

УДК 616.12-008.331.1-06-056.25:618.173:616.13/16-008.6-018.74-078:616.151.511

## ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И АНГИОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Исламгалеева З.М., Хусаинова Л.Н., Мингазетдинова Л.Н., Муталова Э.Г.

*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия (450000, Уфа, ул. Ленина, 3), e-mail: rectorat@bashgmu.ru*

Цель – изучить показатели молекул межклеточной адгезии и фактора эндотелиального роста VEGF, их взаимосвязь с эндотелиальной дисфункцией у женщин артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. Материал и методы. В исследование включено 126 женщин артериальной гипертонией (АГ), из них у 22 была эссенциальная гипертония 1–3 степени без ожирения, у 104 на фоне АГ имелся метаболический синдром (МС). Женщины с МС были выделены в 2 группы: период менопаузы (2 группа) и репродуктивный (3 группа). Наличие эндотелиальной дисфункции оценивали по изучению моноцитарно-макрофагальных цитокинов (G-CSF и VEGF), по экспрессии молекул межклеточной адгезии (VCAM-1, ICAM-2, sP-селектин) и фактору фон Виллебранда. Результаты и обсуждение. У пациентов АГ отмечено развитие эндотелиальной дисфункции, что определяется нарастанием локального воспаления по показателю VCAM-1, G-CSF повышением прокоагуляционных компонентов (фактор фон Виллебранда, sP-селектин) и VEGF как фактора ангиогенеза. Также отмечено значимое увеличение полиморфного маркера S290N гена SELP (sP-селектин) и тенденция к нарастанию экспрессии маркера – 2578 (18) I/D гена VEGF. Выявлено повышение всех показателей с наличием метаболического синдрома у женщин, а при менопаузе высоко значимым оказался уровень VEGF, VCAM-1 и sP-селектин, что позволяет определить МС и менопаузу как дополнительные маркеры эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, менопауза, эндотелиальная дисфункция.

## EVALUATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND ANGIOGENESIS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Islamgaleeva Z.M., Khusainova L.N., Mingazetdinova L.N., Mutalova E.G.

*<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia (450000, Ufa, street Lenina, 3), e-mail: rectorat@bashgmu.ru*

The goal - to explore the parameters of intercellular adhesion molecules and endothelial growth factor VEGF, their relationship with endothelial dysfunction in women with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS). Material and methods . The study included 126 women with arterial hypertension, of whom 22 had essential hypertension 1 – Grade 3 non-obese, from 104 in the presence of AH had metabolic syndrome. Women with MS were allocated into 2 groups: menopause (group 2 ) and reproductive (group 3 ) . The presence of endothelial dysfunction was evaluated by studying the monocyte- macrophage cytokines (G-CSF and VEGF), for expression of intercellular adhesion molecules (VCAM- 1 , ICAM- 2, sP- selectin), and von Willebrand factor. Results and discussion. Patients AG noted development of endothelial dysfunction, as determined by increase of local inflammation in terms of VCAM-1, G-CSF increased procoagulation components (von Willebrand factor, sP-selectin) and VEGP as factor angiogenesis. It is also noted a significant increase in polymorphic marker gene S290N SeqP (sP-selectin) and a tendency to an increase in the expression of the marker – 2578 (18) I / D gene VEGP. Increase in all indicators revealed the presence of metabolic syndrome in women, menopause proved highly significant level VEGP, VCAM-1 and sP-selectin, which allows to determine the MS and menopause as additional markers of endothelial dysfunction.

Keywords: arterial hypertension, metabolic syndrome, menopause, endothelial dysfunction.

