

МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ И КЛЕТОЧНО-ЦИТОКИНОВЫЙ КОМПЛЕКС В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ СОСУДОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА

Искандарова Л.Р., Муталова Э.Г., Смакаева Э.Р., Мингазетдинова Л.Н., Сахаутдинова Г.М.
Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Резюме

Работа посвящена оценке взаимодействия молекул межклеточной адгезии, провоспалительных цитокинов как участников апоптоза, рецепторов лимфоцитов у больных АГ с нарушениями метаболизма. В исследование было включено 85 больных с АГ, по наличию факторов риска метаболизма все больные были разделены на 3 группы: в 1-ю группу вошли пациенты с АГ и ожирением (О), во 2-ю — с АГ, ожирением и инсулинорезистентностью (ИР), в 3-ю — больные только с АГ. Изучены величины интегральных лейкоцитарных индексов, молекулы межклеточной адгезии (МА) сосудистой стенки (ICAM-2, VCAM-1, р-селектин), рецепторы лимфоцитов (CD16, CD25, CD95) и уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИФН- γ , ФНО- α), показатели углеводного обмена, липидограмма. Установлена повышенная экспрессия растворимых в крови молекул адгезии sVCAM-1 и р-селектин у всех больных с АГ, максимально выраженная во 2 группе. Отмечено достоверное снижение инициаторов апоптотических реакций — клеток CD16+(NK) и CD25+ лимфоцитов с высокой экспрессией Fas-рецепторов (CD95), активирующих апоптоз нейтрофилов с повышением цитокина ФНО как ключевого фактора воспаления и индуктора апоптоза в 2–5 раз. Массивная клеточная гибель наряду с накоплением липидов является одной из основных морфологических характеристик атеросклеротической бляшки и высоко значимо определяется у больных АГ с ожирением и ИР. Экспрессию молекул межклеточной адгезии можно выделить как предиктор апоптоза клеток эндотелия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, инсулинорезистентность, молекулы межклеточной адгезии, рецепторы лимфоцитов, цитокины.

Артериальная гипертензия (АГ) как патологическое состояние сопровождается увеличением сердечного выброса и повышением периферического сопротивления. Это включает вазоконстрикцию в ответ на давление и нейрогуморальную стимуляцию с последующим структурным уменьшением просвета сосудов вследствие утолщения их медиального слоя — ремоделирование [3]. Гиперинсулинемия, наблюдаемая при АГ как метаболический фактор риска, вызывает перестройку сосудистой системы, что способствует еще большему повышению артериального давления, усугубляет нарушения обменных процессов и формирует один из порочных кругов, в центре которого находится инсулинорезистентность [5, 9, 17, 18]. В результате анализа современных данных о состоянии углеводного, липидного и энергетического обмена появляются веские основания рассматривать АГ в рамках метаболических нарушений.

Однако, ремоделирование сосудов при АГ не всегда сопровождается увеличением клеток или массы медиального слоя, изменение просвета может идти путем сочетания клеточной пролиферации и апоптоза. Программированная гибель гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов может развиваться и в физиологических условиях как реакция на уменьшение объема кровотока, но механизмы развития апоптоза ГМК сосудов в настоящее время изучены недостаточно [12]. Апоптотические клетки выделяют воспалительные цитокины, привлекая моноциты и макрофаги, а присутствие модифицированных липопротеидов

низкой плотности в циркуляции препятствует фагоцитозу клеток [13].

Механизм запуска апоптоза в ГМК пока полностью не уточнен. Эндотелий сосудов в норме обеспечивает адекватную вазодилатацию, подавляет свертывающую систему крови, угнетает активацию и адгезию тромбоцитов, препятствует воспалительным процессам. В то же время АГ нарушает естественные механизмы защиты эндотелия, где наряду с повышением вазоконстрикции, активизацией тромбоцитарного звена гемостаза, подавлением фибринолиза происходит активация и адгезия лейкоцитов. Это обеспечивает увеличение сосудистой проницаемости, продукцию цитокинов, пептидных ростовых и антиростовых факторов, экспрессию лейкоцитарных и тромбоцитарных адгезивных молекул и служит дополнительным фактором апоптоза [1, 14].

