

Иммунная активация и функциональное состояние эндотелия у больных гипертонической болезнью

Т.В. АЩЕУЛОВА, О.Н. КОВАЛЁВА, Н.Н. ГЕРАСИМЧУК

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Резюме

Цель исследования. Изучение системы оксида азота, активности эндотелиальной (e-NOS) и индуцибельной (i-NOS) NO-синтазы во взаимосвязи с уровнем α -фактора некроза опухоли (α -ФНО) и его растворимого рецептора I типа (p- α -ФНО-RI) в зависимости от степени гипертонической болезни (ГБ).

Материалы и методы. В условиях стационара 11-й ГКБ г. Харькова обследовали 317 пациентов, среди которых 284 с 1—3-й степенью ГБ в возрасте от 30 до 65 лет (средний возраст $54,7 \pm 0,58$ года), которым ранее не проводили регулярную антигипертензивную терапию, и 33 практически здоровых. Об иммунной активации судили по уровню в сыворотке крови провоспалительного цитокина α -ФНО у всех обследованных и p- α -ФНО-RI, определяемых иммуноферментным методом. У 100 пациентов из данной группы обследованных для изучения функционального состояния эндотелия биохимическим методом определяли уровень стабильных конечных метаболитов оксида азота, содержание S-нитрозотиола и активность NO-синтазы. Контрольную группу составили 16 практически здоровых лиц.

Результаты. Установлено повышение циркулирующего уровня провоспалительных цитокинов (α -ФНО, p- α -ФНО-RI), уровня S-нитрозотиола и активности i-NOS. В то же время отмечалось снижение активности e-NOS и уровня конечных метаболитов оксида азота — нитритов и нитратов.

Заключение. У больных ГБ снижается содержание конечных метаболитов оксида азота, что косвенно указывает на уменьшение его вазоактивной части, и повышается количество стабильного метаболита NO — S-нитрозотиола. Это ассоциируется с увеличением окисления NO в условиях окислительного стресса и дисфункции эндотелия. Повышение количества S-нитрозотиола у обследованных больных может быть связано с увеличением i-NOS. Доказана роль иммуновоспалительной активации, опосредованной провоспалительными цитокинами, в частности повышением уровней активности α -ФНО и p- α -ФНО-RI.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, оксид азота, S-нитрозотиол, e-NOS, i-NOS, α -ФНО, p- α -ФНО-RI.

Endothelial immune activation and functional state in patients with hypertensive disease

T.V. ASHCHEULOVA, O.N. KOVALYOVA, N.N. GERASIMCHUK

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

Aim. To investigate the nitric oxide (NO) system, the activity of endothelial NO synthase (e-NOS) and inducible NO synthase (i-NOS) in relation to the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and its soluble receptor type I (sTNFRI) depending on the grade of hypertensive disease (HD).

Subjects and methods. A total of 317 patients, including 284 patients aged 30 to 65 years (mean age 54.7 ± 0.58 years) with Grades 1—3 HD who had not previously received regular antihypertensive therapy and 33 apparently healthy individuals, were examined at Kharkov City Clinical Hospital Eleven. Immune activation was judged by the serum levels of the proinflammatory cytokine TNF- α in all the examinees and y those of sTNFRI, which were measured by enzyme immunoassay. To study the endothelial functional state, the level of stable end metabolites of nitric oxide, that of S-nitrosothiol and the activity of NO synthases were biochemically determined in 100 patients from this group. A control group consisted of 16 apparently healthy individuals.

Results. There were increases in the circulating levels of proinflammatory cytokines (TNF- α , sTNFRI), the content of S-nitrosothiol and the activity of i-NOS. At the same time, there were decreases in the activity of e-NOS and the level of end nitric oxide metabolites, such as nitrites and nitrates.

Conclusion. In patients with HD, the end metabolites of nitric oxide decrease, which indirectly shows a reduction in its vasoactive part, and the stable NO metabolite S-nitrosothiol increases. This is associated with enhanced NO oxidation under conditions of oxidative stress and endothelial dysfunction. The higher amount of S-nitrosothiol in the examinees may be associated with increased i-NOS. The immunoinflammatory activation mediated by the proinflammatory cytokines, particularly by the enhanced activity of TNF- α and sTNFRI, has been proven to play a role.

