profile of cardiovascular and metabolic effects, and slows vascular aging. No serious drug-related adverse events were registered during the follow-up. **Conclusions.** Melatonin supplementation to the traditional MS therapy in patients with sleep disorders is safe and effective regarding disomnia, overweight, metabolic disorders, and also has additional benefits in terms of improvement of endothelial function, vascular stiffness, and daily BP profile.

Key words: metabolic syndrome, hypertension, endothelial dysfunction, vascular stiffness, desynchronosis, obesity, melatonin, metformin

For citation: Nedogoda SV, Smirnova VO, Barykina IN, Salasyuk AS, Khripaeva VY, Palashkin RV, Popova EA. Effects of melatonin on blood pressure, endothelial function and vascular stiffness in patients with metabolic syndrome and sleep disorders. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(2):150–159. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159

Введение

Такие патологические состояния, как артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, сахарный диабет, ишемия и другие нарушения кровообращения, а также никотин-индуцированная васкулопатия, связаны с сосудистой эндотелиальной дисфункцией, характеризующейся измененной секреторной активностью эндотелиальных клеток. При сочетании нескольких из перечисленных факторов степень повреждения эндотелия геометрически возрастает. Одними из наиболее часто встречающихся коморбидных состояний, оказывающих непосредственное повреждающее действие на эндотелий, является АГ, признанная экспертами ВОЗ крупнейшей пандемией в истории человечества, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, в сочетании с метаболическим синдромом (МС) [1].

Как известно, в норме деятельность сердечно-сосудистой системы подчинена строгому суточному периодизму, основным контролером и маркером которого в организме является мелатонин. Однако при АГ, особенно в сочетании с МС, происходит нарушение циркадных амплитудно-частотных показателей вплоть до полной их инверсии со сдвигом акрофазы циркадного ритма или же рассогласование отдельных ритмов между собой [2]. В частности, известно, что ночная гиперактивация симпатической нервной системы при МС приводит к нарушению суточного профиля артериального давления (АД) с недостаточным снижением его в ночные часы и, как следствие, к развитию ночной гипертензии [3, 4].

Поражения эндотелия при сочетании АГ и МС также выражены гораздо сильнее, чем при изолированной патологии, в связи с чем до сих пор остается актуальной проблема поиска фармакотерапевтических подходов и вмешательств, которые были бы эффективны в отношении восстановления эндотелиальной функции, в частности, способствовали бы увеличению выработки NO эндотелием, снижали бы образование свободных радикалов и предотвращали прогрессирование неинфекционного воспаления.

Внимание исследователей в этом отношении уже давно привлечено эпифизарный гормон мелатонин, обладающий рядом эндотелий-протективных качеств: он увеличивает биодоступность NO, активирует антиоксидантные защитные ферменты, является акцептором свободных радикалов, нормализует липидный обмен и профиль АД. В экспериментальной модели мелатонин улучшал сосудистую функцию, уменьшая инфильтрацию интимы и восстанавливая синтез NO в условиях гипертензии. Помимо этого, мелатонин на животных моделях сахарного диабета 2-го типа продемонстрировал благоприятное влияние на биосинтез и метаболизм NO и предотвращал как снижение продукции NO, так и повышение синтеза молекул адгезии в условиях никотин-индуцированной васкулопатии. Защита от эндотелиального повреждения, вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов и лейкоцитарной инфильтрации обуславливает благоприятное действие мелатонина в отношении ишемического повреждения стенки сосудов [5]. Не остается сомнений в том, что мелатонин обладает эндотелий-протективным потенциалом

при рассматриваемых патологических состояниях, тем не менее все еще не установлено, способен ли мелатонин корректировать уже сформировавшуюся эндотелиальную дисфункцию при данных заболеваниях.

Нарушения работы эндотелиоцитов, принимающих участие в вазорелаксации, в частности через механизм образования NO, играют важную роль в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ, сахарный диабет 2-го типа и атеросклероз. Таким образом, кардиопротективные вмешательства более эффективны, если они одновременно улучшают функцию эндотелия.

АГ является основным фактором риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений и непосредственно ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией, увеличением окислительной нагрузки и активацией воспалительных процессов в сосудистой стенке. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации при гипертензии характеризуется дисбалансом между вазодилатирующими факторами, продуцируемыми эндотелием, и вазоконстрикторами. Свободно-радикальное окисление может играть важную роль в развитии и поддержании механизмов развития и прогрессирования АГ, в отношении избыточного образования активных форм кислорода, снижения биодоступности NO и антиоксидантной способности в сосудистой стенке. Введение такого антиоксиданта, как мелатонин, благодаря его антиоксидантным и противовоспалительным эффектам, способно уменьшить эндотелиальную дисфункцию [6].

Механизмы влияния мелатонина на АД включают стимуляцию эндотелийзависимой вазорелаксации, прямой гипоталамический эффект, снижение уровня катехоламинов и его антиоксидантные свойства. Мелатонин-индуцированная рецептор-опосредованная вазоконстрикция может быть уравновешена увеличением высвобождения NO из эндотелиоцитов, что дополнительно усиливается антиоксидантными свойствами мелатонина. Мелатонин, по-видимому, увеличивает уровень NO посредством стимуляции его образования и/или предотвращения связи со свободными радикалами. Тем не менее механизмы этих антигипертензивных эффектов мелатонина фактически не до конца поняты [7].

В настоящее время имеется довольно обширная доказательная база [8–9] благотворного влияния экзогенного мелатонина на сердечно-сосудистую систему. Мелатонин, а также его предшественники и метаболиты оказывают атеропротективное влияние, действуя на различных этапах атерогенеза: мелатонин ингибирует образование эндотелиальных молекул адгезии, уменьшает жировую инфильтрацию эндотелия, нейтрализует свободные радикалы, уменьшает перекисное окисление липидов, модулирует клиренс холестерина и предотвращает утечку электронов из дыхательной цепи митохондрий [8–11]. Кроме того, доказаны антиоксидантный и гиполлипидемический эффекты синтетических аналогов мелатонина [12].

Современные подходы к терапии при коморбидной патологии, в частности, при сочетании АГ, МС и нарушений сна, зачастую характеризуются недостаточным

вниманием к важным аспектам ее патогенеза. Перед назначением терапии таким пациентам необходим анализ патогенетических механизмов развития и прогрессирования заболевания. Применение препаратов мелатонина при наличии показаний в таких случаях может не только корригировать нарушения сна, но и оказать положительное влияние на функцию эндотелия, усилить антигипертензивный эффект основной терапии, в особенности при отсутствии адекватного снижения АД в ночные часы, оказать положительные метаболические эффекты. Назначение мелатонина пролонгированного высвобождения наиболее целесообразно при лечении пациентов с АГ, МС и нарушениями сна, так как в данном случае высвобождение мелатонина происходит в течение всей ночи.

Для изучения эффективности мелатонина в отношении коррекции эндотелиальной дисфункции и нормализации параметров сосудистой жесткости у лиц с МС, АГ и нарушениями сна нами было проведено открытое проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах, в котором оценивался эффект добавления препарата мелатонина пролонгированного действия к стандартной терапии метформином.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 238 человек (131 женщина и 107 мужчин; средний возраст $49,0 \pm 5,9$ года), у которых на этапе скрининга в соответствии с критериями IDF 2005 года [13] было выявлено наличие МС, АГ 1–2-й степени (с достижением целевого уровня АД на текущей антигипертензивной терапии), отмечались расстройства цикла «сон–бодрствование» в анамнезе и были зарегистрированы нарушения сомнологического статуса по данным анкетирования (суммарный балл менее 19 по итогам заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна) (Вейн А. М., Левин Я. И., 1998 [14]). Ограничением данного исследования являлся тот факт, что в связи с отсутствием технической возможности не производился скрининг

синдрома обструктивного апноэ сна при помощи пульсоксиметрии. Однако пациенты заполняли Берлинский опросник [15] и шкалу Эпворта [16] на этапе скрининга и при наличии признаков синдрома обструктивного апноэ сна исключались из наблюдения.

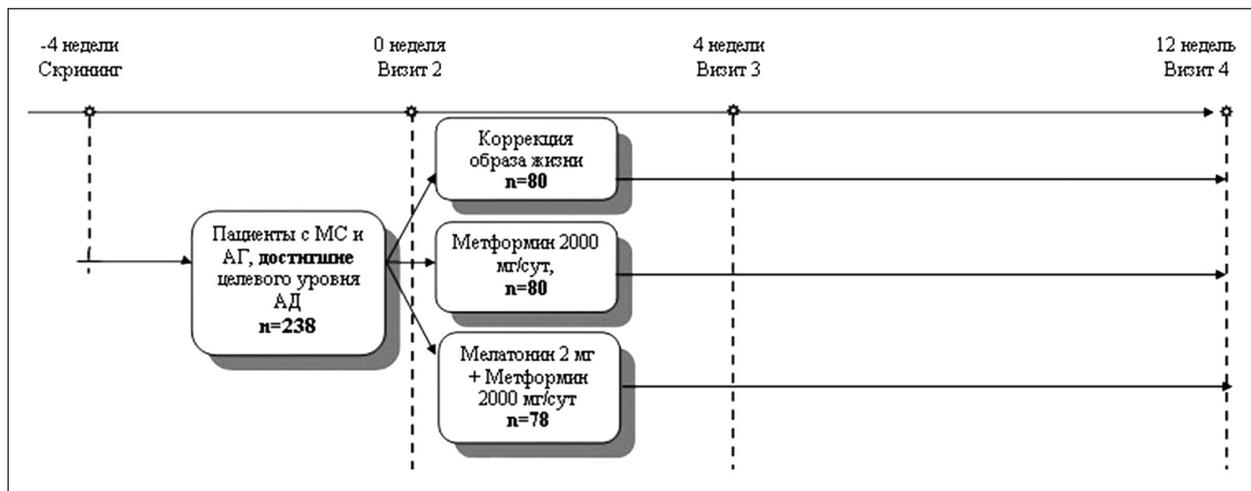
Методом конвертов пациенты были рандомизированы в 3 параллельные группы, схематично представленные на рисунке 1.

Все участники исследования получили инструкции относительно физической активности, гигиены сна и коррекции образа жизни. Всем включенным в исследование пациентам назначалась гипокалорийная диета с ограничением употребления легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров.