Таким образом, соотношение циркулирующих нейрогуморальных и пептидных факторов межклеточного взаимодействия, величина механического стресса на стенку сосуда определяют направленность изменений в крупных и резистивных артериях при АГ с пролиферацией, дифференцировкой или программируемой гибелью клеток. С процессами апоптоза и пролиферации тесно связаны местные воспалительные реакции. Имеются единичные сообщения о том, что клетки эндотелия в ответ на воздействие наиболее мощных провоспалительных цитокинов как интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) усиливают синтез поверхностной молекулы

Таблица 1

Динамика артериального давления и частоты сердечных сокращений у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями

Показатели	1 группа Больные АГ+О (n = 25)	2 группа Больные АГ+О+ИР (n = 30)	3 группа Больные АГ (n = 30)	p
САД, мм рт.ст.	169,8±3,15	164,7±3,85	153,3±3,65	NS
ДАД, мм рт.ст.	90,7±1,4	108,7±1,9	91,8±4,13	NS
Среднее АД, мм рт.ст.	115,8±2,5	110,8±1,4	107,1±1,8	NS
Пульсовое АД, мм рт.ст.	74,8±2,1	69,1±2,6	63,9±2,3	NS
Чсс, уд/мин	83,5±1,8	73,2±1,6	72,9±1,7	NS

Примечание: О-ожирение, ИР -инсулинорезистентность.

адгезии VCAM-1. Экспрессия VCAM-1 на поверхности активированного эндотелия запускает цепь реакций, вызывающих его дисфункцию [19].

Исследований, посвященных взаимодействию молекул адгезии и клеточно-цитокиновой реакции апоптоза у больных АГ с нарушениями углеводного и липидного обмена в развитии дисфункции эндотелия немного, а роль апоптоза не вполне ясна.

Цель настоящего исследования — оценить экспрессии молекул адгезии и особенности реакции апоптоза при эндотелиальной дисфункции у больных АГ с метаболическими факторами риска.

Материал и методы

Обследовано 85 больных с АГ 1–3 степени от 38 до 59 лет (средний возраст — 51,3±2,2 лет) с верифицированным диагнозом с учетом рекомендаций ВОЗ/МОАГ (1999). Распределение пациентов по величине АД приведено в табл. 1.

На момент обследования все больные получали антигипертензивную терапию нерегулярно. В зависимости от наличия метаболических факторов (абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность) все пациенты были распределены на группы: у 25 больных имелись АГ и абдоминальное ожирение (1 группа), у 30 пациентов АГ сочеталась с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью (2 группа) и 30 больных были только с АГ без факторов нарушения метаболизма (3 группа). Офисное АД в 1-й группе составило: 169,8±3,15 мм рт.ст. для систолического и 90,7±1,4 мм рт.ст. для диастолического, во 2-й группе офисное АД составило: систолическое — 164,7±3,85 мм рт.ст., диастолическое — 108,7±1,9 мм рт.ст., в 3-й — соответственно 153,3±3,65 мм рт.ст. и 91,8±4,13 мм рт.ст.

Всем пациентам проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Определялись показатели стандартной липидограммы: суммарный уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) с последующим расчетом содержания холестерина во фракции липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), коэффициента

атерогенности. Определяли объем талии и бедер, их отношение (ОТ/ОБ), рост и вес больного с расчетом индекса массы тела (вес/рост в м²). Всем больным проводилось суточное мониторирование АД на аппарате «Кардиотехника-400».

Обследование включало определение гемограммы с оценкой лейкопоза и подсчетом нагрузочных коэффициентов, клеточно-фагоцитарного потенциала (КФП), специфического иммунного лимфоцитарно-моноцитарного потенциала (СИЛМП).

Содержание цитокинов в сыворотке крови изучали методом трехфазного ИФА с набором диагностических систем «Веста» производства СПб и Новосибирска. Из цитокинов были изучены интерлейкин-1Я (ИЛ-1Я), интерферон-γ (ИНФ-γ), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α). Концентрацию молекул адгезии VCAM-1, ICAM-2, p-селектин определяли иммуноферментным методом на анализаторе «AMERCARD» (Англия) с использованием коммерческих наборов Bender Medsystems BCMY (Австрия).

Рецепторы лимфоцитов (CD) исследовали путем обработки мазков флуоресцированной моноклональной иммунной сывороткой производства ООО «Препарат». В материале определяли клетки, причастные к апоптозу: CD16+(NK), CD25+, CD95+(Fas), а также фактор Виллебранда (ФВ) по способности безтромбоцитарной плазмы исследуемого в смеси с раствором ристомина вызывать агглютинацию отмытых и фиксированных нормальных тромбоцитов.

