

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.12-008.331.1-074

В. Н. Титов, В. А. Дмитриев, Е. В. Ощепкова, Т. В. Балахонова, М. И. Трипотень, Ю. К. Ширяева

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ ВОСПАЛЕНИЯ, МЕТИЛГЛИОКСАЛЬ ПЛАЗМЫ КРОВИ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИЙ ЭЛАСТИЧЕСКОГО ТИПА НА РАННЕЙ СТАДИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ, Москва

Изучена взаимосвязь биологической реакции воспаления с реакцией гликирования и содержанием метилглиоксала в сыворотке крови. Выявлены положительные корреляционные связи скорости пульсовой волны (СПВ) с содержанием метилглиоксала и С-реактивного белка в межклеточной среде, а также с величиной лодыжечно-плечевого индекса. Это согласуется с экспериментальными данными об участии биологической реакции воспаления в структурной перестройке артерий эластического типа при гипертонической болезни (ГБ), формирования жесткости артерий и повышении СПВ.

Артериальное давление (АД) – это биологическая реакция гидродинамического давления, которую in vivo одновременно используют несколько биологических функций: биологическая функция гомеостаза, функция эндоэкологии, биологическая функция адаптации и функция локомоции. Биологическая реакция гидродинамического, гидравлического АД является способом компенсации нарушения нескольких биологических функций, поэтому-то столь высока частота ГБ в популяции. По сути ГБ является синдромом длительной, порой патологической компенсации повышенным АД в проксимальном отделе тех нарушенных биологических функций, которые происходят в дистальном отделе, на уровне паракринных сообществ клеток. АД является интегральным показателем in vivo нарушенного метаболизма. Патогенетически эссенциальная ГБ является следствием нарушения трех биологических функций: биологической функции гомеостаза, биологической функции трофологии – питания (биологической реакции внешнего питания – экзотрофии) и биологической функции эндоэкологии. При "замусоривании" межклеточной среды in vivo неспецифичными эндогенными флогогенами происходит филогенетически ранняя активация биологических реакций экскреции, воспаления и гидродинамического АД. При нарушении биологической функции гомеостаза, уменьшении перфузии даже в единичных паракринных сообществах, как и при нарушении биологической функции эндоэкологии ("чистоты" межклеточной среды), ответом всегда будет повышение АД.

Ключевые слова: метилглиоксаль, скорость пульсовой волны, толщина комплекса интима-медиа, артериальная гипертензия

V.N. Titov, V.A. Dmitriyev, Ye.V. Oschepkova, T.V. Balakhonova, M.I. Trypoten, Yu.K. Schiryayeva

THE BIOLOGICAL REACTION OF INFLAMMATION, METHYLGLYOXAL OF BLOOD PLASMA, FUNCTION-AL AND STRUCTURAL ALTERATIONS IN ELASTIC TYPE ARTERIES AT THE EARLY STAGE OF HYPERTENSION DISEASE

The article deals with studying of the relationship between biologic reaction of in-flammation with glycosylation reaction and content of methylglyoxal in blood serum. The positive correlation between pulse wave velocity and content of methyl-glyoxal, C-reactive protein in intercellular medium and malleolar brachial index value was established. This data matches the experimental results concerning in-volvement of biological reaction of inflammation into structural changes of elastic type arteries under hypertension disease, formation of arteries' rigidity and increase of pulse wave velocity.

The arterial blood pressure is a biological reaction of hydrodynamic pressure which is used in vivo by several biological functions: biological function of home-ostasis, function of endoecology, biological function of adaptation and function of locomotion. The biological reaction of hydrodynamic (hydraulic) pressure is a mode of compensation of derangement of several biological functions which re-sults in the very high rate of hypertension disease in population. As a matter of fact, hypertension disease is a syndrome of lingering pathological compensation by higher arterial blood pressure of the biological functions derangements occurring in the distal section at the level of paracrine cenoses of cells. The arterial blood pressure is a kind of in vivo integral indicator of deranged metabolism. The essen-tial hypertension disease pathogenically is a result of the derangement of three bio-logical functions: biological function of homeostasis, biological function of trophology - nutrition (biological reaction of external feeding - exotrophia) and biological function of endoecology. In case of "littering" of intercellular medium in vivo with nonspecific endogenic flogogens a phylogenetically earlier activation of biological reactions of excretion, inflammation and hydrodynamic arterial blood pressure occur. In case of derangement of biological function of homeostasis, de-creasing of perfusion even in single paracrine cenoses and derangement of biologi-cal function of endoecology ("purity" of intercellular medium) the only response always will be the increase of arterial blood pressure.