Keywords: hypertensive disease; nitric oxide, S-nitrosothiol, endothelial nitric oxide synthase, inducible nitric oxide synthase, tumor necrosis factor- α (TNF- α), soluble TNF- α receptor type I.

АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
ГБ — гипертоническая болезнь
ДЭ — дисфункция эндотелия
ОС — окислительный стресс
p- α -ФНО-RI — растворимый рецептор I типа α -фактора некроза опухоли

СН — сердечная недостаточность
NOS — NO-синтаза
 α -ФНО — α -фактор некроза опухоли
e-NOS — эндотелиальная NOS
i-NOS — индуцибельная NOS

Гипертоническая болезнь (ГБ) — сложная медико-социальная проблема во всем мире, занимающая одно из ведущих мест в структуре кардиальной патологии в связи со значительной распространенностью и ранним развитием осложнений. В настоящее время проблема ГБ выходит за рамки кардиологической, принимая многодисциплинарный и социально значимый характер.

Патогенез ГБ представляет собой многокомпонентный процесс. Одним из первых проявлений является развитие дисфункции эндотелия (ДЭ).

В последние годы доказана роль иммуновоспалительной активации, опосредованной провоспалительными цитокинами, и окислительного стресса (ОС) в развитии ДЭ [1–3]. Среди провоспалительных цитокинов особого внимания в контексте ГБ заслуживает α -фактор некроза опухоли (α -ФНО) [4].

Цель исследования — изучение системы оксида азота, активности эндотелиальной (e-NOS) и индуцибельной (i-NOS) NO-синтаз во взаимосвязи с уровнем α -ФНО и его растворимого рецептора I типа (p- α -ФНО-RI) в зависимости от степени ГБ.

Материалы и методы

В условиях стационара 11-й ГКБ г. Харьков обследовали 317 лиц, среди которых 284 пациента с 1–3-й степенью ГБ в возрасте от 30 до 65 лет (средний возраст $54,7 \pm 0,58$ года), которым ранее не проводили регулярную антигипертензивную терапию, и 33 практически здоровых. Из них 171 (60%) женщина и 113 мужчин (40%), длительность заболевания которых в среднем составила $10,09 \pm 0,48$ года.

На основании комплексного клинико-инструментального обследования верификация диагноза и определение степени ГБ проведены согласно критериям, рекомендованным European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC), 2013. У 100 пациентов диагностирована ГБ 1-й степени; у 92 пациентов — 2-й степени, у 92 пациентов — 3-й степени. Критериями исключения больных из исследования помимо симптоматического характера артериальной гипертонии (АГ) служили сопутствующие воспалительные, эндокринные и другие заболевания, которые могли влиять на активность окислительных процессов. Для исключения вторичного характера АГ всем пациентам согласно приказу МЗ Украины №247 (1998 г.) выполняли следующий объем обязательных исследований: измерение артериального давления (АД) на ногах (у лиц моложе 45 или старше 55 лет); аускультация сердца и сосудов: шеи, в паравертебральных точках, что соответствует V–XII ребрам, а также в точках проекции почечных артерий; общий анализ крови, общий анализ мочи (неоднократно), анализ мочи по Аддису—Каковскому (Амбурже, Нечипоренко, Зимницкому); определение в крови содержания калия, натрия, креатинина, глюкозы, холестерина и его содержание в липопротеидах разных классов; определение суточной протеинурии, скорости клубочковой фильтрации; электрокардиография, офтальмологическое исследование глазного дна, эхокардиография, определение роста и массы тела пациента. Проведены консультации эндокринолога, нефролога, гематолога с целью исключения вторичного характера ГБ.

Анамнез повышения уровня АД мене 5 лет отмечался у 37% лиц, от 5 до 10 лет у — у 26%, более 10 лет — у 37%. У 9% пациен-

тов в анамнезе имелся ишемический инсульт, у 7% — инфаркт миокарда. У отдельных больных диагностированы такие сопутствующие заболевания, как ишемическая болезнь сердца в виде стенокардии напряжения I (у 20), II (у 66) и III (у 48) функциональных классов, а также диффузный кардиосклероз (у 72). При изучении состояния глазного дна гипертоническая ангиопатия сетчатки выявлена у 70 (59,86%) пациентов. Неврологическое обследование показало наличие дисциркуляторной энцефалопатии с астеноневротическим (у 59), вестибулоатактическим синдромами (у 42) и ликворной гипертензией (у 34).

