

МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Черногубова Е.А.

ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», Центральная научно-исследовательская лаборатория(344021, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29)

Изучена взаимосвязь между активностью калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой системами крови и повреждением эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией. Установлено, что нарушение эндотелийзависимой вазодилатации сопровождалось дисбалансом про- и антипротеолитических систем крови.

Были обследованы 68 больных АГ (средний возраст $54,9 \pm 2,9$ лет): у 9 больных (13,2%) отмечена первая степень АГ, у 19 больных (27,9%) – вторая и у 40 больных (58,8%) – третья степень АГ. По фактору суммарного стратификационного риска 89,5% больных АГ имели высокую, а 10,5% – очень высокую степень риска. По результатам пробы с реактивной гиперемией, являющейся «золотым стандартом» определения состояния эндотелия [4], нами показано, что у 63,2% больных АГ отсутствуют признаки дисфункции эндотелия, и они составили 1-ю клиническую группу, у 36,8% больных с АГ отмечено нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭВД), и они составили 2-ю клиническую группу. Контролем служили практически здоровые добровольцы ($n=30$), сопоставимые по возрасту и полу с больными клинических групп.

Таким образом, дисбаланс в системе протеиназы, ингибиторы ключевых протеолитических систем крови – калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой, истощение их адаптивного потенциала играют ведущую роль в развитии дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии.

Ключевые слова: калликреин-кининовая система, ренин-ангиотензиновая система, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия.

MARKERS OF ENDOTHELIUM DYSFUNCTION AT THE ARTERIAL HYPERTENSION

Chernogubova E.A.

State educational enterprise of highest professional education Rostov-on-Don state medical university, Central research laboratory, (Rostov-on-Don, 344022, the lane Nakhichevan, 29)

The research goal is to study the connection between activity of kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems of blood and endothelium damage in patients with arterial hypertension. It was found that the disorder of the endothelium-dependent vasodilatation was accompanied by an imbalance between pro- and antipoteolitic systems of blood.

68 patients АГ (middle age $54,9 \pm 2,9$ years) have been surveyed: at 9 sick (13,2 %) the first degree АГ, at 19 sick (27,9 %) - the second and at 40 sick (58,8 %) the third degree АГ is noted. Under the factor of total stratification risk of 89,5 % of patients АГ had high, and 10,5 % - very much a high risk. By results of test with jet гиперемией, being «the gold standard» condition definitions эндотелия [4], us it is shown that 63,2 % of patients АГ do not have dysfunction signs эндотелия, and they have made 1 clinical group, at 36,8 % of patients with АГ infringement эндотелийзависимой вазодилатации (ЭВД) is noted and they have made 2 clinical group. As control almost healthy volunteers ($n=30$), comparable on age and a floor with patients of clinical groups served.

Thus, a disbalance in system протеиназы ингибиторы key протеолитических blood systems - kallikrein-kininovej and renin-angiotenzinovej, an exhaustion of their adaptive potential, play the leading part in dysfunction development эндотелия at an arterial hypertension.

Key words: kallikrein-kinin system, renin-angiotensin system, endothelial dysfunction, arterial hypertension.

Ведущая роль эндотелия сосудов в поддержании «сосудистого здоровья» связана с регуляцией равновесного состояния таких противоположных процессов, как вазодилатация и вазоконстрикция, ингибирование и содействие пролиферации, синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов, выработка про- и противовоспалительных

факторов, анти- и проокислительных веществ [1]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД), являясь системной патологией, сопряженной с нарушением микроструктуры и секреторной функции эндотелиальных клеток, относится к числу ключевых звеньев патогенеза артериальной гипертонии (АГ).

В регуляции эндотелиально-вазальной системы организма принимают участие важнейшие протеолитические системы крови – калликреин-кининовая (ККС) и ренин-ангиотензиновая (РАС), регулирующие синтез и деградацию вазоактивных пептидов – брадикинина и ангиотензина II [2; 3]. Нарушение каких метаболических путей, протеолитических и медиаторных каскадов приводит к развитию дисфункции эндотелия не ясно.

Целью нашего исследования является выяснение молекулярных механизмов развития дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии.