Пациентам 1-й группы (80 человек, средний возраст $49,0 \pm 6,7$ года) на визите рандомизации был назначен метформин 1000 мг/сут, с последующей титрацией дозы до 2000 мг/сут в течение 1-й недели приема препарата. Больные из 2-й группы (78 человек, средний возраст $48,4 \pm 5,4$ года) в дополнение к терапии метформином по аналогичной схеме получали пролонгированный мелатонин в дозе 2 мг за 2 часа до сна. Все пациенты были проинструктированы о необходимости избегать пребывания в ярко освещенном помещении после приема препарата. Пациенты, у которых коррекцию МС проводили путем изменения образа жизни (80 человек, средний возраст $50,3 \pm 6,3$ года), составили контрольную группу.

До лечения и спустя 12 недель терапии у всех участников исследования определялись антропометрические и метаболические параметры, оценивалась динамика адипоцитокинов, проводилось исследование качества сна. Оценка эндотелиальной функции проводилась посредством исследования скорости поток-зависимой вазодилатации на плечевой артерии [17]. Эластичность сосудов оценивали посредством измерения скорости распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте с помощью компьютеризированного устройства SphygmoCor, измерения уровня центрального АД и аугментационного индекса (AIx) в аорте методом аппланационной тонометрии. Суточное мониторирование

Рисунок 1. Дизайн исследования



Примечание: МС — метаболический синдром; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление.

АД (СМАД) проводили с помощью BR-102 plus фирмы Schiller AG (Швейцария). Время отхода ко сну и время пробуждения при выполнении СМАД регистрировались пациентами самостоятельно, с помощью дневников. Кроме того, для выявления циркадианных нарушений, связанных с диссомнией, выполняли подсчет циркадного индекса после проведения суточного мониторинга электрокардиограмм пациентов с помощью комплекса «Миокард-Холтер». Вычисление сосудистого возраста проводилось по модифицированной таблице SCORE для стран высокого сердечно-сосудистого риска.

Для выявления нарушений сна и количественной оценки степени выраженности инсомнии использовали стандартную анкету качества сна [14]. Оценивались также психологический статус больных с помощью шкалы HADS [18] и пищевое поведение (анализ пищевых дневников).

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного пакета Statistica SPSS 12.0 для Windows. Для оценки значимости межгрупповых различий использовался метод Пирсона. При проверке гипотез за критический уровень значимости p принят уровень 0,05. Для оценки степени взаимосвязи количественных признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Исследуемые группы оказались сопоставимы после процедуры рандомизации по клинико-демографическим характеристикам, все пациенты имели нарушения сна по данным анкетирования (табл. 1).

Анализ изменения гемодинамических параметров на фоне 12 недель комбинированной терапии мелатонином и метформинном выявил значимое снижение уровней

Таблица 1

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП

| Показатель | Метформин (n = 80) | Мелатонин + метформин (n = 78) | Группа контроля (n = 80) |
|--|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Возраст, годы | 49,0 ± 6,7 | 48,4 ± 5,4 | 50,3 ± 6,3 |
| Масса тела, кг | 101,3 ± 12,3 | 99,6 ± 16,8 | 99,7 ± 15,4 |
| ИМТ, кг/м ² | 32,7 ± 3,5 | 35,1 ± 5,0 | 33,5 ± 3,9 |
| ОТ, см | 111,5 ± 29,7 | 107,3 ± 22,0 | 110,2 ± 19,0 |
| Доля жировой массы | 32,7 ± 6,5 | 34,5 ± 5,6 | 31,6 ± 5,9 |
| Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна, баллы | 16,4 ± 2,0 | 16,3 ± 2,2 | 16,2 ± 2,4 |

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии.

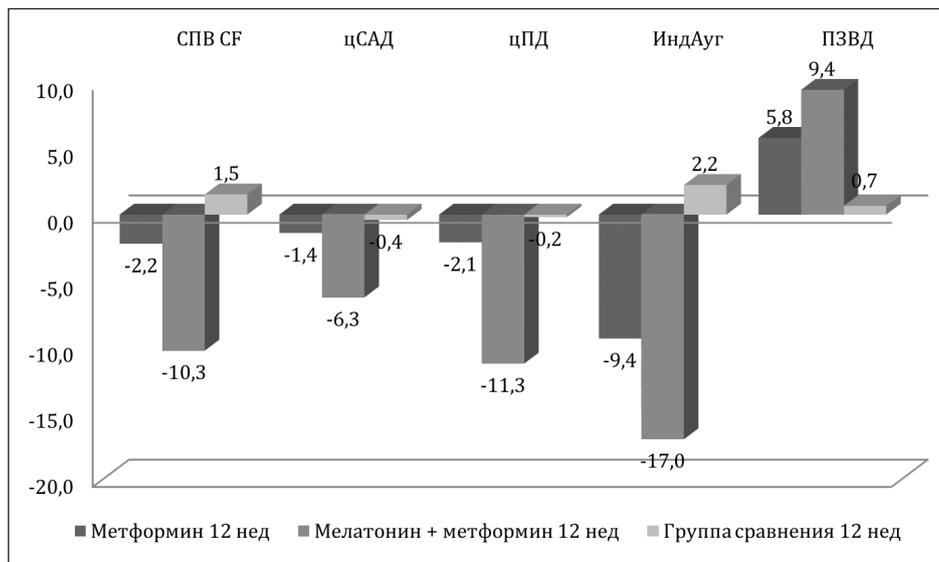
Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЭЛАСТИЧНОСТИ СОСУДОВ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ

| Показатель | Метформин (n = 80) | | Мелатонин + метформин (n = 78) | | Группа контроля (n = 80) | |
|-----------------------------|-----------------------|--------------|-----------------------------------|--------------|-----------------------------|-------------|
| | Исходно | 12 недель | Исходно | 12 недель | Исходно | 12 недель |
| САД, мм рт. ст. | 134,3 ± 4,1 | 132,1 ± 4,8 | 136,8 ± 7,8 | 131,9 ± 8,2# | 132,8 ± 6,6 | 132,7 ± 3,8 |
| ДАД, мм рт. ст. | 85,8 ± 4,8 | 84,2 ± 10,0 | 85,6 ± 6,7 | 82,7 ± 5,2# | 85,5 ± 3,2 | 88,5 ± 8,9 |
| ЧСС, мин | 70,9 ± 7,2 | 70,8 ± 5,1 | 72,8 ± 8,8 | 70,6 ± 5,3 | 77,1 ± 11,3 | 74,0 ± 8,7 |
| ТИМ, мм | 0,80 ± 0,18 | 0,79 ± 0,18 | 0,81 ± 0,15 | 0,80 ± 0,14 | 0,88 ± 0,22 | 0,89 ± 0,22 |
| ПЗВД, % | 6,2 ± 2,1 | 6,8 ± 1,6* | 6,0 ± 1,7 | 6,6 ± 1,2*# | 5,6 ± 1,7 | 5,7 ± 1,6 |
| СПВ, м/с | 9,3 ± 2,8 | 9,1 ± 2,8 | 9,1 ± 2,2 | 8,2 ± 1,9*# | 10,3 ± 3,0 | 10,5 ± 3,0 |
| Центральное САД, мм рт. ст. | 133,0 ± 12,0 | 131,2 ± 10,2 | 131,8 ± 8,8 | 123,6 ± 7,3# | 134,3 ± 10,9 | 133,8 ± 9,0 |
| Центральное ПД, мм рт. ст. | 47,4 ± 8,7 | 46,4 ± 8,7* | 43,2 ± 6,4 | 38,3 ± 5,9*# | 43,0 ± 8,2 | 41,3 ± 6,0 |
| Индекс аугментации | 18,7 ± 9,1 | 16,9 ± 8,1* | 20,6 ± 9,8 | 17,1 ± 5,1*# | 20,1 ± 11,0 | 20,5 ± 10,3 |
| Сосудистый возраст, годы | 54,9 ± 10,3 | 51,6 ± 8,6 | 51,7 ± 5,1 | 47,7 ± 6,3*# | 54,8 ± 10,8 | 52,2 ± 9,6 |

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ТИМ — толщина интима-медиа; ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация; СПВ — скорость пульсовой волны; ПД — пульсовое давление; * — $p < 0,05$, в сравнении с исходными значениями; # — $p < 0,05$, различие между группами.

Рисунок 2. Динамика показателей сосудистой жесткости и функции эндотелия через 12 недель терапии в исследуемых группах



Примечание: СПВ — скорость пульсовой волны; САД — систолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление; ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация.

офисного систолического АД (САД) на 3,5% и диастолического АД (ДАД) на 3,4% ($p < 0,05$), динамика данных параметров в других исследуемых группах была статистически незначимой (табл. 2).

Значимым явилось изменение к окончанию исследования такого параметра, как скорость поток-зависимой вазодилатации на плечевой артерии, отражающего степень эндотелиальной дисфункции. В группе терапии с добавлением мелатонина к моменту завершения исследования она возросла на 9,4% ($p < 0,05$), что превосходило увеличение данного параметра в группе монотерапии метформином, составившее 5,8% ($p < 0,05$). Изолированное повышение уровня поток-зависимой вазодилатации на 3,6% за счет добавления мелатонина доказывает прямое воздействие препарата на данный показатель (рис. 2).

При исследовании динамики жесткости сосудов при различных вариантах лечения обнаружено существенное снижение каротидно-фemorальной (КФ) скорости пульсовой волны на 10,3% ($p < 0,05$) в группе комбинированной терапии мелатонином с метформином. В группе сравнения значимых изменений выявлено не было. Показатели эластичности сосудов амортизирующего типа также улучшились, что выразилось снижением индекса аугментации на 17% ($p < 0,05$) в группе мелатонина с метформином против 9,4% в группе монотерапии метформином ($p < 0,05$).

При сравнении данных, приведенных в таблицах 1 и 2, исходно во всех трех исследуемых группах пациентов сосудистый возраст превосходил календарный. Через 12 недель терапии у пациентов отмечалось снижение данного показателя, причем в группе комбинированной терапии оно оказалось максимальным, составив 7,7% ($p < 0,05$), в группе же монотерапии метформином этот параметр уменьшился на 6% ($p < 0,05$). Снижение сосу-

дистого возраста в контрольной группе было статистически незначимым и составило 4,7%.