У 266 (93,66%) пациентов течение АГ осложнено сердечной недостаточностью (СН). У 74 (26,06%) больных установлена СН I степени, у 168 (59,15%) — СН II степени и у 24 (8,45%) — СН III степени. У 18 (6,34%) пациентов признаки СН отсутствовали.

У 100 пациентов (81% женщин и 19% мужчин) из данной группы для изучения функционального состояния эндотелия определяли уровень стабильных конечных метаболитов оксида азота, содержание S-нитрозотиола и активность NO-синтаз. При этом у 18 пациентов диагностирована ГБ 1-й степени, у 27 — 2-й степени, у 55 — 3-й степени. Контрольную группу составили 16 практически здоровых лиц, по полу и возрасту сопоставимых с больными основной группы.

Об иммунной активации судили по уровню в сыворотке крови провоспалительного цитокина α -ФНО у всех обследованных и его растворимого рецептора I типа (p- α -ФНО-RI). Показатели определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов ProCon TNF α («Протсинный контур», Санкт-Петербург, Россия) и sTNF-RI EASIA («BioSource Europe S.A., Бельгия») соответственно.

Уровень α -ФНО определяли следующим образом: набор ProCon TNF α предназначен для количественного определения α -ФНО человека в плазме, сыворотке и культуральных жидкостях в интервале концентраций от 20 до 2000 пкг/мл. В наборе ProCon TNF α для определения α -ФНО использован твердофазный иммуноферментный метод с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Согласно методике нормальный уровень α -ФНО в сыворотке крови здорового человека, как правило, не превышает 50 пкг/мл.

Уровень стабильных конечных метаболитов оксида азота NO (нитрита NO $^{2-}$ и нитрата NO $^{3-}$), содержание S-нитрозотиола и активность NO-синтаз (NOS) определяли биохимическим методом. Общую активность NOS оценивали согласно методике L. Green по количеству образованного после инкубирования нитрит-аниона.

Все иммуноферментные и биохимические исследования выполняли на базе ЦНИИЛ ХНМУ.

Кровь у пациентов для иммуноферментного и биохимического исследований брали утром, на следующий день после поступления пациента в стационар через 12–18 ч после приема пищи. Образцы крови брали из локтевой вены. При этом все больные находились в условиях одинаковой двигательной активности и не принимали нитросодержащих препаратов, а также не употребляли продуктов с богатым содержанием нитратов и нитритов.

Статистическую обработку данных исследования проводили с помощью программы Statistica 6 и программы Microsoft Excel 2000 (версия 9.0.3821 SR-1) и представляли исследуемые величины в следующем виде: выборочное среднее значение (Mean) \pm стандартное отклонение (SD). Соответствие данных нормальному распределению Гауса выявляли при визуальном анализе категоризированных гистограмм, а также при использовании тестов Колмогорова—Смирнова, Шапиро—Уилка и Лиллиефорса. Про-

Сведения об авторах:

Ащеулова Татьяна Вадимовна — д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренней медицины №1, основ биоэтики и биобезопасности

Ковалёва Ольга Николаевна — д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренней медицины № 1, основ биоэтики и биобезопасности

Контактная информация:

Герасимчук Нина Николаевна — к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренней медицины № 1, основ биоэтики и биобезопасности; тел.: (097)120-6872, (057)737-5672, (057)725-1197; e-mail: sergerasimchuk@yandex.ru

верку гипотез о равенстве генеральных средних осуществляли с помощью критерия *t* Стьюдента и критерия согласия χ^2 .