Для оценки нарушения углеводного метаболизма изучались уровень глюкозы натощак, тест толерантности глюкозы к нагрузке. Инсулиновый обмен оценивали по концентрации иммунореактивного инсулина и С-пептида натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой радиологическим методом с помощью стандартных наборов. По индексу соотношения концентрации глюкозы натощак и концентрации инсулина определялась инсулинорезистентность (ИР), где отношение глюкоза/инсулин≤6 оценивалась как ИР (F. Caro).

Статистическую обработку данных проводили с применением методов параметрической и непара-

Таблица 2

Показатели экспрессии молекул межклеточной адгезии у больных артериальной гипертензией с метаболическими факторами риска

Показатели	Контроль	Артериальная гипертензия		
		1 группа Больные АГ+О (n = 25)	2 группа Больные АГ+О+ИР (n = 30)	3 группа Больные АГ (n = 30)
sICAM-2, нг/мл	699,49± 85,16	423,89±49,9*	356,9±34,82*	373,4±26,67*
sVCAM-1, нг/мл	781,3±65,12	862,5±67,54	925,71±53,02	839,57±55,83
sP-селектин, нг/мл	178,22±36,88	283,87±13,42 *	411,56±14,29*	183,54±18,96

Примечание: *p<0,05 - достоверность различий с контролем.

метрической статистики, с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа.

Результаты исследования

Анализ показателей уровня АД у обследованных групп показал, что исходные цифры САД, ДАД, среднего и пульсового давления отражали умеренную степень гипертензии во всех трех группах, достоверно превышая аналогичные показатели здоровых, частота сердечных сокращений находилась в пределах нормальных значений. Отмечено значимое по сравнению со здоровыми лицами повышение пульсового давления, что свидетельствует о ригидности крупных сосудов; среднее АД, как показатель резистентности мелких артерий, также значимо отличалось от нормы.

Взаимодействие клеток крови с эндотелием, создавая первичную защиту на воспаление, осуществляют молекулы адгезии, которые становятся предикторами повреждения или активации эндотелия при субклинически текущем воспалении сосудистой стенки. АГ ассоциируется с нарушением эндотелиальной функции, где повышение ряда молекул адгезии относят к маркерам воспаления. Экспрессия растворимых молекул адгезии sVCAM-1, sICAM-2 из группы суперсемейства иммуноглобулинов и sP-селектина, находящегося на поверхности эндотелиальных клеток, представлены в табл.2 и на рис.1.

В табл. 2 приведены результаты экспрессии растворимых молекул межклеточной адгезии сосудистого эндотелия. У пациентов 2-й группы (с АГ, ожирением и ИР) по сравнению с больными 1-й группы (с АГ и ожирением) отмечалась более низкая экспрессия sICAM-2 (на 18,7 %) и высоко значимое снижение (на 96,3 %, p<0,001) с группой контроля. Уровень растворимой молекулы адгезии sVCAM-1 имел тенденцию к повышению во всех группах пациентов с АГ, статистически значимыми оказались показатели экспрессии пациентов 2-й группы и меньше – 1-й группы (соответственно на 18,4 % и 7,3 %). Показатели экспрессии sP-селектина как клетки хронического воспаления имели

отчетливую тенденцию к повышению. Повышение sP-селектина выявлено уже у пациентов с АГ, высоко значимо возрастая у больных АГ с ожирением (p<0,01) по сравнению с группой контроля, на 74,8 % активация этой молекулы возрастала у больных АГ с ИР (p<0,001).

Существенное повышение содержания растворимых в крови адгезивных молекул, в частности sICAM-2 и sP-селектина, приводит к более легкой миграции лейкоцитов через эндотелий и инфильтрации сосудов нейтрофилами, макрофагами. «Клетки воспаления» играют ключевую роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки, способствуя риску тромбообразования. Проведенный корреляционный анализ выявил взаимосвязь между содержанием sICAM-2 и ТГ (r=-0,92; p<0,01), ОХС (r=-0,77; p<0,05), глюкозы (r=-0,325; p<0,05). Обнаружена прямая зависимость sICAM-2 с уровнем В-лимфоцитов (r=0,39; p<0,05). Содержание sP-селектина коррелирует с выраженностью ожирения (ОТ/ОБ) (r=0,469; p<0,05), уровнем ТГ (r=0,664; p<0,001), инсулина (r=0,64; p<0,01) и фактором Виллебранда (r=0,482; p<0,05), отражающим высокий тромбогенный риск при АГ с факторами метаболизма.