В таблице 3 представлена динамика изменений САД и ДАД по данным СМАД на различных вариантах лечения.

Наблюдалось отчетливое положительное влияние комбинированной терапии мелатонином и метформином на среднедневные и средненочные значения САД и ДАД при сопоставлении с ранее достигнутым уровнем на фоне получаемой антигипертензивной терапии. Индексы времени САД и ДАД, показатели «нагрузки давлением», которые более точно, нежели средние значения АД, характеризуют влияние повышенного АД на органы-мишени, также снизились в группе комбинированной терапии ($p < 0,05$).

Меньшее, но также отчетливое положительное влияние на среднесуточные значения САД и ДАД при сопоставлении с ранее достигнутым уровнем отмечалось и в группе терапии метформином.

На фоне 12-недельной комплексной терапии МС с добавлением мелатонина отмечен статистически значимый прирост числа лиц с суточным профилем *dipper* с 15,8 до 57,9% в общей структуре группы ($p < 0,05$). Доля пациентов с профилем *non-dipper*, напротив, снизилась с 57,9 до 31,5%, как и число лиц с суточным профилем АД *night-peaker* — с 23,7 до 5,3% ($p < 0,05$). В группе монотерапии метформином и группе контроля статистически значимых изменений в структуре ночного снижения АД не произошло.

Значимые изменения обнаружены при анализе динамики циркадного индекса в исследуемых группах пациентов. В группе, получавшей комбинированную терапию мелатонином и метформином, отмечено повышение значения циркадного индекса с $1,22 \pm 0,13$ до $1,27 \pm 0,10$ ($p < 0,05$), что свидетельствует в пользу положительного влияния дан-

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ**

| Показатель | Метформин (n = 80) | | Мелатонин + метформин (n = 78) | | Группа контроля (n = 80) | |
|---------------------------------|-----------------------|--------------|-----------------------------------|---------------|-----------------------------|-------------|
| | Исходно | 12 недель | Исходно | 12 недель | Исходно | 12 недель |
| Степень ночного снижения САД, % | 8,5 ± 6,0 | 9,7 ± 5,1 | 4,3 ± 6,3 | 9,8 ± 6,5*# | 8,0 ± 4,0 | 7,6 ± 3,9 |
| Степень ночного снижения ДАД, % | 8,6 ± 6,5 | 10,8 ± 7,1 | 7,5 ± 5,8 | 12,3 ± 6,2*# | 9,1 ± 6,2 | 9,5 ± 6,5 |
| САДд, мм рт. ст. | 146,1 ± 7,3 | 141,7 ± 5,2* | 138,1 ± 9,4 | 129,7 ± 7,6*# | 133,6 ± 8,6 | 131,7 ± 6,1 |
| ДАДд, мм рт. ст. | 90,4 ± 6,8 | 89,5 ± 5,7 | 83,6 ± 9,4 | 80,2 ± 8,1 | 79,3 ± 5,9 | 78,1 ± 6,1 |
| ЧССд, мм рт. ст. | 72,6 ± 5,8 | 71,0 ± 4,4 | 71,9 ± 10,0 | 70,4 ± 7,6 | 75,1 ± 8,2 | 75,7 ± 7,3 |
| САДн, мм рт. ст. | 130,6 ± 13,7 | 127,9 ± 11,1 | 131,0 ± 10,1 | 121,1 ± 7,8*# | 125,3 ± 10,4 | 123,0 ± 9,1 |
| ДАДн, мм рт. ст. | 80,0 ± 10,8 | 79,4 ± 8,4 | 76,9 ± 8,3 | 72,3 ± 7,8*# | 69,1 ± 5,9 | 70,7 ± 5,9 |
| ЧССн, мм рт. ст. | 68,8 ± 6,6 | 67,4 ± 5,7 | 62,0 ± 10,2 | 62,1 ± 6,0 | 73,1 ± 6,7 | 72,4 ± 7,4 |
| САД сут. индекс | 59,8 ± 20,3 | 51,8 ± 14,1* | 47,0 ± 25,1 | 32,7 ± 24,1*# | 36,7 ± 28,8 | 35,6 ± 27,0 |
| ДАД сут. индекс | 55,8 ± 23,8 | 48,2 ± 17,6* | 33,7 ± 24,7 | 21,7 ± 20,0*# | 18,9 ± 12,7 | 20,6 ± 11,2 |

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; САДд — среднеедневное значение систолического артериального давления; ДАДд — среднеедневное значение диастолического артериального давления; ЧССд — среднеедневное значение частоты сердечных сокращений; САДн — средненочное значение систолического артериального давления; ДАДн — средненочное значение диастолического артериального давления; ЧССн — средненочное значение частоты сердечных сокращений; САД сут. индекс — индекс времени систолического артериального давления; ДАД сут. индекс — индекс времени диастолического артериального давления; * — $p < 0,05$, в сравнении с исходными значениями; # — $p < 0,05$, различие между группами.

**ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЛЕЧЕНИЯ**

| Показатель | Метформин (n = 80) | | Мелатонин + метформин (n = 78) | | Группа контроля (n = 80) | |
|-----------------------|-----------------------|--------------|-----------------------------------|---------------|-----------------------------|-------------|
| | Исходно | 12 недель | Исходно | 12 недель | Исходно | 12 недель |
| ЛПНП, ммоль/л | 3,1 ± 1,4 | 3,1 ± 0,6 | 3,4 ± 1,1 | 3,1 ± 0,8* | 2,5 ± 1,1 | 2,4 ± 0,7 |
| ЛПВП, ммоль/л | 0,9 ± 0,2 | 0,9 ± 0,1* | 1,2 ± 0,4 | 1,4 ± 0,3*# | 0,9 ± 0,3 | 0,9 ± 0,2 |
| ТГ, ммоль/л | 2,2 ± 1,7 | 1,9 ± 0,6* | 1,7 ± 0,7 | 1,4 ± 0,4*# | 1,5 ± 0,5 | 1,4 ± 0,4* |
| ОХ, ммоль/л | 4,9 ± 1,8 | 4,8 ± 0,6 | 5,4 ± 1,3 | 5,1 ± 0,9 | 4,2 ± 0,8 | 4,1 ± 0,5 |
| ГПН, ммоль/л | 5,4 ± 3,3 | 5,2 ± 0,7 | 5,9 ± 0,8 | 5,5 ± 0,8 | 4,5 ± 1,1 | 4,6 ± 0,7 |
| Индекс НОМА | 9,8 ± 2,1 | 8,3 ± 1,9* | 10,0 ± 2,3 | 8,2 ± 1,9*# | 9,7 ± 2,3 | 9,4 ± 2,0 |
| Лептин, нг/мл | 44,5 ± 19,9 | 38,1 ± 12,3* | 51,3 ± 18,9 | 42,7 ± 15,8*# | 43,6 ± 21,3 | 41,4 ± 20,1 |
| Адипонектин, мкг/мл | 6,9 ± 2,8 | 7,7 ± 2,7 | 8,0 ± 4,3 | 8,9 ± 3,9*# | 7,6 ± 3,3 | 8,3 ± 3,6 |
| Гомоцистеин, мкмоль/л | 10,9 ± 3,5 | 10,2 ± 2,8 | 12,2 ± 3,3 | 10,7 ± 3,9 | 9,3 ± 3,9 | 9,1 ± 3,4 |
| вчСРБ, мг/л | 1,9 ± 0,8 | 1,8 ± 0,8* | 2,0 ± 0,10 | 1,6 ± 0,10*# | 2,0 ± 0,10 | 2,0 ± 0,10 |

Примечание: ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; ОХ — общий холестерин; ГПН — глюкоза плазмы натощак; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; * — $p < 0,05$, в сравнении с исходными значениями; # — $p < 0,05$, различие между группами.

ного режима терапии на циркадные ритмы пациентов с МС и нарушениями сна. Статистически значимых изменений этого показателя в других группах не отмечалось.

При анализе динамики антропометрических показателей через 12 недель было выявлено более эффективное снижение массы тела пациентов, получавших комбинированную терапию: в этой группе масса тела

уменьшилась в среднем на 6,2 против 5,5% на фоне приема метформина в качестве монотерапии ($p < 0,05$). При анализе данных импедансометрии выявлено уменьшение процентного соотношения висцеральной жировой ткани на 5,8% в группе 2 ($p < 0,05$), в остальных исследуемых группах уменьшение этого показателя было незначимым.

Комбинированная терапия препаратом мелатонина с метформином также оказала положительное влияние на показатели липидного профиля пациентов, уровень адипоцитокинов (табл. 4).

Отдельно стоит отметить влияние терапии на выраженность неинфекционного воспаления. Снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка на фоне добавления мелатонина к терапии было еще более выраженным: 20 против 5,3% на монотерапии ($p < 0,05$).

На этапе скрининга у всех включенных в исследование пациентов, помимо анамнестических данных, свидетельствующих о наличии десинхроноза, были выявлены нарушения сна по результатам оценки субъективных характеристик сна. Через 12 недель терапии у группы пациентов, получавших мелатонин в дополнение к стандартному лечению МС, улучшились субъективные характеристики сна: сократилась длительность засыпания, уменьшилось количество ночных пробуждений, что привело к статистически значимому увеличению суммарной балльной оценки на 29% ($p < 0,05$), причем этот показатель достиг нижней границы уровня здоровых людей и составил в среднем $21,1 \pm 2,6$ балла. В группе, получавшей комбинированную терапию мелатонином и метформином, отмечено повышение значения циркадного индекса с $1,22 \pm 0,13$ до $1,27 \pm 0,10$ ($p < 0,05$), что свидетельствует в пользу положительного влияния данного режима терапии на циркадные ритмы пациентов с МС и нарушениями сна. В остальных группах статистически значимого увеличения данных параметров не зарегистрировано.

Анализ пищевых дневников выявил не только превышение калорийности суточного рациона, но и нарушения режима питания, связанные с нарушениями ритма «сна-бодрствования». Пациенты, получавшие комбинированную терапию, отметили положительное влияние мелатонина на пищевое поведение. По их мнению, прием препарата способствовал тщательному следованию диетическим рекомендациям. Так, по результатам опроса, проведенного на завершающем визите, у 35,9% ($n = 28$) пациентов, получавших дополнительно к стандартной терапии МС мелатонин, удалось купировать так называемый «синдром ночной еды».