Результаты

В ходе исследования установлено достоверное повышение уровня депонирования свободного NO — S-нитрозотиола. У пациентов с ГБ отмечалось увеличение содержания S-нитрозотиола в сыворотке крови в 2 раза ($0,44 \pm 0,163$ ммоль/л) по сравнению с группой контроля ($0,22 \pm 0,039$ ммоль/л; $p < 0,05$). Содержание нитритов (NO_2^-) и нитратов (NO_3^-), напротив, уменьшалось в сыворотке крови пациентов с ГБ. Уменьшение содержания NO_2^- ($13,85 \pm 6,25$ мкмоль/л) и NO_3^- ($20,17 \pm 8,15$ мкмоль/л) у обследованных пациентов по сравнению с группой контроля (соответственно NO_2^- $14,19 \pm 1,80$ мкмоль/л и NO_3^- $24,06 \pm 2,46$ мкмоль/л) имело характер тенденции.

Анализ NOS у обследованных с ГБ по сравнению с группой контроля показал достоверное повышение среднего показателя активности i-NOS в 2,84 раза ($0,591 \pm 0,093$ против $0,208 \pm 0,089$; $p < 0,05$); в то же время снижение активности NOS в 1,05 раза ($0,739 \pm 0,1$ против $0,782 \pm 0,045$; $p > 0,05$) по сравнению с таковым в группе контроля оставалось на уровне тенденции.

Анализ активности провоспалительных цитокинов показал значительное увеличение уровня α -ФНО у пациентов с ГБ по сравнению с контролем: $186,56 \pm 18,12$ и $13,23 \pm 3,40$ пкг/мл соответственно ($p < 0,05$). Среднее содержание α -ФНО в 14,1 раза превышало контрольные значения. Подобная тенденция прослеживалась и для растворимых фракций рецепторов к α -ФНО. Уровень р- α -ФНО-RI при ГБ также превышал таковой в контрольной группе: $2,14 \pm 0,28$ и $1,20 \pm 0,60$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$). Среднее содержание р- α -ФНО-RI у пациентов с повышенной активностью α -ФНО, обусловленной повышением АД, выросло в 1,78 раза, или на 78,3%, по сравнению с контролем.

В целях выяснения влияния не только наличия, но и степени повышения АД на функциональное состояние эндотелия синтез α -ФНО и р- α -ФНО-RI всех больных разделили на группы в зависимости от степени ГБ. Содержание последних показателей в плазме крови у обследованных больных и лиц контрольной группы представлены в таблице.

По нашим данным, при относительно незначительном повышении АД (АГ 1-й степени) и длительности заболевания $5,52 \pm 1,2$ года отмечалось увеличение содержания в плазме крови α -ФНО ($111,59 \pm 26,11$ пкг/мл) и р- α -ФНО-RI ($2,02 \pm 0,22$ нг/мл) по сравнению с таковым у лиц с нормальным АД ($p < 0,05$). В дальнейшем (длительность заболевания $7,52 \pm 1,36$ года) при более значительном повышении АД (2-я степень АГ) отмечалось более выраженное, чем у больных с АГ 1-й степени, повышение продукции α -ФНО ($142,15 \pm 27,17$ пкг/мл; $p < 0,05$) и р- α -ФНО-RI ($2,13 \pm 0,16$ нг/мл; $p > 0,05$). При максимальном уровне АД (АГ 3-й степени) и максимальной длительности ГБ ($13,20 \pm 1,56$ года) содержание α -ФНО уменьшалось ($116,78 \pm 18,53$ пкг/мл; по сравнению с пациентами с АГ 2-й степени; $p < 0,05$), а увеличение содержания в плазме крови р- α -ФНО-RI продолжалось ($2,19 \pm 0,08$ нг/мл; $p > 0,05$).

Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о росте продукции провоспалительных

цитоклинов в ответ на относительно краткосрочные перегрузки повышенным давлением. В результате ряда экспериментов установлено, что при более длительной АГ наблюдалось генерализованное снижение выброса биоактивности α -ФНО независимо от уровня АД [4, 5]. Подобная тенденция обнаружена и в нашем исследовании.