Состояние эритропоэза и особенности эритрограмм у больных с АГ разных клинических вариантов отличались относительной уравновешенностью по количеству эритроцитов, уровню гемоглобина, но показатели лейкопоэза, лейкограммы имели некоторые особенности. Отмечена повышенная обеспеченность моноцитами, а их содержание было выше верхней границы нормы (p<0,05). Клеточно-фагоцитарный потенциал (КФП) колебался в большом диапазоне, максимум своей величины составил у пациентов с АГ и ИР (1,24 усл.ед.). Отмечена напряженность в обеспечении лимфоцитами с изменением уровня специфического иммунного потенциала (СИЛМП). Количественные сдвиги в лейкопоэзе нашли свое отражение в уровне СИЛМП, который оказался максимальным у больных АГ с ИР (0,73 усл.ед.) и минимальным у пациентов с АГ (0,59 усл.ед.), то есть функционирование клеточных комплексов у больных АГ с различными нарушениями весьма лабильно и свя-

Таблица 3

Оценка субпопуляций лимфоцитов по рецепторам на поверхности клеток

Показатели	Контроль	Артериальная гипертензия		
		1 группа Больные АГ+О (n = 25)	2 группа Больные АГ+О+ИР (n = 30)	3 группа Больные АГ (n = 30)
CD16+	12,31± 0,7	8,01±0,63*•	9,13±1,18*	11,92±0,87*
CD25+	11,3±1,1	4,32±0,42*	4,89±0,79*	9,6±0,61
CD95+	17,2±0,8	20,6±0,7 *	23,8±0,6*•	19,3±0,7
HLA-DR	28,4±1,3	35,72± 1,89	34,17± 2,37	28,9± 2,2

Примечание: достоверность различий с контролем*, с 1-й группой •.

зано с такими факторами метаболизма как инсулино-резистентность.

Уровень инициаторов апоптотических реакций — клеток CD16+(NK) был ближе к нижнему пределу нормы (табл. 3). При изучении показателей CD4+ лимфоцитов у больных АГ не было выявлено достоверных различий от значений контрольной группы, при ожирении с АГ отмечено их достоверно значимое снижение ($p<0,01$). Такая же закономерность выявлена по отношению к уровню CD25+, но показатель достоверно снижался у пациентов АГ с ожирением ($p<0,001$) как по отношению к группе контроля, так и к группе больных с АГ.

Максимальное снижение показателей иммунитета было отмечено у больных с АГ и ожирением. Так, уровень CD16+, опосредующего антитело-зависимую цитотоксичность, снижался на 53,7 %, а маркер активации Т и В лимфоцитов CD25+ — в 2,6 раза; соответственно понижались данные показатели и у 2-й группы (на 25,0 % и в 2,3 раза). Оценка уровня CD95+ (Fas рецепторов), активирующих апоптоз нейтрофилов, выявила значимое максимальное его повышение во 2-й группе по сравнению с группой контроля: соответственно $38,4 \pm 0,3$ % и $1,5 \pm 0,02$ %.

Таким образом, полученные изменения закономерно определяют картину угнетения Т-клеточного звена со снижением выработки цитотоксических клеток, с нарастанием метаболических расстройств и характеризуют вялотекущий воспалительный процесс. Максимальный прирост экспрессии Fas-рецепторов (CD95+), являющейся ключевой молекулой активации нейтрофилов, во 2-й группе отражает проявление иммунной недостаточности с повышением

цитотоксичности к ГМК у больных АГ с ИР, что, вероятно, связано с развитием эндотелиальной дисфункции, где имеет место инфильтрация с очагами воспаления.

Маркером такого процесса может стать главный комплекс гистосовместимости HLA-DR. Он возрастал при нарушениях метаболизма с 20 до 26,3 % ($p<0,05$). Антигены HLA II класса при наличии воспаления появляются на поверхности клеток эндотелия сосудов, что определяет ее дисфункцию.

Апоптотический эффект зависит от медиаторов межклеточного взаимодействия, в частности, цитокинов. Результаты исследования отражены в табл. 4.