Артериальная гипертония занимает первое место по вкладу в смертность от болезней системы кровообращения, является ведущим фактором риска развития ишемической болезни сердца, где метаболические нарушения ускоряют прогрессирование заболевания, а наличие метаболического синдрома, длительный прием гормональных препаратов, возросшая частота курения, наследственная отягощенность определяют у женской популяции возможность

повышения фатальных и нефатальных осложнений [6]. Распространенность АГ по-прежнему составляет 39 % у мужчин и 41 % у женщин [5]. При рассмотрении АГ важным показателем является позиция суммарного сердечно-сосудистого риска, где очень высокий риск у женщин встречается чаще (27,9 %), чем у мужчин – 22,3 % [6,7]. Нарастание высокого риска с возрастом у женщин происходит быстрее, а после 45 лет чаще переходит в категорию очень высокого риска (47,3 и 43,6 % соответственно). Это можно, вероятно, объяснить наступлением менопаузы, чаще развитием избыточной массы тела и ожирения, сахарный диабет у женщин.

Артериальная гипертензия также является одной из составляющих метаболического синдрома (МС) наряду с ожирением, инсулинорезистентностью, гиперинсulinемией, дислипидемией. Инсулинорезистентность приводит к снижению реакции эндотелия на вазодилатацию, уменьшению протромботических свойств, увеличению адгезивных свойств по отношению лейкоцитов и тромбоцитов [1,2,3,4].

В настоящее время достаточно изучены показатели, определяющие нарушения вазодилатации сосудистой стенки, однако мало работ по определению участия молекул внеклеточного матрикса и ангиогенеза у женщин с АГ и метаболическим синдромом.

Цель исследования: изучить показатели молекул межклеточной адгезии и фактора эндотелиального роста (VEGF), их взаимосвязь с эндотелиальной дисфункцией у женщин артериальной гипертензией и метаболическим синдромом.

Материал и методы. В исследование включено 126 женщин с АГ (средний возраст –  $49,2 \pm 8,16$  лет). После оформления согласия на медицинское вмешательство и в соответствии с критериями исключения были сформированы профильные группы, сопоставимые по возрасту: 1 группа – пациенты с эссенциальной гипертензией (ЭГ) 1–3 степени ( $n = 22$  чел.) без ожирения (ИМТ в среднем  $24,9 \pm 1,16$  кг/м<sup>2</sup>), 2 группа – женщины с АГ и метаболическим синдромом (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) в состоянии менопаузы ( $n = 74$  чел.), 3 группа ( $n = 30$  чел.) – пациенты с АГ и МС репродуктивного возраста. Группу сравнения составили 112 условно здоровых донора (средний возраст  $44,1 \pm 2,3$  лет), 20 человек при клиническом обследовании. По встречаемости компонентов МС у 55 (43,8 %) пациентов выявлен 3-х компонентный МС (АГ, ожирение, гипергликемия), у 58 (45,9 %) – 4 компонентный (АГ, ожирение, гипергликемия, гипертриглицеридемия) и у 13 (10,3 %) лиц – 5 компонентный МС. Диагноз АГ верифицирован с учетом рекомендации ВОЗ (1999), МС диагностировался с помощью критериев NCEP — АГ/III (2001) и включал: абдоминальное ожирение (объем талии  $\geq 94$  см, ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), глюкоза крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/мл, триглицериды (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/мл, артериальное давление  $\geq 140/90$  мм рт. ст. (по ВОЗ). Средняя длительность АГ у

обследованных составила 9,1 года, семейный анамнез по АГ отмечали по группам 61,3 %; 57,8 % и 62,1 % соответственно.

Всем обследованным проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД), исследование углеводного обмена с определением концентрации глюкозы глюкозооксидазным методом с помощью стандартных наборов «BIOLA-TEST» LACHENA, концентрацию иммунореактивного инсулина в сыворотке крови с помощью стандартного набора «INSULIN RIA DSL 1600». Инсулинорезистентность оценивалась по методу HONO IR. Метаболический синдром выставлялся на основании критериев АТФ III. Исследование липидного обмена проводилось путем определения общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов на автоанализаторе «FP-901». Исследование межклеточной адгезии молекул (sVCAM-1, sICAM-2, sP-селектин) проводилось иммуноферментным методом на анализаторе «AMER CARD» с использованием коммерческих наборов, фактор фон Виллебранда (ФВ) определялся на способности бестромбоцитарной плазмы обследуемого в смеси с раствором ристомидина вызывать агглютинацию отмытых и фиксированных формалином тромбоцитов. Экспрессия цитокиновой системы исследовалась в сыворотках крови методом ИФА, используя тест-систему ООО «протеиновый контур», где изучались гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), который коррелирует выраженность воспалительного процесса эндотелия, а также фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), как ведущего фактора ангиогенеза, который блокирует апоптоз эндотелиальных клеток сосудов, усиливает их проницаемость и вазодилатацию.