Установлено, что уровень α -ФНО и р- α -ФНО-RI возрастал при увеличении длительности АГ. У пациентов с продолжительностью заболевания менее 5 лет содержание α -ФНО соответствовало $108,82 \pm 22,00$ пкг/мл, р- α -ФНО-RI — $2,00 \pm 0,13$ нг/мл; при продолжительности АГ от 5 до 10 лет отмечались достоверно высокие средние уровни α -ФНО — $118,32 \pm 24,00$ пкг/мл и р- α -ФНО-RI — $2,12 \pm 0,18$ нг/мл ($p < 0,05$ в обоих случаях). У пациентов с максимальным сроком заболевания средний уровень α -ФНО составил $114,88 \pm 24,11$ пкг/мл и р- α -ФНО-RI — $2,28 \pm 0,14$ нг/мл ($p < 0,05$ в обоих случаях). Однако динамика соотношения α -ФНО/р- α -ФНО-RI отражает снижение иммуноспалительной активности при длительном (более 10 лет) течении АГ. Размер α -ФНО/р- α -ФНО-RI, отображающий соотношение комплекса лиганд—рецептор, контрольной группы практически здоровых лиц составляла $11,03 \pm 2,84$. Так, у пациентов с длительностью АГ мене 5 лет (1-я группа) данный показатель соответствовал $54,41$, несущественно увеличился до $55,81$ при длительности АГ от 5 до 10 лет (2-я группа) и снизился до $50,39$ у лиц с длительностью АГ более 10 лет (3-я группа). Динамика данного показателя свидетельствовала о его росте у пациентов с различной длительностью АГ по сравнению со здоровыми лицами (при сравнении группы контроля с пациентами со сроком течения АГ менее 5 лет, от 5 до 10 лет и более 10 лет $p < 0,05$ по критерию χ^2). Максимальное значение обнаружено у пациентов с длительностью АГ от 5 до 10 лет, отображающее более значительный рост α -ФНО по сравнению с его естественным антагонистом р- α -ФНО-RI ($p = 0,99$ по сравнению с пациентами с длительностью АГ менее 5 лет; $p = 0,77$ по сравнению с пациентами с длительностью АГ более 10 лет по критерию χ^2). У пациентов с длительностью АГ более 10 лет наблюдалось снижение отношения α -ФНО/р- α -ФНО-RI по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп ($p = 0,97$ по сравнению с пациентами с длительностью АГ менее 5 лет по критерию χ^2).

Согласно данным, представленным в таблице, у пациентов с ГБ отмечалось достоверное увеличение содержания S-нитрозотиола в сыворотке крови: в 1,87 раза (у лиц с АГ 1-й степени), в 1,97 раза (у лиц с АГ 2-й степени) и в 2 раза (у лиц с АГ 3-й степени) по сравнению с группой контроля. При 3-й степени АГ среднее содержание S-нитрозотиола было максимальным по сравнению с таковым при АГ 2-й и 1-й степени, при АГ 2-й степени данный показатель превышает значение последнего при АГ 1-й степени. Однако динамика среднего содержания S-нитрозотиола в зависимости от степени АГ носила характер тенденции.

Содержание нитритов и нитратов, напротив, снижено по сравнению с таковым в группе контроля. Наиболее значительно снижены последние показатели у обследованных больных с АГ 3-й степени: NO_2^- в 1,04 раза ($p > 0,05$) и NO_3^- в 1,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. При 2-й степени АГ содержание нитритов не отличалось от такового в группе контроля. Недостоверно снижались данные показатели при сравнении последних у лиц с

Уровень S-нитрозотиола, NO²⁻, NO³⁻, i-NOS, e-NOS, α-ФНО, p-α-ФНО-RI у больных ГБ с различной степенью АГ и лиц контрольной группы

Показатель	Контроль	Обследованные с ГБ, степень АГ		
		1-я	2-я	3-я
S-нитрозотиол, ммоль/л	0,22±0,39	0,413±0,159*	0,434±0,178*	0,460±0,157*
NO ²⁻ , мкмоль/л	14,19±1,8	13,7±4,61	14,2±7,467	13,6±6,16
NO ³⁻ , мкмоль/л	24,06±2,46	21,62±7,62	20,09±9,62	19,73±7,63*
i-NOS, пмоль/(мин·мг белка)	0,208±0,089	0,585±0,086*	0,561±0,094*	0,608±0,09* ^{***}
e-NOS, пмоль/(н·мг белка)	0,782±0,045	0,734±0,079*	0,699±0,131*	0,761±0,10* ^{***}
α-ФНО, пкг/мл	13,23±3,40	111,59±26,11*	142,15±27,17* ^{***}	116,78±18,53* ^{***}
p-α-ФНО-RI, нг/мл	1,20±0,60	2,02±0,22*	2,13±0,16*	2,19±0,08*

Примечание. Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с * — контрольной группой, ** — пациентами с АГ 1-й степени; *** — пациентами с АГ 2-й степени.