Анализ проведенных исследований показал, что концентрации цитокинов при наличии метаболических нарушений у больных АГ значительно превышали уровни нормальных величин. Уровень ИЛ-1 β во всех группах оказался больше нормы, зарегистрированной у здоровых, в 2-3 раза с нарастанием факторов риска метаболических нарушений. Уровень ИФН- γ был также больше нормы, но он увеличивался в меньшей степени (соответственно на 2,1 % и 6,6 %). Особенно высоким оказался уровень ФНО- α — он был выше от 3 до 5 раз. Таким образом, наибольшее участие в апоптозе при АГ принимает ФНО- α , в меньшей степени — ИЛ-1 β и ИФН- γ . Можно сделать вывод, что с нарастанием метаболических нарушений заметна хорошая реакция организма к удалению нежизнеспособных клеток, замене, дифференцировке в процессе апоптотической реакции. Эта реакция хорошо обеспечена клетками-участниками CD16(NK), CD25-ИЛ2, CD95 и цитокинами ИЛ-1 β , ИФН- γ и ФНО- α , что усиливает и ускоряет дисфункцию эндотелия.

Таблица 4

Уровень цитокинов апоптоза у больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями

Показатели	Уровень цитокинов в нг/мл		
	ИЛ- β	ИФН- γ	ФНО- α
1 группа больные АГ+О (n = 25)	30,01± 1,8*	43,3± 8,0*	31,1± 6,5**
2 группа больные АГ+О+ИР (n = 30)	33,6±5,3**	51,7±5,1*	34,46±5,8**
3 группа больные АГ (n = 30)	23,0±5,4	23,5±3,7	20,91±4,2*
Норма	11,7±1,9	32,64±3,5	6,89±0,25

Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$ — различия с нормой.

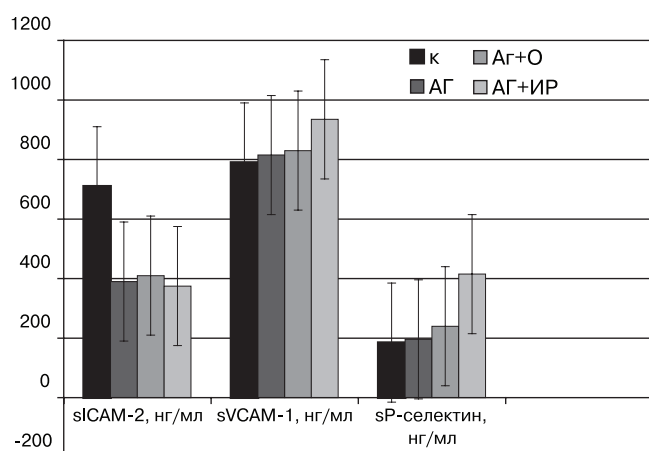


Рис. 1. Молекулы межклеточной адгезии у больных артериальной гипертензией.

Обсуждение

Функциональную активность эндотелия оценивают, преимущественно, с помощью инструментальных методов — путем проведения пробы с реактивной гиперемией, фармакологических тестов и некоторых других, для регистрации динамики изменения кровотока в сосудах используют ультразвуковую доплерографию.

Другим путем выявления дисфункции эндотелия является определение содержания в крови различных веществ, образующихся в эндотелии, хотя не все они могут считаться специфичными. В то же время активация эндотелия ведет к фенотипическим изменениям, включающим синтез и экспрессию молекул адгезии, с помощью которых эндотелиальная клетка взаимодействует с клетками крови. Рециркуляция и накопление лейкоцитов в зоне воспаления от взаимодействия между эндотелиальными и лейкоцитарными молекулами адгезии, поверхностная экспрессия которых регулируется воспалительными медиаторами и цитокинами, — этот контакт составляет основу воспаления [4, 7, 20].

Есть данные, что при острых коронарных синдромах и сосудистых заболеваниях в кровотоке появляются активированные лейкоциты и лейкоцит-тромбоцитарные комплексы, усиливается плазменная концентрация провоспалительного ИЛ-6 [10], а миграция лейкоцитов в место повреждения может вызывать синтез тканевого фактора в моноцитах. Уровень адгезивных молекул может служить косвенным маркером атеросклеротического сосудистого повреждения [10, 20]. Следовательно, экспрессия межклеточных молекул адгезии является важным признаком активации эндотелиальных клеток, связанной с развитием воспаления.

В нашем исследовании уровень растворимой формы молекулы межклеточной адгезии сосудистого эндотелия sVCAM-1 (рецептор VLA-4), который экспрессиру-

ется на поверхности активированного эндотелия, был повышенным во всех группах больных АГ, причем значительно выше был во 2-й группе (на 18,5 %, $p < 0,05$). Повышение sVCAM-1 обладает относительно селективной лейкоцитарной адгезией и может отражать хроническое воспаление. Уровень sP-селектина был повышен высоко значимо в обеих группах с факторами метаболизма и как гликопротеид тромбоцитов связан с гиперкоагуляционными сдвигами. Кроме того, суперсемейство интегринов (sVCAM) участвует в процессах регуляции апоптоза через рецепторы к ФНО- α .