Динамика параметров эмоционального состояния пациентов показала статистически значимое уменьшение клинически выраженной тревоги на 5% и депрессии на 8% по соответствующим шкалам опросника HADS в группе комбинированной терапии ($p < 0,05$). В группе монотерапии было отмечено небольшое, однако статистически значимое, уменьшение клинически выраженной тревожности и депрессии по соответствующим шкалам ($p < 0,05$). В контрольной группе, несмотря на небольшое уменьшение в структуре психоэмоциональных расстройств доли субклинических тревоги и депрессии, клинически значимая тревожность не уменьшилась, а депрессия даже возросла на 5%.

Общая частота нежелательных явлений в нашем исследовании была сравнимой в группах комбинированной терапии и монотерапии метформином. Из клинически значимых нежелательных явлений при приеме мелатони-

на пролонгированного высвобождения отмечено 2 случая кратковременной головной боли, при приеме метформина — преходящие диспептические явления со стороны желудочно-кишечного тракта (3 случая). Не было отмечено ухудшения побочных эффектов метформина при добавлении к терапии мелатонина. Частота нежелательных явлений не увеличивалась с продолжительностью терапии, и их нельзя было отнести к категории «серьезные». Усугубления побочных эффектов метформина при добавлении к терапии мелатонина не зафиксировано.

Обсуждение

Внимание ученых уже давно привлек тот факт, что для МС в сочетании с АГ характерна высокая частота распространения среди людей с нарушениями сна [9–19]. В связи с чем в настоящее время многими исследователями [12, 20–22] данная патология рассматривается как состояние, при котором показано применение препаратов мелатонина, а высокая распространенность среди таких пациентов нарушений эндотелиальной функции и актуальность их коррекции с точки зрения патогенеза заболевания обуславливают важность понимания влияния мелатонина на данный показатель.

Благодаря антиоксидантному и противовоспалительному действию мелатонина, его способности повышать синтез NO эндотелием, положительному влиянию на скорость пульсовой волны и тонус симпатического отдела нервной системы, добавление мелатонина к стандартной терапии АГ при МС способно приводить к улучшению функции эндотелия, показателей сосудистой жесткости и контроля АД в целом [23], что подтверждают результаты выполненного нами исследования, по итогам которого было зарегистрировано более выраженное изменение поток-зависимой вазодилатации в группе пациентов, дополнительно принимавших мелатонин, что подтверждает результаты ранее опубликованных исследований [24]. Коррекция неблагоприятных факторов образа жизни и патогенетическая терапия обменных нарушений способствовали улучшению показателей эндотелиальной функции в большей степени в группе комбинированной терапии мелатонином и метформином, кроме того, терапия данной комбинацией препаратов способствовала улучшению эластичности сосудов, что проявилось значимым снижением скорости пульсовой волны и индекса аугментации в выполненном нами исследовании.

Помимо этого, на фоне добавления к традиционной терапии МС препарата мелатонина пролонгированного высвобождения отмечалась нормализация суточного профиля АД: отмечен статистически значимый прирост числа лиц с суточным профилем АД *dipper* и снижение количества пациентов с вариантами суточного профиля *non-dipper* и *night-peaker*.

При оценке динамики суточного профиля АД на фоне проведенного лечения обратили на себя внимание изменения, произошедшие с таким показателем, как степень ночного снижения АД, являющимся важным предиктором кардиоваскулярного риска. Исходно у пациентов обеих исследуемых групп выявлены патологические изменения циркадианными ритма в виде неадекватного

снижения САД и ДАД в ночные часы, что проявлялось преобладанием типов профиля non-dipper в общей структуре пациентов за счет снижения количества лиц с профилем dipper.

За счет нормализации липидного спектра и снижения уровня офисного САД у пациентов всех исследуемых групп через 12 недель лечения снизился показатель сосудистого возраста, однако применение пролонгированного мелатонина в комплексном лечении больных МС привело к более выраженному снижению сосудистого возраста, что в целом свидетельствует об общем уменьшении сердечно-сосудистого риска у этой группы пациентов. По данным исследований сосудистый возраст тесно коррелирует с уровнем пульсового давления и параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования, в большей степени отражая состояние магистральных сосудов эластического типа [25].

Заключение

Проведенное нами исследование доказало высокую эффективность, безопасность и удобство применения комбинации мелатонина и метформина у лиц с МС и нарушениями сна. Терапия способствует выраженному улучшению функции эндотелия. Механизмами данного эффекта можно считать как положительное влияние на массу тела, АД, липидный спектр, показатели углеводного обмена, так и прямые эффекты мелатонина. С учетом благоприятного профиля фармакологической безопасности, мелатонин обладает большим потенциалом применения в клинической практике в качестве дополнительного компонента в терапии больных МС и АГ с диссомнией.

Конфликт интересов/Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Мычка В. Б., Блинова Н. В., Горностаев В. В., Сергиенко В. Б., Атауллаханова Д. М., Масенко В. П. и др. Медикаментозное лечение ожирения у больных метаболическим синдромом. Эффективная фармакотерапия. 2010;11:38–43. [Mychka VB, Blinova NV, Gornostaev VV, Sergienko VB, Ataulakhanova DM, Masenko VP et al. Pharmacological treatment of obesity in patients with metabolic syndrome. Effective Pharmacotherapy. 2010;11:38–43. In Russian].
2. Арушанян Э. Б., Мастягина О. А. Значение мелатонина для деятельности сердечно-сосудистой системы и ее фармакологической регуляции. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008;71(3):65–71. [Arushanyan EB, Mastyagina OA. The value of melatonin for the activity of the cardiovascular system and its pharmacological regulation. Experimental and Clinical Pharmacology. 2008;71(3):65–71. In Russian].
3. Мартынова А. Г., Кодочигова А. И., Киричук В. Ф., Ермолаев А. А. Артериальная гипертензия и масса тела. Решенные и нерешенные проблемы. Клиническая медицина. 2005;83(8):32–36. [Martynova AG, Kodochigova AI, Kirichuk VF, Ermolaev AA. Arterial hypertension and body weight. Solved and unsolved problems. Clinical Medicine. 2005;83(8):32–36. In Russian].
4. Шилов А. М., Авшалумов А. С., Синицина Е. Н., Марковский В. Б., Галанова А. С., Матеевич С. А. Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. Эффективная фармакотерапия. 2008;3:44–49. [Shilov AM, Avshalumov AS, Sinitsina EN, Markovsky VB, Galanova AS, Matseevich SA. Features of treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome. Efficient Pharmacotherapy. 2008;3:44–49. In Russian].
5. Pogan L, Bissonnette P, Parent L, Sauvé R. The effects of melatonin on Ca (2+) homeostasis in endothelial cells. J Pineal Res. 2002;33(1):37–47.
6. Dharmashankar K, Widlansky ME. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions. Curr Hypertens Rep. 2010;12(6):448–455.
7. Tunstall RR, Shukla P, Grazul-Bilska A, Sun C, O'Rourke ST. MT2 receptors mediate the inhibitory effects of melatonin on nitric oxide-induced relaxation of porcine isolated coronary arteries. J Pharmacol Exp Ther. 2011;336(1):127–133.
8. Reiter RJ, Tan DX, Paredes SD, Fuentes-Broto L. Beneficial effects of melatonin in cardiovascular disease. Annals of medicine. 2010;42(4):276–285.
9. Tengattini S, Reiter RJ, Tan DX, Terron MP, Rodella LF, Rezzani R. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. Journal of Pineal Research. 2008;44 (1):16–25.
10. Pita ML, Hoyos M, Martín-Lacave I, Osuna C, Fernández-Santos JM, Guerrero JM. Long-term melatonin administration increases polyunsaturated fatty acid percentage in plasma lipids of hypercholesterolemic rats. Journal of pineal research. 2002;32(3):179–186.
11. Rodella LF, Rossini C, Favero G, Foglio E, Loreto C, Rezzani R. Nicotine-induced morphological changes in rat aorta: the protective role of melatonin. Cells Tissues Organs. 2012;195 (3):252–259.
12. Рапопорт С. И. Мелатонин: перспективы применения в клинике. М.: ИМА-ИПЕСС, 2014. 176 с. [Rapoport SI. Melatonin: prospects of application in the clinic. M.: IMA-PRESS, 2012. 176 p. In Russian].
13. Zimmet P, Alberti K, Serrano Ríos M. A New International Diabetes Federation (IDF) Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome: the Rationale and the Results. Revista Española de Cardiología (English Edition). 2005;58(12):1371–1375.
14. Вейн А. М., Левин Я. И. «Инсомния». Клиническая медицина. 1998;8:52–56 [Wayne, AM, Ya. I. I. Levin. "Insomnia". Clinical medicine. 1998;8:52–56. [In Russian].
15. Srijithesh PR, Shukla G, Srivastav A, Goyal V, Singh S, Behari M. Validity of the Berlin Questionnaire in identifying obstructive sleep apnea syndrome when administered to the informants of stroke patients. J Clin Neurosci. 2011;18(3):340–3.
16. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991;14(6):540–545.
17. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2005;23(1):7–17.
18. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361–370.
19. Akerstedt T, Nilsson PM. Sleep as restitution: an introduction. J Intern Med. 2003;254(1):6–12.
20. Nishida S. Metabolic effects of melatonin on oxidative stress and diabetes mellitus. Endocrine. 2005;27(2):131–135.
21. Korkmaz A, Topal T, Tan DX, Reiter RJ. Role of melatonin in metabolic regulation. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2009;10(4):261–270.
22. Cardinali DP, Cano P, Jiménez-Ortega V, Esquifino AI. Melatonin and the metabolic syndrome: physiopathologic and

therapeutical implications. *Neuroendocrinology*. 2011;93(3): 133–142.

23. Laudon GE, Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:577–84.

24. Grossman E, Laudon M, Yalcin R, Zengil H, Peleg E, Sharabi Y et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *The Am J of Med*. 2006;119(10):898–902.

25. Cuende JJ, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J*. 2010;31(19): 2351–2358.

Информация об авторах

Недогода Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России;

Смирнова Виктория Олеговна — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России;

Барыкина Ирина Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России;

Саласюк Алла Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России;

Хрипаева Виктория Юрьевна — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России;

Палашкин Роман Витальевич — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России;

Попова Екатерина Андреевна — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России.