АГ 3-й степени с пациентами с АГ 2-й и 1-й степени, и у лиц с АГ 2-й и 1-й степени.

Рассматривая активность e-NOS у пациентов с разной степенью АГ, мы выявили достоверное снижение средних значений последнего показателя: в 1,06 раза, или на 6,14% (у лиц с АГ 1-й степени), в 1,1 раза, или на 10,62% (у лиц с АГ 2-й степени), и в 1,02 раза, или на 2,69% (у лиц с АГ 3-й степени), по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Вместе с тем активность i-NOS у данных больных достоверно превышала среднее значение активности последнего показателя у лиц с нормальным АД: в 2,8 раза, или на 181,25% (у лиц с АГ 1-й степени), в 2,7 раза, или на 169,97% (у лиц с АГ 2-й степени), и в 2,9 раза, или на 192,3% (у лиц с АГ 3-й степени); $p < 0,05$ для всех сравнений.

В результате корреляционного анализа у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени между содержанием в плазме α-ФНО и активностью i-NOS получена недостоверная прямая корреляция: при АГ 1-й степени $r = 0,311$ ($p = 0,38$); при АГ 2-й степени $r = 0,294$ ($p = 0,40$). У лиц с АГ 3-й степени между последними показателями получена достоверная обратная корреляция ($r = -0,676$; $p = 0,032$). Полученный результат объясняется снижением выброса α-ФНО в результате истощения клеток — продуцентов цитокина с возрастом и длительностью АГ, с одной стороны, и инактивацией его растворимыми рецепторами p-α-ФНО-RI, с другой стороны.

Обсуждение

Нами установлено повышение уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов (α-ФНО, p-α-ФНО-RI), уровня S-нитрозотиола и активности i-NOS. В то же время отмечено снижение активности e-NOS и уровня конечных метаболитов оксида азота — нитритов и нитратов.

В данном случае у лиц с АГ 1-й степени отрыв экстрацеллюлярных частей p-α-ФНО-RI при высоком уровне циркулирующего цитокина можно расценить как адаптивный механизм, который, с одной стороны, уменьшает количество активных рецепторов на поверхности клеток-мишеней, а с другой стороны, путем связывания с α-ФНО растворимые формы рецепторов (p-α-ФНО-RI) могут нейтрализовать его биоактивность. У лиц с АГ 2-й степени одновременное увеличение содержания p-α-ФНО-RI, возможно, недостаточно для нейтрализации негативного действия α-ФНО, о чем свидетельствует дальнейшее увеличение отношения α-ФНО/p-α-ФНО-RI (66,74) по

сравнению с таковым у пациентов с АГ 1-й степени (55,24) и лиц с нормальным АД (11,03). При максимальном уровне АД (3-я степень АГ) содержание α-ФНО уменьшалось по сравнению с таковым у пациентов с АГ 2-й степени, что частично может быть обусловлено связыванием α-ФНО с p-α-ФНО-RI. В то же время не исключено, что α-ФНО запускает апоптотический каскад, который приводит к гибели клеток — продуцентов цитокина. Дальнейшее увеличение содержания p-α-ФНО-RI на фоне уменьшения α-ФНО имеет позитивное значение. Последнее объясняется тем, что растворимые рецепторы p-α-ФНО-RI являются ингибиторами α-ФНО, поскольку, связываясь с циркулирующими в кровотоке α-ФНО, инактивируют активность цитокина [6, 7].