Таким образом, у больных АГ выявляется гиперэкспрессия нескольких молекул адгезии, играющих важную роль в реакции воспаления, а растворимый Р-селектин имеет прямое отношение к миграции тромбоцитов. Выявлено наличие положительной корреляционной связи между повышением уровня Р-селектина и выраженностью ожирения ($r = 0,469$, $p < 0,05$), уровнем ТГ ($r = 0,664$, $p < 0,001$), инсулином ($r = 0,64$, $p < 0,01$), т. е. повышение уровня Р-селектина отражает степень поражения сосудистой стенки и прямо коррелирует с нарушениями метаболизма.

У исследованных больных отмечено увеличение активности ФВ: $108,38 \pm 4,57$ % — у пациентов 3-й группы, $123,74 \pm 6,98$ % — во 2-й группе ($p < 0,05$, при контроле $98,8 \pm 1,69$ %), а максимальные значения определялись при АГ с ИР. По мнению З.С. Баркагана [2], избыток в плазме ФВ может служить показателем повышенной травмируемости эндотелия и вызывать усиленную фиксацию тромбоцитов на субэндотелий, являясь одним из возможных пусковых механизмов гиперагрегации тромбоцитов. Было выявлено наличие положительной корреляционной связи между повышением уровня ФВ и Р-селектина ($r = 0,48$, $p < 0,05$).

Таким образом, повышение уровня ФВ отражает степень поражения сосудистой стенки при АГ и прямо коррелирует с метаболическими нарушениями. Выявленные нами повышения активности молекул адгезии сосудистой стенки выражают характер нарушения при АГ, усиливающихся с ИР, что позволяет отнести ММА к ранним признакам дисфункции эндотелия.

Соотношение циркулирующих нейрогуморальных факторов, факторов межклеточного взаимодействия и величины механического стресса на стенку сосуда определяют направленность изменений в артериях и ремоделирование сосудов при АГ [20]. С апоптозом связаны очаговые воспалительные реакции, снижение эластичности сосудов, ускорение атеросклероза, активация свертывающей системы с риском сердечно-сосудистых осложнений [16], где усиление адгезии лейкоцитов к эндотелию, адгезии и агрегации тромбоцитов приводят к пролиферации ГМК сосудистой стенки, возможно, являясь индукторами апоптоза эндотелиоцитов [24].

В настоящее время апоптоз рассматривается как активный процесс, где происходит не только активация воспалительных цитокинов с привлечением моноцитов и макрофагов, но отмечено его участие в «функциональном уменьшении» кровотока в органах и тканях за счет вазоконстрикторных реакций, гипертрофии/гиперплазии медиального слоя резистивных сосудов при АГ и уменьшения числа мелких артерий и артериол вследствие апоптоза эндотелиальных клеток [12].

Анализ субпопуляционной структуры лимфоцитов, участвующих в апоптотических реакциях, выявил ее изменения у больных всех групп, однако они не были однотипными. У больных только с АГ в основном отсутствовали статистически значимые изменения субпопуляционной структуры. Однако отмечалась тенденция к увеличению содержания лейкоцитов, экспрессирующих активационные антигены — рецептор к Fas (CD95) и содержание HLA-DR⁺ лимфоцитов. У больных с метаболическими нарушениями наблюдались сходные изменения. Содержание лейкоцитов, экспрессирующих активационный антиген — рецептор Fas (CD95) максимально повышен во 2-й группе по сравнению с группой контроля: соответственно $38,4 \pm 0,3 \%$ ($p < 0,01$) и $1,5 \pm 0,02 \%$. Уровень CD16, опосредующего антитело-зависимую цитотоксичность, снижался на $25,0 \pm 0,4 \%$ ($p < 0,05$) во 2-й группе и на $53,7 \pm 0,6 \%$ ($p < 0,01$) — в 1-й группе; содержание лейкоцитов, экспрессирующих активационные антигены — рецептор к ИЛ-2 (CD25), снижалось соответственно в 2,3–2,6 раза.