Author information

Sergei V. Nedogoda, MD, Professor, Head, Therapy and Endocrinology Faculty of Advanced Medical Studies, Volgograd State Medical University;

Viktoriya O. Smirnova, MD, Graduate Student, Chair of Therapy and Endocrinology Faculty of Advanced Medical, Volgograd State Medical University;

Irina N. Barykina, PhD, Associate Professor, Therapy and Endocrinology Faculty of Advanced Medical, Volgograd State Medical University;

Alla S. Salasyuk, PhD, Assistant, Chair of Therapy and Endocrinology Faculty of Advanced Medical, Volgograd State Medical University;

Viktoriya Yu. Khripaeva, MD, Graduate Student, Chair of Therapy and Endocrinology Faculty of Advanced Medical, Volgograd State Medical University;

Roman V. Palashkin, MD, Graduate Student, Chair of Therapy and Endocrinology Faculty of Advanced Medical, Volgograd State Medical University;

Ekaterina A. Popova, MD, Graduate Student, Chair of Therapy and Endocrinology Faculty of Advanced Medical, Volgograd State Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1-053

Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска

Е. А. Троицкая, С. В. Вельмакин, Ж. Д. Кобалава

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Троицкая Елена Алексеевна,
ФГАОУ ВО РУДН
Минобрнауки России,
ул. Вавилова, д. 61, Москва,
Россия, 117292.
Тел.: +7(499)134-65-91.
E-mail: troitskaya_ea@rudn.university

*Статья поступила в редакцию
14.03.17 и принята к печати 11.04.17.*

Резюме

Возрастающий интерес к проблемам сосудистого старения и поиску новых доступных параметров, отражающих влияние данного процесса на сердечно-сосудистый риск, привели к появлению показателя «сосудистый возраст», представляющего собой способ выражения риска сердечно-сосудистых осложнений в виде возраста. Легкость в восприятии данного параметра позволяет улучшить коммуникацию между врачом и пациентом и понимание пациентом своего состояния, что способствует повышению приверженности к лечению. Кроме того, показатель сосудистого возраста может служить инструментом для переоценки категории сердечно-сосудистого риска. В обзоре суммированы основные данные, на которых основано современное представление о сосудистом возрасте: определение, методы расчета, клиническое значение и возможности терапии.

Ключевые слова: сосудистый возраст, сердечно-сосудистый риск, сосудистое старение

Для цитирования: Троицкая Е. А., Вельмакин С. В., Кобалава Ж. Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):160–171. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171

Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment

E. A. Troitskaya, S. V. Velmakin, Z. D. Kobalava

RUDN University, Moscow, Russia

Corresponding author:

Elena A. Troitskaya,
RUDN University,
61 Vavilova street, Moscow,
117292, Russia.
Phone: +7(499)134-65-91.
E-mail: troitskaya_ea@rudn.university

Received 14 March 2017;
accepted 11 April 2017.

Abstract

Increasing interest to the problems of vascular ageing and need in novel parameters reflecting impact of this process on cardiovascular risk have led to the development of a concept of vascular age. Vascular age reflects cardiovascular risk. It is thought to improve cardiovascular risk prediction models and may contribute to a better understanding of cardiovascular risk, especially in young patients. The review summarizes the current knowledge on the definition, assessment and clinical significance of vascular age.

Key words: vascular age, cardiovascular risk, vascular ageing

For citation: Troitskaya EA, Velmakin SV, Kobalava ZD. Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(2):160–171. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — ведущая причина смертности во всем мире, приводящая к 17,7 миллиона смертей ежегодно (ВОЗ, 2015) [1]. Существующие возможности оценки сердечно-сосудистого риска, в основе которых лежат хронологический возраст индивидуума и классические факторы риска, имеют ряд ограничений и часто приводят к недооценке риска в общей популяции, в особенности среди молодых лиц. В результате часть пациентов, которым необходимо проводить агрессивную коррекцию факторов риска, остается без необходимого лечения. Возможными альтернативами могут служить определение относительного риска (соотношения между абсолютным риском обследуемого и «идеальным риском», рассчитанным для пациента того же возраста без факторов риска) и оценка риска на более длительных временных интервалах [2]. Важной проблемой существующих шкал являются их абстрактность и трудность для восприятия, что не способствует повышению приверженности к изменению образа жизни и на-

значаемой терапии. Высока потребность в инструментах, которые бы позволили эффективно оценивать сердечно-сосудистый риск и при этом были бы просты для понимания. Это обусловило возрастание интереса к концепции оценки сосудистого возраста [3–4].

Понятие о сосудистом возрасте

Под сосудистым возрастом (синонимы — сердечный возраст, возраст сердечно-сосудистого риска, биологический возраст) понимают хронологический возраст «идеального» пациента с таким же уровнем сердечно-сосудистого риска, как и у обследуемого, но при отсутствии у него модифицируемых факторов риска. Исследования последних лет показали, что рассчитанные в процентах риски плохо воспринимаются пациентами. Это приводит к недооценке своего состояния и ложному успокоению при низком уровне риска [5]. Сосудистый возраст представляет собой способ выражения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в виде возраста, соответственно, он может быть

выше хронологического при наличии у пациента модифицируемых факторов риска [3]. В результате абстрактная величина абсолютного риска трансформируется в более понятный параметр, что позволяет лучше донести до пациента необходимость изменений и улучшает приверженность к лечению [4]. Достоинством данного подхода является возможность наглядной демонстрации снижения сосудистого возраста по мере коррекции факторов риска. Например, у 50-летнего курящего мужчины с общим холестерином 7 ммоль/л и систолическим артериальным давлением (АД) 160 мм рт. ст. абсолютный риск ССО составляет 4%, однако его сосудистый возраст равен 69 годам, то есть его риск смерти от ССО такой же, как и у пациента 69 лет без факторов риска. Другими словами, в случае сохранения прежнего образа жизни он теряет 19 лет жизни своего сердца и сосудов. При этом коррекция уровня холестерина и отказ от курения позволят снизить сосудистый возраст на 10 лет [6–7]. Таким образом, мотивация «снизить свой сосудистый возраст на несколько лет» с помощью отказа от курения, модификации питания и постоянного медикаментозного лечения может оказаться более действенной, чем рекомендация «уменьшить свой абсолютный риск на несколько процентов» [8].

Выделяют 2 основных подхода к расчету сосудистого возраста: по абсолютным значениям возраста и по уровню риска. Первый подход основан на сопоставлении результатов пациента с референсными

значениями здоровых лиц, соответствующих по возрасту, полу и расе: при этом результаты теста напрямую трансформируются в величину сосудистого возраста. Второй подход заключается в расчете сосудистого возраста на основании шкал риска, только в качестве параметров риска используют результаты, полученные с помощью визуализирующих методов. Данный способ используется в основном для реклассификации пациентов по риску на основании величины сосудистого возраста [9].

Позиция о необходимости расчета сосудистого возраста пациента и обсуждения полученных результатов для лучшего контроля липидов и АД включена в Рекомендации ЕОК по профилактике ССЗ [10] и Канадские рекомендации по диагностике и лечению дислипидемий [11].

Эволюция подходов к оценке сосудистого возраста

В 2004 году был разработан подход оценки сосудистого возраста на основании измерения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий [12]. Однако широкое обсуждение концепция получила в 2008 году после появления работы D'Agostino, в которой обсуждалась возможность оценки сердечного возраста на основании Фрамингемской шкалы риска [13].

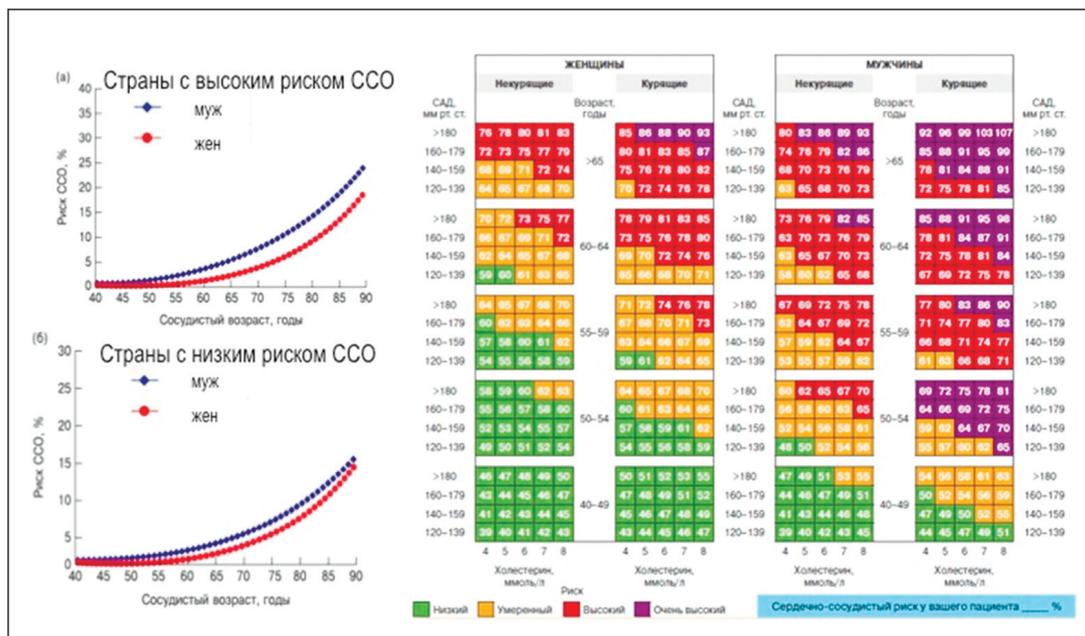
Долгое время основными шкалами для оценки риска развития сердечно-сосудистых катастроф являлись американская Фрамингемская шкала,