Материалом молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови, проводилось определение полиморфных маркеров генов предрасположенности к эндотелиальной дисфункции – sP-селектина и фактора роста эндотелия VEGF. Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакетов статистических программ: STATISTIKA v. 7.0, Microsoft Access BIOSTAT с помощью биометрических методов анализа.

Результаты исследования и обсуждение. Артериальное давление варьировало от 150 до 240 мм рт. ст. для систолического (САД) и от 95 до 135 мм рт. ст. для диастолического давления (ДАД). Уровни концентрации глюкозы были самыми высокими во 2 группе (6,18, 5,24 и 6,60 ммоль/мл), превышая группу сравнения на 28,3 % и на 12,7 % 3 группу женщин.

Исследование хемокинов у женщин с АГ выявило значимое повышение содержания G-CSF во всех группах: до 11,98 (10,16; 13,08) пг/мл в 1 группе, до 12,3 (10,61; 13,99) пг/мл во 2 и до 13,4 (11,78; 15,08) пг/мл в 3 группе, т. е. наибольшие показатели содержания

фермента наблюдались в группе больных АГ с метаболическим синдромом ( $p < 0,01$ ). Фактор роста эндотелия сосудов VEGF является ведущим показателем нарушения функции эндотелия. Получен большой разброс VEGF у больных АГ (46,25 – 160,58 пг/мл) и достигает значимых величин у всех больных по отношению группы сравнения. У пациентов 1 группы с ЭГ он составил 118,16 (105,74; 136,58) пг/мл ( $p = 0,016$ ), превышая группу сравнения в 2 раза. В группе больных АГ с МС он увеличивался в 2,6 раза у 2 группы — 132,5 (118,22; 156,78) пг/мл ( $p = 0,002$ ) и был близок в 3 группе — 120,5 (60,82; 144,48) пг/мл. (Рис. 1).