То, что отношение α-ФНО/p-α-ФНО-RI 53,32 и плазматический уровень α-ФНО, несмотря на снижение, превышает аналогичные показатели пациентов с АГ 1-й степени и здоровых лиц, может свидетельствовать, что такой уровень p-α-ФНО-RI неспособен инактивировать цитотоксичность α-ФНО.

Рассматривая функциональное состояние эндотелия, выявлено, что концентрация S-нитрозотиола возрастала одновременно с увеличением уровня АД у пациентов с АГ 1, 2 и 3-й степени, а концентрация нитритов и в большей степени нитратов, наоборот, убывала у пациентов с АГ 3-й степени. Это свидетельствует о возможности буферного накопления в нитрозотиолах NO. Снижение же синтеза NO у лиц данной категории можно объяснить уменьшением активности e-NOS, ускоренным метаболизмом NO (при повышенном образовании свободных радикалов) или их комбинацией, что и наблюдается нами в данном случае.

Одним из звеньев патогенеза ГБ является ОС. Как нами уже отмечено в предыдущих статьях, это подтверждается увеличением уровня 8-изопростана в сыворотке крови как главного маркера ОС, по сравнению с практически здоровыми лицами, причем степень увеличения зависит от уровня АД [8, 9]. Свободные перекисные радикалы инактивируют e-NOS и активируют i-NOS [10]. ОС в патогенезе ГБ как повреждающий механизм способствует активации иммунных механизмов, опосредованных провоспалительными цитокинами, и дальнейшему прогрессированию заболевания. Неспецифическая активация макрофагов и моноцитов при тяжелых стрессорных нарушениях микроциркуляции служит индуктором синтеза провоспалительных цитокинов, в частности α-ФНО, а также интерлейкинов 1α, 1β, 6 и др. Кроме того, как по-

казали экспериментальные и незначительное количество клинических исследований, гемодинамический стресс, обусловленный повышением АД, является одним из стимулов повышения продукции и выброса в кровоток провоспалительных цитокинов, в том числе α -ФНО [10, 11]. Однако при длительном (более 10 лет) течении АГ наблюдается снижение уровня иммуновоспалительной активности независимо от уровня АД [12].

Исходя из изложенного мы можем предположить, что у рассматриваемой нами категории больных ГБ α -ФНО является одним из факторов повышения активности i-NOS. Однако, учитывая полученный нами результат корреляционного анализа у лиц с АГ 3-й степени и данных таблицы, можно предполагать, что активность i-NOS повышается также за счет увеличения напряжения ОС у лиц данной категории. В последние годы доказана роль иммунного воспаления, опосредованное провоспалительными цитокинами, и ОС в развитии ДЭ [4, 13].

Повышение уровня S-нитрозотиола в плазме крови у обследованных лиц может быть связано с увеличением активности i-NOS [10], с нарушением антиоксидантной защиты [8]. S-нитрозотиолы рассматривают как физиологическое депо NO [14].