Рисунок 1. Оценка сосудистого возраста на основании Фрамингемской шкалы (расчет для мужчин) [13]

| Факторы риска по Фрамингемской шкале | | | | | | | Оценка риска | | Оценка сосудистого возраста | | |
|--------------------------------------|---------|-------|---------|-----------|---------|---------|--------------|---------|-----------------------------|---------------|---------------|
| Подсчет баллов | | | | | | | Балл | Риск, % | Балл | Возраст, годы | |
| Баллы | Возраст | ЛВП | ОХС | САД нелеч | САД леч | Курящий | СД | Балл | Риск, % | Балл | Возраст, годы |
| -2 | | 60+ | | <120 | | | | ≤ -3 | <1 | <0 | <30 |
| -1 | | 50-59 | | | | | | -2 | 1.1 | 0 | 30 |
| 0 | 30-34 | 45-49 | <160 | 120-129 | <120 | нет | нет | -1 | 1.4 | 1 | 32 |
| 1 | | 35-44 | 160-199 | 130-139 | | | | 0 | 1.6 | 2 | 34 |
| 2 | 35-39 | <35 | 200-239 | 140-159 | 120-129 | | | 1 | 1.9 | 3 | 36 |
| 3 | | | 240-279 | 160+ | 130-139 | | | 2 | 2.3 | 4 | 38 |
| 4 | | | 280+ | | 140-159 | да | | 3 | 2.8 | 5 | 40 |
| 5 | 40-44 | | | | 160+ | | | 4 | 3.3 | 6 | 42 |
| 6 | 45-49 | | | | | | | 5 | 3.9 | 7 | 45 |
| 7 | | | | | | | | 6 | 4.7 | 8 | 48 |
| 8 | 50-54 | | | | | | | 7 | 5.6 | 9 | 51 |
| 9 | | | | | | | | 8 | 6.7 | 10 | 54 |
| 10 | 55-59 | | | | | | | 9 | 7.9 | 11 | 57 |
| 11 | 60-64 | | | | | | | 10 | 9.4 | 12 | 60 |
| 12 | 65-69 | | | | | | | 11 | 11.2 | 13 | 64 |
| 13 | | | | | | | | 12 | 13.2 | 14 | 68 |
| 14 | 70-74 | | | | | | | 13 | 15.6 | 15 | 72 |
| 15 | 75+ | | | | | | | 14 | 18.4 | 16 | 76 |
| | | | | | | | | 15 | 21.6 | ≥17 | >80 |
| | | | | | | | | 16 | 25.3 | | |
| | | | | | | | | 17 | 29.4 | | |
| | | | | | | | | 18+ | ≥30 | | |

Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности; ОХС — общий холестерин; САД — систолическое артериальное давление; СД — сахарный диабет.

Рисунок 2. Оценка сосудистого возраста на основании шкалы SCORE [10]



Примечание: ССО — сердечно-сосудистые осложнения. Вместо величин абсолютного риска шкалы SCORE указаны величины сосудистого возраста, соответствующие данной категории риска. Так, сосудистый возраст курящего мужчины 40 лет с уровнем общего холестерина 6 ммоль/л и систолического артериального давления 160 мм рт. ст. составляет 69 лет.

позволяющая определить 10-летний суммарный риск фатальных и нефатальных ССО и ССЗ [13], и европейская шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), позволяющая по демографическим и минимальным клинико-лабораторным данным оценить суммарный 10-летний риск смерти от ССО [14]. В публикации D'Agostino была предложена методика расчета сосудистого возраста на основании Фрамингемской шкалы риска, учитывающая пол, возраст, рост, массу тела, окружность талии, семейный анамнез ССЗ, курение, уровень АД, липидов, наличие сахарного диабета и наличие антигипертензивной терапии (АГТ) (рис. 1). С помощью разработанных авторами таблиц балл, полученный при оценке Фрамингемской шкалы, трансформируется в уровень риска, которому соответствует определенный возраст [13].

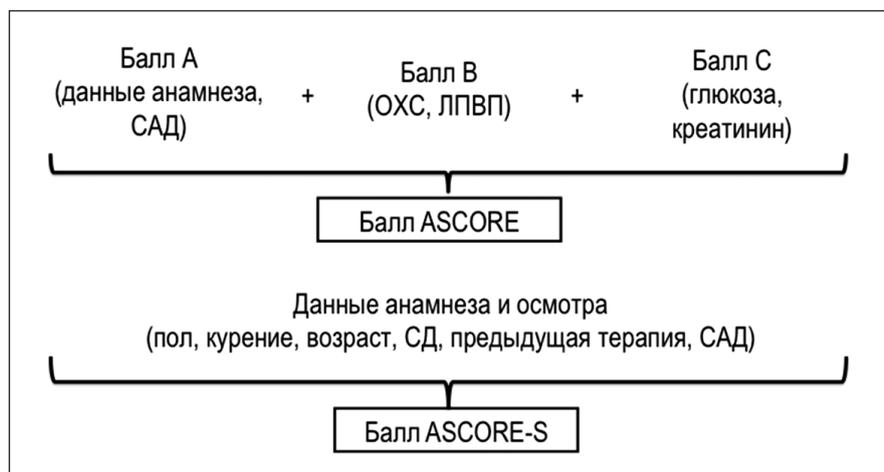
Дальнейшее развитие концепция получила в 2010 году, когда Cuende с соавторами предложили алгоритм оценки сосудистого возраста у пациентов моложе 65 лет (максимальный хронологический возраст в таблицах SCORE) на основании шкалы SCORE для стран с низким и высоким риском ССО (рис. 2). Данный алгоритм был включен в рекомендации ЕОК по профилактике ССЗ [10] в качестве инструмента, позволяющего пациентам (в особенности молодым) лучше понять риск развития осложнения даже при невысоких значениях абсолютного риска [6].

Несмотря на простоту в использовании и наглядность, классические оценочные шкалы риска

имеют ряд ограничений. Во-первых, они разработаны на основе популяционных данных, полученных 20–30 лет назад. Во-вторых, в разных популяциях влияние факторов риска на прогноз неодинаково. В-третьих, на основании этих шкал невозможно прогнозировать риск у пациентов с артериальной гипертензией, уже получающих АГТ. Наконец, шкалы неприменимы для пациентов с анамнезом инфаркта миокарда, инсульта или пациентов, подвергшихся вмешательствам на коронарных, сонных артериях или сердечных клапанах [15].

В 2013 году на основании результатов 5-летнего наблюдения за участниками исследования ASCOT-BPLA (n = 15955) без анамнеза предшествующих ССЗ [16] был разработан новый алгоритм оценки риска у пациентов с артериальной гипертензией, получающих АГТ, который получил название ASCORE [17]. Также разработана упрощенная шкала, позволяющая не учитывать лабораторные показатели (ASCORE-S). Для оценки сосудистого возраста по шкале ASCORE необходимо учесть демографические параметры, статус курения, уровень систолического АД, наличие предшествующей АГТ и сахарного диабета, уровень общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, глюкозы и креатинина. Полученный балл вносится в цветную расчетную таблицу 5-летнего риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта, где ему соответствует процент низкого, умеренного, высокого или очень высокого риска (рис. 3).

Рисунок 3. Принцип расчета сосудистого возраста по шкале ASCORE [17]



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; СД — сахарный диабет.

В дальнейшем на основании шкалы ASCORE был разработан калькулятор сосудистого возраста ADVANT'AGE для смартфонов (версия 2, 2015).

В основе повышения сосудистого возраста относительно хронологического (при использовании подхода, основанного на сопоставлении результатов пациента с референсными значениями здоровых лиц) лежит раннее сосудистое старение. Соответственно, в основе большинства инструментальных методик определения сосудистого возраста лежит оценка параметров атеросклероза и артериосклероза [18–19].

Раннее сосудистое старение — основа концепции сосудистого возраста

Термин «сосудистое старение» впервые был введен в практику в 2005–2006 годах в публикациях Taddei с соавторами в Италии и Lakatta с соавторами в США (в рамках исследования BLSA). Одновременно группами ученых из Маастрихта, Гента и Парижа проводились исследовательские работы по изучению артериальной ригидности, изменений

центральной пульсовой волны и микроциркуляторного русла в процессе старения, начатые еще в 1980-х годах. В последние годы Safar и O'Rourke предложили ввести в практику понятие «континуум сердечно-сосудистого старения», описывающее длинный путь пациента от появления факторов риска до развития ССЗ и их осложнений [20–21]. Сосудистое старение представляет собой генерализованный процесс, затрагивающий все слои артериальной стенки, в основе которого лежат структурные и функциональные изменения крупных артерий [21]. Раннее сосудистое старение — это ускоренное развитие соответствующих изменений у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. При этом параллельно происходят процессы артериосклероза, выражающегося в дегенерации эластических волокон и накоплении коллагена в меди, и атеросклероза [22]. Основные измеряемые показатели сосудистого старения включают в себя параметры артериальной ригидности в аорте и сонных артериях, центральное давление, диаметр просвета аорты и сонных артерий, эндотелиальную дисфункцию

Таблица 1

КРИТЕРИИ СИНДРОМА РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ [21]

| |
|--|
| Первичный критерий Артериальная ригидность (СРПВ): > 2SD по сравнению с нормальными уровнями в популяции |
| Вторичные критерии Хроническое воспаление: общее и периваскулярное Нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентность Дислипидемия (высокий уровень ТГ и низкий уровень ЛПВП) Укорочение теломер Когнитивная дисфункция и возрастные изменения в головном мозге Нарушения микроциркуляции |

Примечание: СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; ТГ — триглицериды; ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

и ТКИМ сонных артерий [23]. Именно они в настоящее время рассматриваются как артериальные тканевые биомаркеры, возможно, более специфичные и значимые для оценки сердечно-сосудистого риска, чем циркулирующие биомаркеры. В концепции сосудистого старения артериальная ригидность отражает суммарное влияние факторов риска с течением времени, а возраст — процесс старения сам по себе и продолжительность воздействия неблагоприятных факторов. Таким образом, повышение артериальной ригидности позволяет оценить истинное повреждение артериальной стенки, в отличие от классических факторов риска (табл. 1) [24].

Актуальность концепции раннего сосудистого старения поддерживается разработкой большого количества новых приборов для измерения центральной гемодинамики и артериальной ригидности и развитием различных методик расчета сосудистого возраста [21].

Методы измерения сосудистого возраста

В 2015 году Groenewegen был проведен систематический обзор 39 статей, посвященных подходам к определению сосудистого возраста и оценке его значения как прогностического фактора и как инструмента коммуникации с пациентами. В данном обзоре во всех статьях с референсным подходом к расчету сосудистого возраста (см. выше) он превышал хронологический на величину от 1 до 26,5 года. При использовании подхода с оценкой шкал риска используют результаты, полученные с помощью визуализирующих методов. Данный способ используется в основном для реклассификации пациентов по риску на основании величины сосудистого возраста. В данном обзоре инструментальные методы расчета сосудистого возраста упомянуты в 15 статьях из 39. Среди них расчет по ТКИМ, общему объему атеросклеротической бляшки (маркерам атеросклероза), индексу коронарного кальция и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) (маркерам артериосклероза) [9].