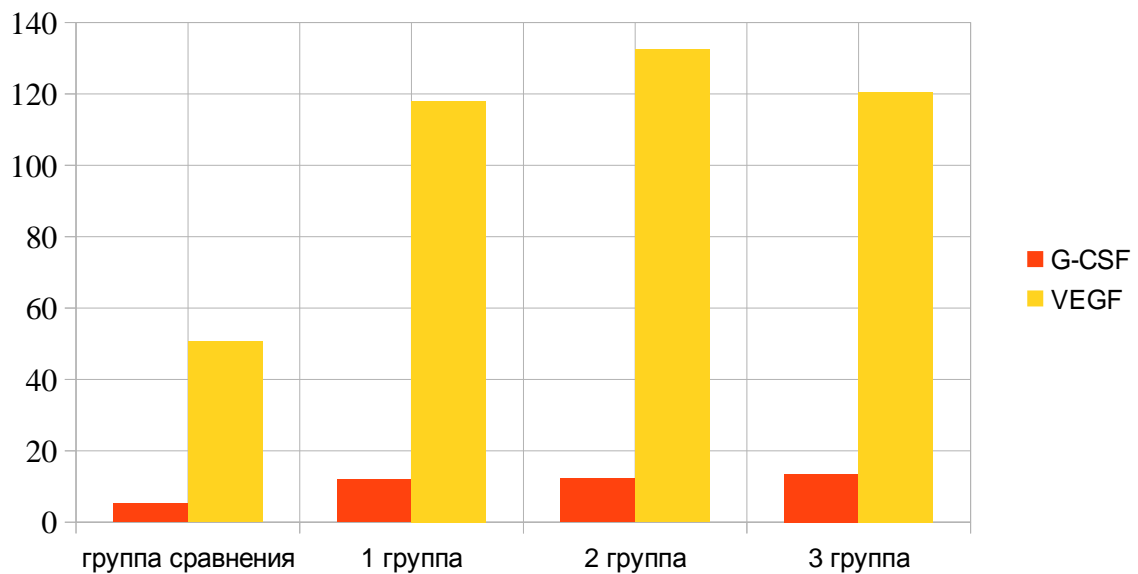


Рис. 1. Продукция G-CSF и VEGF у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом

Примечание: достоверность различий с группой сравнения: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

В целом, отмечено увеличение продукции хемокинов у всех больных с АГ. Если показатели G-CSF увеличивались одинаково во всех группах пациентов с АГ и незначительным превышением в 3 группе, то фактор эндотелиальной дисфункции VEGF был наибольшим у женщин в менопаузе (2 группа) и одинаков в 1 и 3 группах, превышая группу сравнения в 2 раза. Следовательно, метаболический синдром у женщин становится предиктором в развитии эндотелиальной дисфункции у больных АГ, где повышение продукции цитокинов G-CSF и VEGF свидетельствует об их значимости в патогенезе АГ.

В процессе повреждения эндотелия увеличиваются адгезивные свойства крови по отношению к форменным элементам. Молекулы адгезии, обеспечивая регуляцию иммунных процессов, отражают активацию или повреждения эндотелия.

Определение экспрессии растворимых молекул адгезии выявило разнонаправленное их действие (табл.1).

Таблица 1

Показатели молекул межклеточной адгезии у женщин артериальной гипертонией с метаболическим синдромом

Показатели	Сравнение n = 20	Артериальная гипертония		
		1 группа n = 22	Метаболический синдром	
			2 группа n = 74	3 группа n = 30
VCAM — 1, пг/мл	[781,32] 716,20; 846,44	[839,56] 783,73; 859,30	[925,72]* 872,70; 987,74	[831,57] 755,74; 886,80
ICAM — 2, пг/мл	[680,45] 515,36; 797,15	[372,44] 345,77; 398,12	[355,98]* 321,16; 390,80	[411,97]* 361,20; 461,87
sP- селектин, пг/мл	[178,22] 141,34; 209,56	[183,54] 163,56; 202,50	[411,59]** 396,67; 426,51	[292,78]* 279,54; 307,02

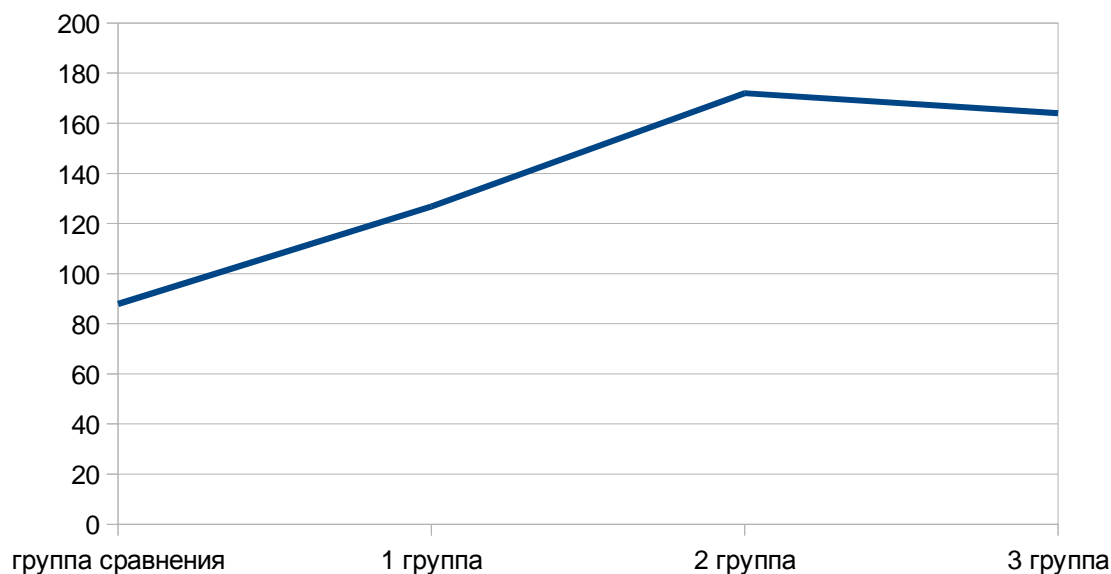
Примечание: достоверность различий с группой сравнения \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