Таким образом, были получены признаки иммунной активности, определяя угнетение Т-клеточного звена со снижением выработки цитотоксических клеток по мере нарастания метаболических нарушений. Реакция иммунной системы при АГ свидетельствует об ее участии с нарушением системной регуляции иммунитета при развитии дисфункции эндотелия. Аналогичную тенденцию к снижению значений Т и В лимфоцитов и их функциональной активности при АГ отмечают ряд авторов [7, 11].

У больных АГ с ожирением и ИР отмечались различные изменения содержания провоспалительных цитокинов: при АГ тенденция к увеличению ИЛ-1 β и значимое повышение ФНО- α ($p < 0,05$), а во 2-й группе было максимально зна-

чимое повышение всех цитокинов, что объясняется высокой активностью апоптотических клеток у больных АГ с ИР и снижением фагоцитоза. Существующий механизм программируемой гибели и сопряженного с ним фагоцитоза при наличии атеросклеротического поражения способствует дальнейшей прогрессии апоптоза по механизму положительной обратной связи. Причиной программируемой гибели эндотелиальных клеток при АГ может служить свободно-радикальное повреждение клеток в условиях ишемии и реперфузионных изменений на фоне вазоконстрикторных реакций, где увеличение напряжения сдвига на эндотелии за счет повышения гидростатического давления, вязкости крови может привести к потере контактов эндотелиальных клеток с базальной мембраной и инициировать апоптоз [21, 22, 24].

Нарушение эндотелий-зависимой дилатации артериол и усиление процесса апоптоза эндотелиальных клеток определяют клиническое влияние провоспалительных цитокинов при АГ с нарушениями метаболизма, где наиболее значимым в развитии ремоделирования сосудов является цитокин — ФНО- α . Высокая концентрация растворимой формы рецептора ФНО- α является наиболее независимым предиктором неблагоприятного прогноза больных АГ. Достоверное повышение молекул адгезии, изменения субпопуляционной структуры лейкоцитов приводят к нарастанию процессов патологического апоптоза сосудистой стенки при АГ с метаболическими нарушениями как ожирение и инсулинорезистентность.

Принимая во внимание полученные нами данные, можно предположить, что в ремоделировании сосудов при АГ участвуют многие механизмы. Хотя механизм запуска апоптоза в ГМК окончательно не уточнен, однако при патологических состояниях, сопровождающихся вазоконстрикцией, инсулинорезистентность, как и гиперлипидемия, в частности триглицериды, ускоряет программируемую гибель клеток. Массивная клеточная гибель наряду с накоплением липидов является одним из основных морфологических факторов атеросклеротической бляшки и ремоделирования сосудов, где повышенную экспрессию молекул адгезии можно выделить как предиктор апоптоза клеток эндотелия.