Были обследованы 68 больных АГ (средний возраст $54,9 \pm 2,9$ лет): у 9 больных (13,2%) отмечена первая степень АГ, у 19 больных (27,9%) – вторая и у 40 больных (58,8%) – третья степень АГ. По фактору суммарного стратификационного риска 89,5% больных АГ имели высокую, а 10,5% – очень высокую степень риска. По результатам пробы с реактивной гиперемией, являющейся «золотым стандартом» определения состояния эндотелия [4], нами показано, что у 63,2% больных АГ отсутствуют признаки дисфункции эндотелия, и они составили 1-ю клиническую группу, у 36,8% больных с АГ отмечено нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), и они составили 2-ю клиническую группу. Контролем служили практически здоровые добровольцы ($n=30$), сопоставимые по возрасту и полу с больными клинических групп.

В сыворотке крови определяли основные показатели калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой систем: активность калликреина (К) (КФ 3.4.21.8) и содержание прекалликреина (ПК) [5], ингибиторную активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ), суммарную активность сериновых протеиназ [6], ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (КФ 3.4.15.1) [7]. Обработку полученных данных проводили общепринятыми методами медицинской статистики с использованием U-критерия Манна–Уитни с применением пакета прикладных программ Statistica 6.1. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p < 0,05$.

Результаты исследования показали, что у больных первой клинической группы активность калликреина на 49,0% ($p_a < 0,05$) выше, а содержание прекалликреина на 33,4% ($p_a < 0,05$) ниже соответствующих показателей в контрольной группе. Активность АПФ у больных с АГ без ЭД на 22,5% ($p_a < 0,05$) превышает таковую в контрольной группе.

Суммарная активность сериновых протеиназ у больных АГ без дисфункции эндотелия не отличалась от контрольных величин. Обращает на себя внимание увеличение антипротеолитического потенциала крови у больных АГ без нарушения сосудодвигательной функции эндотелия. Так, у этих больных ингибиторная активность - α_2 -МГ и α_1 -ПИ была на 28,6% ($p_a < 0,05$) и 41,2% ($p_a < 0,05$), соответственно, выше контрольных значений. Таким образом, при артериальной гипертензии, не осложненной развитием эндотелиальной дисфункции, активация калликреина, а следовательно, и продукция брадикинина ограничивается увеличением ингибиторной активности α_2 -МГ и α_1 -ПИ и активности АПФ.

Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации у больных второй клинической группы сопровождалось увеличением активности калликреина на 63,4% ($p_b < 0,05$) по сравнению с таковым у больных артериальной гипертензией без ЭД. Развитие эндотелиальной дисфункции и высокий уровень активности калликреина у этих больных компенсируется увеличением на 21,1% ($p_b < 0,05$) содержания прекалликреина и снижением ингибиторной активности α_2 -макроглобулина на 27,8 ($p_b < 0,05$) по сравнению с соответствующими показателями у больных артериальной гипертензией без ЭД. Активность АПФ, суммарная активность сериновых протеиназ и ингибиторная активность α_1 -протеиназного ингибитора у больных артериальной гипертензией с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации не отличается от таковой без признаков ЭД.

Таким образом, активация калликреинообразования у больных второй клинической группы не ограничена повышением ингибиторного звена ККС, что приводит к истощению ее адаптивного потенциала, дефициту вазодилатирующих факторов и, как следствие, к развитию эндотелиальной дисфункции.

При артериальной гипертензии эндотелий как высокоорганизованная регуляторная система выступает, с одной стороны, в качестве наиболее рано повреждаемого органа-мишени, а с другой – как орган, реализующий многие звенья патогенеза гипертензии.

Особую роль в развитии артериальной гипертензии играет гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы и главный эффектор этой системы – ангиотензин II. Свое мощное вазоконстрикторное действие ангиотензин II реализует через стимуляцию ангиотензиновых рецепторов 1 типа, локализованных на эндотелиальных и гладкомышечных клетках, что приводит к гиперпродукции мощного вазоконстриктора эндотелина-1 и ингибитора активатора-плазминогена 1-го типа (PAI-1). Увеличение продукции ангиотензина II, с другой стороны, стимулирует ангиотензиновые рецепторы 2 типа, что запускает каскад брадикинина и NO. Кроме того, ангиотензин II усиливает апоптоз эндотелиоцитов и вызывает миграцию и пролиферацию гладких миоцитов, что имеет большое значение в сосудистом ремоделировании. Вышеуказанные изменения приводят к состоянию

хронической активации эндотелия, трансформирующейся в дальнейшем в дисфункцию эндотелия.