У всех пациентов наблюдалось повышение экспрессии VCAM -1, наиболее высокие показатели получены у больных 2 группы, они превышали на 25,7 % данные группы сравнения и на 11,3 % больных 3 группы женщин без менопаузы. Но значимыми оказались результаты экспрессии VCAM-1 только в период менопаузы у женщин АГ с МС. Полученные данные указывают на возможность обеспечения адгезии лейкоцитов через взаимодействие с лейкоцитарным воспалением и становятся показателем локального воспаления сосудистой стенки.

При изучении молекулы адгезии ICAM-2 у больных АГ отмечено снижение по сравнению с контролем во всех группах, что, возможно, определяется слабой связью данного иммуноглобулина с функционирующим эндотелием.

Содержание sP-селектина имело отчетливую тенденцию к повышению. Если в 1 группе пациентов с ЭГ sP-селектин был близок к показателям группы сравнения, то с развитием метаболического синдрома он возрастал на 64,3 % ( $p=0,01$ ) в 3 группе по отношению группы сравнения и на 131 % во 2 группе женщин с наличием менопаузы, отражая высокий тромбогенный риск. Метаболический синдром при АГ становится предиктором развития гиперкоагуляционного синдрома на фоне эндотелиальной дисфункции особенно у женщин с ожирением в менопаузе.

Также повышался уровень протромбогенного фактора фон Виллебранда с наличием АГ и метаболического синдрома (рис. 2).



*Рис. 2. Уровень фактора фон Виллебранда у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом*

Примечание: достоверность различий \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Показатели ФВ у обследованных больных с АГ значительно превышали значения группы сравнения. У пациентов 1 группы он превышал на 44,8 % – составил 126,82 % (98,4; 142,3 %), у больных с МС содержание ФВ высоко значимо увеличивалось на 97,7 % (172,18 %; 158,3 % и 198,6 %) во 2 группе и на 87,3 % (164,08 %; 146,2 и 184,1 %) в 3 группе. Более высокие показатели ФВ у больных с метаболическим синдромом позволяют отнести МС при АГ к маркерам эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, у женщин АГ с метаболическим синдромом наблюдаются нарушения функции эндотелия, которые прогрессируют в связи с метаболическими нарушениями и повышаются при менопаузе, ускоряют дисфункцию эндотелия сосудов и проявляются высоко значимым нарастанием локального иммунного воспаления (VCAM – 1), гиперкоагуляционного синдрома (sP-селектин, ФВ), что определяет и ускоряет состояние ангиогенеза (VEGF).

Эндотелиальная дисфункция, вызванная различными повреждениями, ведет к развитию компенсаторных реакций, которые нарушают гомеостатические свойства эндотелия, увеличивают его адгезивные свойства по отношению к лейкоцитам и тромбоцитам, повышают проницаемость, усиливают прокоагулянтные свойства и ангиогенез.

Нами проведен анализ ассоциаций полиморфных локусов молекул адгезии sP-селектин и сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF. Установлено, что у женщин АГ статистически значимо увеличена частота генотипа SELP S290N\* S/\*N (sP-селектин) по сравнению с группой контроля (36,86 % и 27,27 % соответственно,  $p = 0,011$ ) и аллеля

SELP\*N (29,58 % и 19,29 %,  $p = 0,001$ ).