Литература

1. Алеева Г.Н., Журавлева М.В. Апоптоз в патогенезе атеросклероза // Фарматека. — 2005. — № 8. — С.28–31.
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. — Москва, Медицина. — 1988.
3. Задонченко В.С., Адашева Г.В., Демичева А.В. и др. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии // Consilium medicum. — 2004. — т.6. — № 9. — С.63–65.
4. Кочемасова Т.В., Шестакова М.В., Миленская Т.М. и др. Изучение молекул адгезии эндотелиальных клеток и лейкоцитов у больных с диабетической микроангиопатией // Молекулярная медицина. — 2004. — № 2. — С. 28–31.
5. Мамедов М.Н., Алферьев А.М. Тканевая инсулинорезистентность: степень выражения и взаимосвязи с факторами сердечно-сосудистых заболеваний // РКЖ. — 2001. — т.1. — № 1. — С. 89–97.
6. Мохоу Т.В., Мельнов С.Б., Горчанов В.А. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. — 2002. — т.8. — № 2. — С.48–55.
7. Петришев Н.Н. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия // Омский научный вестник. — 2005, вып.5, приложение № 1. — С. 20–22.
8. Панина И.Ю., Петришев Н.Н., Смирнов А.В. и др. Артериальная гипертензия и эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек // Артериальная гипертензия. — 2006. — т.12. — № 4. — С.352–357.
9. Титов В.Н. Резистентность к инсулину как блокада рецепторного поглощения миоцитами насыщенных жирных кислот в форме триглицеридов // Клиническая лабораторная диагностика. — 2003. — № 11. — С. 3–9.
10. Тепляков А.И., Кручинский Н.Г., Прищепова Е.В. и др. Роль молекул клеточных адгезий и цитокинов в регуляции межклеточных взаимодействий при атеросклерозе // Ангиология и сосудистая хирургия. — 1999. — т.5. — № 3. — С. 11–15.
11. Фильченкова А.А., Степанов Ю.М., Липкин В.М. и др. Участие системы Fas/Fas-лиганд в регуляции гомеостаза и функционировании клеток иммунной системы // Аллергология и иммунология. — 2003. — т.3. — № 1. — С.24–35.
12. Шляхто Е.В., Моисеева О.М., Лясникова Е.А. и др. Трансформирующий фактор — бета-1 и маркеры активации лейкоцитов при гипертонической болезни // Артериальная гипертензия. — 2003. — Том 9. — № 1.
13. Сторожаков Г.И., Утешев Д.Б., Роль апоптоза в развитии атеросклероза, ишемии миокарда и сердечной недостаточности // Артериальная гипертензия. — 2000. — т.1. — № 4. — С. 15–19.
14. Яриллин А.А. Апоптоз и его место в иммунном процессе // Иммунология. — 1996. — № 6. — С. 10–20.
15. Despros J. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk // Eur. Heart J. — 2006; 8 (Suppl.B); 13.4–13.12.
16. Christie M., Ballantyre M.D., Mark I. et al. Soluble Adhesion Molecules and the search for Biomarkers for Atherosclerosis // Circulation. — 2002. — P. 706–766.
17. Haffer S. Risk constellations in patients with the metabolic syndrome: epidemiology, diagnosis and the treatment patterns // Am. J. Med. — 2006; 119 (5 Suppl 1): S3–9.
18. Gerald M. Reaven. The metabolic Syndrome: Reguiescat in Pace // Clinical Chemistry. — 2005, v.57. —P. 931–938.
19. Musial K., Swolinska D., Polak-Jonkisz D. et al. Serum VCAM-1, ICAM-1 and α -selectin levels in children and adults with chronic failure // Pediatric Nephrol. — 2005. — vol.20, N 1. — P.52–55.
20. Papagianni A., Kalovoulos M., Kirmizis D. et al. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic hemodialysis patients // Nephrol. Dial Transplant. — 2003; 18: P.113–119.
21. Peeters A.C., Netea M.G., Janssen M.C. et al. Proinflammatory cytokines in patients with essential hypertension // Eur. J. Clin. Invest. — 2001; 31. — P.31–36.
22. Rohle L.E., Lee R.T., Rivero J. et al. Circulating cell adhesion molecules are correlated with ultrasound-based assessment of carotid atherosclerosis // Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. — 1998; 18: P.1765–1770.
23. Verhaar M.C., Beutler J.J., Gaillard C.A. et al. Progressive vascular damage in hypertension is associated with increased levels of circulating P-selectin // J. Hypertens. — 1998, Jan. 16:1- P. 45–50.
24. Vin D., Juthill D., Mufson R. et al. Chronic restrain stress promotes lymphocyte apoptosis by modulation CD95 expressin // Nature. — 2000., v.197. — P.218–224.

Abstract

The interaction between intercellular adhesion molecules, pro-inflammatory cytokines as apoptosis agents, and lymphocyte receptors was studied in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic disturbances. The study involved 85 AH patients: Group I (AH and obesity, O), Group II (AH, O, and insulin resistance, IR), Group III (AH only). Integral leukocyte indices, intercellular and vascular wall adhesion molecules (ICAM-2, VCAM-1, p-selectin), lymphocyte receptors (CD16, CD25, CD95), pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IF- γ , TNF- α), carbohydrate and lipid metabolism parameters were studied.

Increased expression of soluble adhesion molecules sVCAM-1 and sp-selectin was observed in all AH patients, especially in Group II. Decreased levels of apoptosis initiators, CD16+(NK) and CD25+ lymphocytes with high expression of Fas-receptors (CD95) which activate neutrophil apoptosis, were observed, as well as a 2–5-fold increase in TNF concentration — a key factor in inflammation and apoptosis induction. Massive cell death and lipid accumulation is one of the main morphologic characteristics of atherosclerotic plaque, highly prevalent in patients with AH, O, and IR. Intercellular adhesion molecule expression could be regarded as endothelial cell apoptosis predictor.

Keywords: Arterial hypertension, obesity, insulin resistance, intercellular adhesion molecules, lymphocyte receptors, cytokines.

Поступила 15/06-2008

© Коллектив авторов, 2008.
450077, г.Уфа, ул. Чернышевского, 104, кв.127
Муталовой Э.Г.