Заключение

Одной из наиболее ранних фаз в патогенезе ГБ является ДЭ, которая проявляется снижением содержания конечных метаболитов NO (нитритов и нитратов), уменьшением активности e-NOS в сыворотке крови и одновременно повышением активности i-NOS, уровня депонирования свободного NO — S-нитрозотиола. Доказана роль иммуновоспалительной активации, опосредованной провоспалительными цитокинами, в частности α -ФНО и его р- α -ФНО-RI в развитии ДЭ. В пользу последнего утверждения свидетельствует повышение уровней α -ФНО и р- α -ФНО-RI, причем степень увеличения зависит как от повышения АД, так и продолжительности течения ГБ. Однако исходя из результатов ряда клинических исследований и собственных данных, мы установили, что при более длительной АГ наблюдалось генерализованное снижение выброса биоактивности α -ФНО независимо от уровня АД.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ащеулова Т.В., Заика М.В., Герасимчук Н.Н. Взаимосвязь иммунной активации и оксидативного стресса при прогрессировании артериальной гипертензии. *Український терапевтичний журнал*. 2007;2:12-15. [Ashcheulova TV, Zaika MV, Gerasimchuk NN. Relationships between immune activation and oxidative stress in arterial hypertension progression. *Ukrains'kii terapevtichnii zhurnal*. 2007; 2:12-15. (In Russ.)].
2. Jing Wu, Mohamed A. Saleh, Annet Kirabo, Hana A. Itani et al. Immune activation caused by vascular oxidation promotes fibrosis and hypertension. *Journal of Clinical Investigation* 2016;126(1):50-67. <https://doi.org/10.1172/JCI80761>
3. Susan J. Allison Hypertension: Oxidative stress and immune activation in hypertension. *Nature Reviews Nephrology*. 2016;12:4. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.200>
4. Bautista L, Veram L, Arenas I. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin 6 and TNF-alpha) and essential hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2005;19:149-154. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001785>
5. Bergman MR, Kao RH, Mc Cune SA. Myocardial tumor necrosis factor- α secretion in hypertensive and hear failure-prone rats. *Physiol*. 1999;277(2):543-555.
6. Nowak J, Rozentryt P, Szweczyk M et al. Tumor necrosis factor receptors s TNF-RI and s TNFRII in advanced chronic heart failure. *Pol Arch Med Wewn*. 2002;107(3):223-229.
7. Nozaki N, Yamaguchi S, Yamaoka M, Okuyama M et al. Enhanced Expression and Shedding of Tumor Necrosis Factor (TNF) Receptors from Mononuclear Leukocytes in Human Heart Failure. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1998; 30(10):2003-2012. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1998.0761>
8. Ковалёва О.Н., Герасимчук Н.Н., Сафаргаллина-Корнилова Н.А., Смирнова В.И., Потабенко С.В. Уровень 8-изопростана и активность антиоксидантных ферментов у больных гипертонической болезнью. *Проблеми екології та медицини*. 2011;15(3-4):13-16. [Kovaleva ON, Gerasimchuk NN, Safargalina-Kornilova NA, Smimova VI, Potabenko SV. Level of 8-isoprostan and antioxidant enzyme activity in patients with arterial hypertension. *Problemi ekologії ta meditsini*. 2011;15(3-4):13-16. (In Ukr.)].
9. Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В., Герасимчук Н.Н. Взаимосвязь иммунной активации и оксидативного стресса у больных гипертонической болезнью и их коррекция комбинированной антигипертензивной терапией. *Научные ведомости*. 2015;16(213):52-59. [Kovaleva ON, Ashcheulova TV, Gerasimchuk NN. Relationship of immune activation and oxidative stress in patients with hypertension and their correction combined antihypertensive therapy. *Nauchnye vedomosti*. 2015;16(213):52-59. (In Russ.)].
10. Топчий И.И. Окислительный стресс, повышение содержания асимметричного диметиларгинина и разобщенность NO-синтаз как факторы развития артериальной гипертензии при хронической болезни почек. *Український терапевтичний журнал*. 2007;3:8-14. [Topchii II. Oxidative stress, increase of level of asymmetric dimethylarginine and uncoupled nitric oxide synthases as risk factors of arterial hypertension and chronic renal disease. *Ukrains'kii terapevtichnii zhurnal*. 2007;3:8-14. (In Russ.)].
11. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. *Медицинский академический журнал*. 2013;13(3):18-41. [Simbircev AS. Cytokines in the pathogenesis of infectious and noninfectious human diseases. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*. 2013;13(3):18-41. (In Russ.)].
12. Ащеулова Т.В., Ковальова О.М. Біфункціональна роль фактора некрозу пухлини α та розчинних рецепторів до фактора некрозу пухлини у прогресуванні артеріальної гіпертензії. *Український кардіологічний журнал*. 2007;6:48-53. [Ashcheulova TV, Koval'ova OM. Bifunktsional'na rol' faktora nekrozu pukhlini α ta rozchinnikh retseptoriv do faktora nekrozu pukhlini u progresuvanni arterial'noi gipertenzii. *Ukrains'kii kardiologichnii zhurnal*. 2007;6:48-53. (In Ukr.)].
13. Mahmud A, Feely JJ. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension*. 2005;46: 1118-1122. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000185463.27209.b0>
14. Hogg N. Biological chemistry and clinical potential of S-nitrosothiols. *Free Radical Biology Medicine*. 2000;28:1478-1486. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00248-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00248-3)

Поступила 13.02.16