Универсальный подход к оценке возраста на основании каротидно-фemorальной (кф) СРПВ до сих пор не разработан. В основе существующих методик лежит оценка «выбросов» за пределы двух стандартных отклонений референсных значений кфСРПВ, полученных для европейской популяции. В ряде случаев проводится многофакторный регрессионный анализ, при котором кфСРПВ используется как зависимая переменная, а другие маркеры риска — как независимые [21]. Согласно Groenewegen, расчет сосудистого возраста по СРПВ проводился лишь в одном исследовании: для этого использовали отклонение за пределы двух SD, автоматически

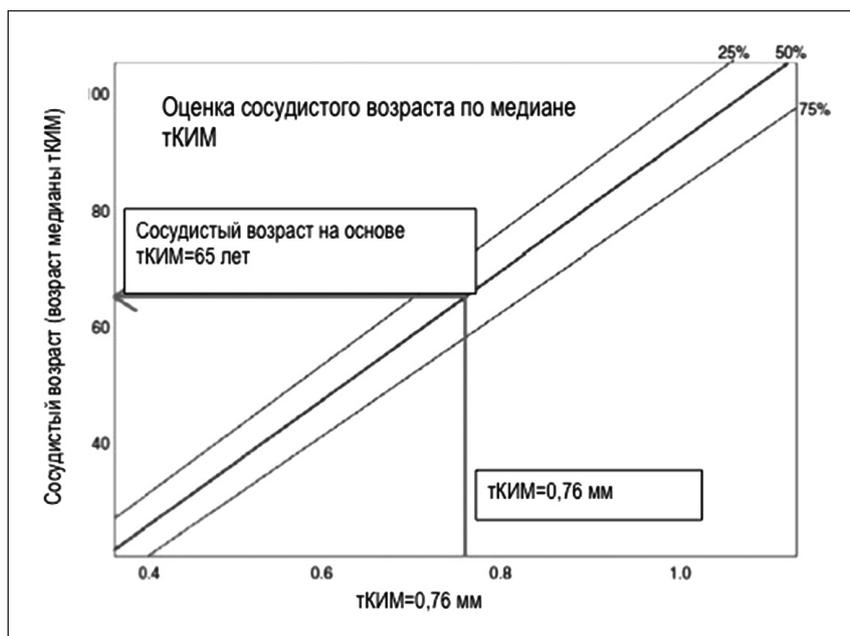
рассчитанное прибором SphygmoCor [25]. В последние годы многие производители приборов для прямого и непрямого измерения ригидности аорты разработали модели, позволяющие рассчитать сосудистый возраст. В связи с относительно высокой стоимостью прибора Complior SphygmoCor, используемого для прямой оценки кфСРПВ (золотой стандарт), разработано большое количество аппаратов для непрямого измерения этого показателя (Arteriograph, TensioMed Ltd; Mobil-O-Graph, IEM; аппарат VaSera, Япония; BP-Lab Vasotens, ООО «Петр Телегин», Россия) [20]. В Российской Федерации разработан прибор «Ангиоскан», принцип работы которого основан на фотоплетизмографической регистрации пульсовой волны объема оптическим датчиком, установленным на концевой фаланге пальца руки. В показатели, регистрируемые прибором, входят в том числе параметры центральной пульсовой волны и артериальной ригидности, а также сосудистый возраст, который определяется на основании возрастного индекса, рассчитанного с использованием математических моделей [26–27]. Прибор апробирован во многих работах, посвященных изучению эндотелиальной дисфункции, однако к настоящему моменту отсутствуют данные по сравнению данного прибора с валидированными устройствами по оценке параметров центральной пульсовой волны и артериальной ригидности. Исследования в этом направлении проводятся в настоящее время.

Основным инструментальным методом для оценки сосудистого возраста в силу широкой доступности, дешевизны и высокой информативности остается ультразвуковое измерение ТКИМ сонных артерий. Согласно Groenewegen, данный метод применялся в 8 исследованиях из 15 [9]. Для расчета сосудистого возраста используют 50-й перцентиль ТКИМ, полученной в соответствующей возрастной и этнической группе здоровых лиц (рис. 4) [28]. Альтернативным методом является построение линейной регрессионной модели, включающей номограммы 5, 10, 25, 50, 75, 90 и 95-го перцентилей комплекса интима-медиа здоровых пациентов [12].

Определение сосудистого возраста на основании измерения общей площади атеросклеротической бляшки проводилось лишь в одном исследовании на основании построения экспоненциальных функций и сопоставления полученных результатов с интервалами хронологического возраста [9].

Оценка сосудистого возраста по индексу коронарной кальцификации проводится по специальным номограммам аналогично ТКИМ [29]. В упомянутом обзоре данная методика выполнялась в 7 работах [9].

Рисунок 4. Пример расчета сосудистого возраста на основании измерения 50-го перцентиля толщины комплекса интима-медиа



Примечание: тКИМ — толщина комплекса интима-медиа. Толщина комплекса интима-медиа у мужчины 50 лет составляет 0,76 мм. При проецировании данной величины на ось 50-го перцентиля подобная величина толщины комплекса интима-медиа характерна для здорового мужчины 65 лет. Сосудистый возраст нашего пациента = 65 лет.

Клиническое значение определения сосудистого возраста

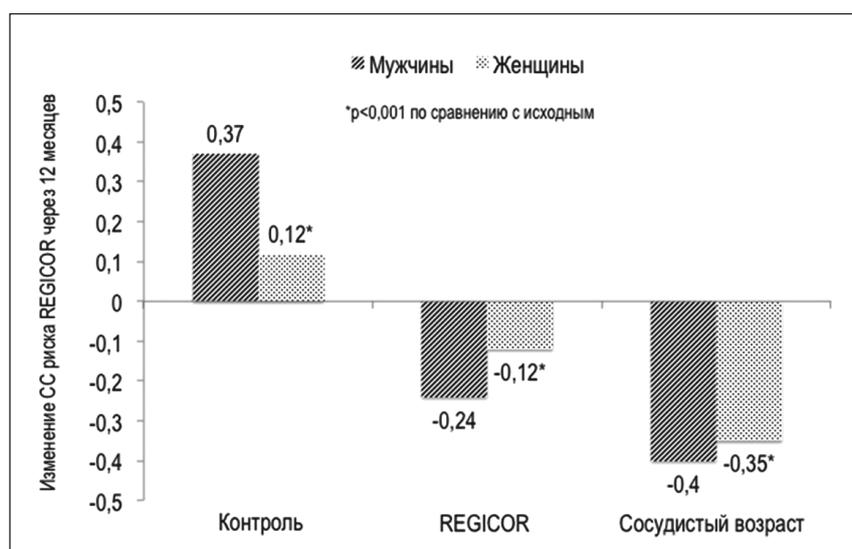
Существуют две основные стратегии использования сосудистого возраста: в качестве инструмента коммуникации с пациентами, который облегчает понимание пациентом уровня риска и тем самым способствует повышению приверженности рекомендациям по изменению образа жизни и терапии, и в качестве замены показателя хронологического возраста в прогностических моделях риска для повышения их точности [9].

Опубликовано несколько исследований, посвященных изучению роли сосудистого возраста в качестве инструмента коммуникации. Наиболее показательное проведено в Испании в общей популяции: 3153 участника были рандомизированы в группу контроля, группу информирования о риске REGICOR (на основании Фрамингемской шкалы) и в группу информирования о сосудистом возрасте, рассчитанном по методике D'Agostino [13]. Изменение по факторам риска оценивали через 12 месяцев. Снижение факторов по сравнению с контрольной группой было продемонстрировано в обеих группах вмешательства, более выраженное — в группе сосудистого возраста. Кроме того, в группе контроля отмечалось повышение сердечно-сосудистого риска, а в группах вмешательства — его снижение (рис. 5) [3].

Результаты исследования должны побудить врачей информировать пациентов об уровне сердечно-

сосудистого риска и сосудистом возрасте. Однако непонятно, как много лет могут потерять пациенты при отсрочке в лечении и как много лет будет добавлено при начале терапии, сколько «стоит» каждый год сосудистого возраста и зависит ли эта «цена» от хронологического возраста пациента [2]. В исследовании Soureti и соавторов (2010) проводилось сравнение влияния информированности пациентов о 10-летнем сердечно-сосудистом риске или сосудистом возрасте на восприятие и принятие данной информации, которые оценивались с помощью специальных опросников. Несмотря на отсутствие значимых различий в восприятии информации в целом, в группе, получившей информацию о сосудистом возрасте, отмечалось значимое повышение восприятия и, соответственно, более выраженный эмоциональный отклик среди молодых пациентов высокого риска. Можно предположить, что данный подход поможет склонить пациентов к более здоровому образу жизни [5]. В 2014 году было проведено исследование понимания пациентами результатов онлайн-калькуляторов сосудистого возраста. Несмотря на не всегда правильное понимание вопросов по факторам риска, калькулятор побудил всех участников к изменению образа жизни независимо от величины рассчитанного сосудистого возраста [30]. В еще одном небольшом исследовании было показано, что информированность пациента о коронарном риске несколько улучшала эффективность липид-снижающей терапии [31].

Рисунок 5. Измерение сердечно-сосудистого риска в зависимости от информации, предоставленной участнику [3]



Примечание: СС — сердечно-сосудистый.

Таким образом, имеются все основания полагать, что смысловое воздействие категории «сосудистый возраст» на приверженность пациентов лечебным мероприятиям будет выше, чем воздействие информации о процентных рисках. При использовании сосудистого возраста как инструмента коммуникации для больного рисуется четкая взаимосвязь таких показателей, как пол, возраст, уровень АД, холестерина, статус курения с состоянием сосудистой стенки.