Одним из важных механизмов развития и прогрессирования повреждений эндотелия и развития дисфункции эндотелия, по-видимому, является активация калликреин-кининовой системы крови при ослаблении контроля над активностью калликреина со стороны пула ингибиторов. В настоящее время контактная система активации прекалликреина рассматривается как триггерный механизм, запускающий активацию всех пяти протеолитических систем плазмы крови: свертывающей, фибринолитической, системы комплемента, а также калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой, кооперативное действие которых обеспечивает процессы адаптации и защиты организма [8; 9]. Несмотря на резкое увеличение в сыворотке крови активности калликреина – фермента, освобождающего из высокомолекулярного кининогена брадикинин – мощный вазодилататор, в свою очередь, являющийся стимулятором высвобождения и других эндотелийзависимых вазодилататоров, таких как оксид азота и простагландин (PGI₂), у больных обеих клинических групп отмечается рост артериального давления. Это связано, по-видимому, с увеличением активности АПФ, разрушающего брадикинин и освобождающего ангиотензин II, а также с нарушением рецепторных механизмов. Необходимо отметить, что независимо от брадикинина, реализующего свое воздействие через два вида брадикининовых рецепторов В₁ и В₂, калликреин также вносит свой вклад в регуляцию эндотелиальной системы через рецепторы, активируемые протеиназами (protease-activated receptors (PARs) [10].

Одной из причин активации протеолиза при развитии артериальной гипертензии является нарушение регуляции протеиназ, в частности, нарушение баланса в системе протеиназы-ингибиторы. В этой связи наиболее информативными являются не отдельные показатели активности протеолитических ферментов и их ингибиторов, а коэффициенты их соотношения, непосредственно отражающие протеолитический потенциал сыворотки крови. α_2 -Макроглобулин и α_1 -протеиназный ингибитор являются важнейшими факторами защиты эндотелия от деструктивного воздействия эндогенных протеиназ. Так, индекс ингибиторов (α_1 -ПИ/ α_2 -МГ) у больных первой клинической группы, несмотря на то что ингибиторная активность α_2 -МГ и α_1 -ПИ была на 28,6% ($p_a < 0,05$) и 41,2% ($p_a < 0,05$), соответственно, выше контрольных значений, не отличался от такового в контрольной группе. У больных второй клинической группы отмечено увеличение индекса ингибиторов на 26,1% ($p_b < 0,05$) по сравнению с таковым у больных с артериальной гипертензией без признаков ЭД. Увеличение индекса ингибиторов у этих больных связано со снижением ингибиторной активности α_2 -макроглобулина в сыворотке крови. Необходимо отметить, что α_2 -макроглобулин является основным переносчиком многих белков, ферментов и цитокинов,

а его различные конформационные формы модулируют деление и апоптоз клеток, процессы свертывания крови, ремоделирования тканей [9].

Таким образом, дисбаланс в системе протеиназы, ингибиторы ключевых протеолитических систем крови – калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой, истощение их адаптивного потенциала играют ведущую роль в развитии дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии.

Список литературы:

1. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Алиджанова Х.Г. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией // Терапевтический архив. – 1998. – № 4. – С. 15–19.
2. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Экспресс – метод определения активности ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 1. – С. 11–13.
3. Маянская С.Д., Антонов А.Р., Попова А.А. и др. Ранние маркеры дисфункции эндотелия в динамике развития артериальной гипертонии у лиц молодого возраста // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90. – № 1. – С. 32–37.
4. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека // Вопросы медицинской химии. – 1979. – Т. 25. – № 4 – С. 494–502.
5. Пасхина Т.С., Кринская А.В. Упрощенный метод определения калликреиногена и калликреина в сыворотке (плазме) крови человека в норме и при некоторых патологических состояниях // Вопросы медицинской химии. – 1974. – Т. 20. – № 6. – С. 660–663.
6. Schmaier A.H. The plasma kallikrein-kinin system: its evolution from contact activation // J. Thromb. Haemost. – 2007. – V. 5. – № 12. – P. 2323–2329.
7. Shen B., El-Dahr S.S. Cross-talk of the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems // Biol. Chem. – 2006. – V. 387. – № 2. – P. 145–150.
8. Yoshida H., Ura N. Role of kallikrein-kinin system in blood pressure regulation // Nippon. Rinsho. – 2006. – V. 64. – № 5. – P. 89–93.

Рецензенты:

Сашенков С.Л., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии Челябинской государственной медицинской академии, г. Челябинск.

Спиридонов А.М., д.м.н., профессор, главный врач «Центра гигиены и эпидемиологии Самарской области», г. Самара.