Анализ распределений частот генотипов и аллелей полиморфизма – 2549 (18) I/D гена VEGF показал, что в группе пациентов с наличием АГ статистически достоверно снижена частота генотипа VEGF \*D/D по отношению группы сравнения (19,78 % и 28,52 % соответственно) при незначимом повышении генотипа \*I/I до  $18,92 \pm 2,23$  % (в контроле  $16,05 \pm 2,16$  %,  $p = 0,125$ ).

Следовательно, анализ ассоциаций полиморфного маркера S290N гена SELP у больных АГ выявил значимое повышение генотипа \*S/N и аллеля \*N в сочетаниях, маркирующих повышенный риск развития эндотелиальной дисфункции у женщин.

Анализ сочетаний генотипов и аллелей в распределении частот полиморфного маркера – 2549 (18) I/D гена VEGF выявил снижение (D) нуклеотидной вставки у больных АГ. В выборках популяции чаще встречается генотип \*I/I и аллель \*I (49,2 % и 43,18 % соответственно с группой сравнения,  $p = 0,052$ ).

Повышенная экспрессия SELP у больных АГ может быть использована в качестве предиктора неблагоприятного течения артериальной гипертонии у женщин с метаболическим синдромом путем нарушения функции эндотелия.

Ассоциация полиморфного маркера – 2578 (18) I/D гена VEGF у больных АГ ассоциирован с риском сердечно-сосудистых осложнений, а его повышение, вероятно, определяет готовность к ангиогенезу на фоне эндотелиальной дисфункции. Отмечена корреляция средней силы полиморфного генотипа \*I/I с ФВ ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,029$ ).

Таким образом, полученные нами данные по изучению показателей эндотелиальной дисфункции выявили достоверные различия в повышении содержания моноцитарно-макрофагального фактора воспаления G-CSF, фактора роста эндотелия VEGF и молекулы межклеточной адгезии VCAM-1 и sP-селектин у больных АГ с метаболическим синдромом, что определяет развитие у них эндотелиальной дисфункции с гиперкоагуляцией. Наличие менопаузы у женщин с АГ становится дополнительным маркером повреждения эндотелия.

#### Выводы

1. Эндотелиальная дисфункция была отмечена во всех группах женщин с артериальной гипертонией, однако с развитием метаболического синдрома нарастало локальное воспаление по уровню G-CSF и VCAM-1, а значимое повышение sP-селектина, ФВ определяло выраженность гиперкоагуляционного синдрома при нарушениях метаболизма.
2. У больных с АГ и МС в менопаузе имеются максимальные значения VEGF, меньше у пациентов 1 группы без выраженных различий между группами. Отмечено повышение полиморфного маркера – 2578 (18) I/D гена VEGF генотипа \*I/I у больных АГ по сравнению

с контролем. Вероятно, данная мутация формирует потенциальный фактор неблагоприятного развития эндотелиальной дисфункции с наличием ангиогенеза.

### Список литературы

1. Алмазов В. А. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте / В. А. Алмазов, О. А. Беркович, М. Ю. Симникова и др. // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 24-29.
2. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы лечения // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 27. – С. 1494-1503.
3. Ковалев И. А. Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу сердечной недостаточностью // Кардиология. – 2004. – № 1. – С. 39-42.
4. Оганов Р. Г. Абдоминальное ожирение у больных артериальной гипертонией, атерогенные нарушения в системах транспорта липидов и обмена углеводов / Р. Г. Оганов, Н. В. Перова, М. Н. Мамедов и др. // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 5(1). – С. 111-115.
5. Оганов Р. Г. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р. Г. Оганов, А. В. Концевая, А. М. Калинина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (4). – С. 4-9.
6. Шальнова С. А. Тенденции смертности в России в начале XXI века / С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (6). – С. 5-10.
7. Action plan for the global strategy for prevention and control of noncommunicable disease. WHO. 2009.

### Рецензенты:

Загидуллин И.М., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИПО БГМУ, г. Уфа;

Мирсаева Г.Х., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии БГМУ, г. Уфа.