Помимо «коммуникативной» функции, введение концепции сосудистого возраста может повы-

сить точность прогностических моделей сердечно-сосудистого риска. Согласно обзору Groenewegen, замена хронологического возраста сосудистым при оценке шкалы риска с целью повышения ее точности проводилась лишь в 4 исследованиях. Реклассификация по риску была проведена лишь в одном исследовании у 20% пациентов [9]. В одной из первых работ, изучавших возможности данного параметра в отношении реклассификации риска, замена хронологического возраста сосудистым приводила к увеличению риска ишемической болезни сердца [12]. В группе лиц с сахарным диабетом 1-го типа

Таблица 2

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ КАК ОСНОВНОГО КОМПОНЕНТА [21]

| |
|--|
| Специфическое Не установлено |
| Экспериментальное Ресвератрол Ингибиторы эластазы Ингибиторы металлопротеиназ Препараты, разрушающие конечные продукты гликирования (тиазолиум) Противовоспалительные препараты (антагонисты ФНО-альфа) Сиртуины (ингибиторы PPAR-1) Добавки гормона роста/инсулиноподобного фактора роста-1 |
| Стандартное Изменение образа жизни Контроль АД: основные препараты — блокаторы РААС и БКК) Статины L-аргинин |

Примечание: ФНО-альфа — фактор некроза опухоли альфа; PPAR-1 — поли (АДФ-рибоза)полимераза-1; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; БКК — блокаторы кальциевых каналов.

использование показателя сосудистого возраста, полученного при измерении ТКИМ сонных артерий, привело к изменению сердечно-сосудистого риска у 18 пациентов из 58. Разница между сосудистым и хронологическим возрастом в 9,4 года ассоциирована с повышением риска по Фрамингемской шкале на 3,8 % независимо от пола [28]. Аналогичное исследование среди 140 пациентов с ревматоидным артритом моложе 50 лет показало, что использование показателя сосудистого возраста позволяет обнаружить пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском, не выявленных при стандартной оценке по шкале SCORE [32]. Возможности сосудистого возраста для реклассификации были продемонстрированы и в работе польских авторов, включавшей 187 бессимптомных пациентов с факторами риска. Оценка сосудистого возраста проводилась по номограммам для ТКИМ сонных артерий. Внесение сосудистого возраста вместо хронологического во Фрамингемскую модель привело к повышению категории риска у 11,8 % участников [4]. Таким образом, внедрение параметра сосудистого возраста в стандартные модели оценки риска может быть перспективным, в особенности среди молодых пациентов. Данная концепция требует проверки на более крупных когортах.

Подходы к терапии раннего сосудистого старения и снижению сосудистого возраста

Эффекты терапии в отношении сосудистого возраста широко не изучались. Основными можно считать методы, направленные на лечение или замедление прогрессирования артериальной ригидности и сосудистого старения (табл. 2) [21].

Так как ренин-ангиотензин-альдостероновая система является одним из ключевых факторов повышения артериальной ригидности, ее блокада представляется одним из очевидных способов замедлить сосудистое старение. Причем основное значение имеют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, которые блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II и в то же время препятствуют деградации брадикинина, чьи вазопротективные свойства хорошо известны. Причем повышение концентрации брадикинина отмечается уже при назначении небольших доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Среди всех представителей класса при одинаковой эффективности в отношении снижения концентрации ангиотензина II наибольшим сродством к брадикинину обладает периндоприл (Престариум А, оригинальный препарат, Сервье) [33], что объясняет его благоприятные эффекты в отношении артериальной ригидности, продемонстрированные в исследова-

ниях REASON (комбинация периндоприла с индапамидом более эффективно снижала центральное пульсовое давление по сравнению с атенололом при сходных эффектах в отношении диастолического АД) [34] и SAFÉ (комбинация периндоприла с амлодипином более эффективно снижала центральное АД по сравнению с комбинацией атенолол/тиазидный диуретик при сходных эффектах в отношении плечевого АД) [35]. Другими иллюстрациямиплейотропного действия периндоприла являются исследования EUROPA [36] и PERTINENT [37]. В исследовании EUROPA терапия периндоприлом у пациентов с ишемической болезнью сердца привела к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на 20 % при умеренном снижении АД, что можно объяснить его благоприятными эффектами в отношении эндотелиальной функции, которые в первую очередь обеспечиваются сохранением высоких концентраций брадикинина [33, 36]. В исследовании PERTINENT (субанализ исследования EUROPA) назначение периндоприла в дозе 10 мг в течение года пациентам с ишемической болезнью сердца приводило к значительному повышению концентрации брадикинина (+ 17 % по сравнению с плацебо, $p < 0,05$) и оксида азота за счет прямого воздействия на активность NO-синтазы (+ 27 %, $p < 0,05$) [37].

В исследовании ADVANT'AGE в числе прочих задач изучалось влияние комбинированной АГТ на риск ССО и сосудистый возраст, рассчитанный по шкале ASCORE. Было показано, что комбинированная терапия периндоприлом/амлодипином привела к значимому снижению сердечно-сосудистого риска и показателя сосудистого возраста, причем наличие факторов риска и более тяжелое течение АГ являлись предикторами более выраженного снижения сосудистого возраста [8].

Таким образом, периндоприл может быть эффективным препаратом, замедляющим сосудистое старение за счет снижения артериальной ригидности, повышения концентрации брадикинина и благоприятного воздействия на эндотелиальную функцию.

Заключение

Возрастающий интерес к проблемам сосудистого старения и поиску новых доступных показателей, отражающих влияние данного процесса на сердечно-сосудистый риск, привели к появлению и активному внедрению в практику показателя «сосудистый возраст». Простота и доходчивость данного параметра позволяют значительно улучшить коммуникацию между врачом и пациентом, облегчая понимание пациентом своего состояния, что

24. Laurent S, Marais L, Boutouyrie P. The Noninvasive assessment of vascular aging. *Can J Cardiol.* 2016;32(5):669–79. doi:10.1016/j.cjca.2016.01.039

25. Reece AS, Hulse GK. Impact of lifetime opioid exposure on arterial stiffness and vascular age: cross-sectional and longitudinal studies in men and women. *Br Med J.* 2014;4: e004521. doi:10.1136/bmjopen-2013-004521

26. Takazawa K, Tanaka N, Fujita M, Matsuoka O, Saiki T, Aikawa M et al. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform. *Hypertension.* 1998;32(2):365–370.

27. Парфенов А. С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01». Поликлиника. 2012; 2:1–6. [Parfenov AS. Early diagnostics of cardio-vascular diseases with the new device ANGIOSCAN-01. *Polyclinics.* 2012;2:1–6. In Russian].

28. de Andrade CR, Silva EL, da Matta MF, Castier MB, Rosa ML, Gomes MB. Vascular or chronological age: which is the better marker to estimate the cardiovascular risk in patients with type 1 diabetes? *Acta Diabetol.* 2016;53(6):925–933. doi:10.1007/s00592-016-0891-8

29. McClelland RL, Nasir K, Budoff M, Blumenthal RS, Kronmal RA. Arterial age as a function of coronary artery calcium from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol.* 2009;103(1):59–63. doi:10.1016/j.amjcard.2008.08.031

30. Bonner C, Jansen J, Newell BR, Irwig L, Glasziou P, Doust J et al. I don't believe it, but I'd better do something about it: patient experiences of online heart age risk calculators. *J Med Internet Res.* 2014;16: e120. doi:10.2196/jmir.3190

31. Grover SA, Lowensteyn I, Joseph L, Kaouache M, Marchand S, Coupal L et al. Patient knowledge of coronary risk profile improves the effectiveness of dyslipidemia therapy: the check-up study: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2007;167(21):2296–2303. doi:10.1001/archinte.167.21.2296

32. Zacarias A, Vaquero C, Narvaez F, Nolla JM, Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey et al. Utility of relative cardiovascular risk score scales and vascular age predictors in patients with rheumatoid arthritis UNDER 50 YEARS of age. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting Archives: 170, abstract 1464.

33. Clavreul N. Tailored-treatment approach for the management of hypertension. *Medicographia.* 2015;37:440–448.

34. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension.* 2001;38(4):922–926.

35. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113(9):1213–1225. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496

36. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362(9386):782–788.

37. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res.* 2007;73(1):237–246. doi:10.1016/j.cardiores.2006.10.021

Информация об авторах

Троицкая Елена Алексеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики ФГАОУ ВО РУДН Минобрнауки России;

Вельмакин Сергей Викторович — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН Минобрнауки России;

Кобалава Жанна Давидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН Минобрнауки России.

Author information

Elena A. Troitskaya, PhD, Assistant of the Professor, Department of the Internal Diseases with Cardiology and Functional Diagnostics, RUDN University;

Sergey V. Velmakin, Assistant of the Professor, Department of the Internal Diseases with Cardiology and Functional Diagnostics, RUDN University;

Zhanna D. Kobalava, MD, PhD, Professor, Head, Department of the Internal Diseases with Cardiology and Functional Diagnostics, RUDN University.

**ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ
ЧИТАТЕЛИ!**

**Вы можете оформить подписку на журнал «Артериальная гипертензия»
в агентстве «Роспечать» на 2017 год на персональный адрес
или подписаться коллективно
(в этом случае журнал будет доставлен вам на работу).
Стоимость подписки на один номер — 150 рублей.**

| | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---------|-----------------|---|------|---------|---------|---|-----------------------|----------------|-----------------------|----|
| Ф.СП-1 | Министерство связи РФ | | | | | | | | | | | |
| | АБОНЕМЕНТ на _____ журнал | | | | | | | | | | 36876 | |
| | | | | | | | | | | | Индекс издания | |
| | «Артериальная гипертензия» (наименование издания) | | | | | | | | | | Количество комплектов | |
| | на 201__ год по месяцам | | | | | | | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| | Куда _____ | | | | | | | | | | | |
| | (почтовый индекс) | | | | | | (адрес) | | | | | |
| | Кому _____ | | | | | | | | | | | |
| | (фамилия, инициалы) | | | | | | | | | | | |
| ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| ПВ | место | СП тер. | на _____ журнал | | | | | | 36876 | | | |
| | | | | | | | | | | Индекс издания | | |
| «Артериальная гипертензия» (наименование издания) | | | | | | | | | | | | |
| стои- мость | подписки | | | | руб. | | коп. | | Количество комплектов | | | |
| | переадресовки | | | | руб. | | коп. | | | | | |
| на 201__ год по месяцам | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | |
| Куда _____ | | | | | | | | | | | | |
| (почтовый индекс) | | | | | | (адрес) | | | | | | |
| Кому _____ | | | | | | | | | | | | |
| (фамилия, инициалы) | | | | | | | | | | | | |