Key words: methylglyoxal, pulse wave velocity, depth of intima-media complex, arterial hypertension

Для корреспонденции:

Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., руководитель лаб. клин. биохимии липидов
Адрес: 122551, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а
Телефон: 414-63-10
e-mail:vn_titov@mail.ru

При становлении гипертонической болезни (ГБ) афизиологичные, функциональные и структурные изменения происходят во всем артериальном русле, включая сосуды эластического типа (проксимальный, филогенетически поздний отдел артериального русла), резистивные артерии мышечного типа (дистальный, филогене-

тически ранний отдел); в меньшей степени изменения затрагивают уровень микроциркуляции – в артериолах и капиллярах [28]. Артерии эластического типа формируют демпфирующий резервуар (проксимальная часть русла), который призван функционально преобразовать краткое сокращение миокарда (гидродинамический удар) в стабильное гидродинамическое давление на входе в дистальный отдел – артерии мышечного типа – в течение всего времени диастолы. Артерии мышечного типа, резистивные артерии – это, мы полагаем, перистальтические насосы тех миллионов паракринных сообществ клеток, которые начали свою функцию задолго до замкнутой системы кровообращения [11].

Паракринное сообщество клеток – структурная и функциональная единица каждого из органов – включает клетки, которые определяют функцию сообщества; эндотелий и гладкомышечные клетки локального перистальтического насоса, который обеспечивает перфузию; клетки рыхлой соединительной ткани. Все они формируют дистальный отдел артериального русла. Когда проксимальный отдел артерий эластического типа и сердца объединил локальные насосы в единый круг кровообращения, в дистальном отделе они стали исполнять еще функцию распределительных сфинктеров. Перистальтические насосы регулируют приток крови к органам (перфузию) не только в условиях физических нагрузок (биологическая функция локомоции), но и в базальном (спокойном) состоянии. В физиологических условиях большинство артерий мышечного типа находится в сокращенном состоянии при действии гуморального медиатора эндотелия – эндотелина.

В физиологическом состоянии (вне физической нагрузки) сердце (центральный насос) и эластические артерии проксимального отдела с уровня продолговатого мозга обеспечивают приток крови к артериям мышечного типа. Далее в дистальном отделе артерии мышечного типа, руководствуясь гуморальной, локальной информацией из паракринных сообществ, сами определяют относительный уровень перфузии органов и тканей, объем дистального отдела артериального русла, периферическое сопротивление кровотоку и в конечном итоге функцию миокарда [10]. Анатомическим маркером филогенетически позднего проксимального отдела артериального русла является интима; она располагается сразу за эндотелием и функционально является интерстициальной рыхлой соединительной тканью, которая осуществляет поддержание "чистоты" межклеточной среды (биологическая функция эндоекологии) во внутрисосудистом локальном пуле. Каждый локальный перистальтический насос является частью паракринного сообщества, который имеет свой пул интерстициальной ткани [29]. Филогенетически ранние артерии мышечного типа в дистальном отделе интимы не имеют, и в них не происходит развитие атероматоза.

Если объем дистального отдела артериального русла определяет состояние резистивных артерий мышечного типа и объем его может значительно меняться [5], объем проксимального отдела определяют эластические свойства артерий, способность к растяжению плотной (организованной) соединительной ткани (главным образом эластических волокон) при воздействии гидравлического давления. И чем больше различие объема проксимальной части артериального русла сразу после сердечного выброса и в конце диастолы, тем более равномерен (ламинарен) приток крови к дистальному отделу и ниже скорость пульсовой волны (СПВ). С возрастом и при патологии эластичность плотной соединительной ткани (волокон эластина и коллагена) понижается за счет уве-

личения поперечных "сшивок" [16, 19]. При этом возрастает жесткость, снижается растяжимость стенки артерий эластического типа [27] и постепенно уменьшается объем растяжения проксимальной части артериального русла. В физиологических условиях только половина ударного объема крови быстро проходит через проксимальный отдел; вторая половина более продолжительно обеспечивает феномен комплайенса; кровь медленно покидает проксимальный отдел в зависимости от способности к растяжению эластических структур стенки артерий [1]. С возрастом в связи с уменьшением "объема растяжения" артерий эластического типа уже при сердечном выбросе происходит увеличение периферического сопротивления потоку крови в проксимальном отделе; ударный объем крови быстро продвигается по проксимальной части артериального русла. Деструктивные изменения в стенке артерий эластического типа, повышение их жесткости и уменьшение "объема растяжения" проксимального отдела русла и есть основные причины увеличения СПВ.

Гиперпластические и гипертрофические изменения артерий при ГБ развиваются прежде всего во внутренней оболочке в виде расщепления эластической пластины на многочисленные слои: это гиперплазия соединительнотканых элементов артериальной стенки, возрастное изменение (эластоз и эластофиброз) [2]. Эти изменения мы считаем причиной снижения демпфирующей функции эластических артерий, результатом повышения их жесткости, что отражает повышение СПВ. В последнее время в патогенезе эссенциальной ГБ в тесте СПВ объединяют функциональные нарушения проксимального отдела артериального русла (снижение эластических свойств) артерий и дистального отдела – артерий мышечного типа, состояние которых отражает тест эндотелий (поток) зависимой вазодилатации [24]. СПВ – более достоверный тест состояния проксимального отдела артериального русла, чем величина артериального давления (АД). Эндотелий (поток)-зависимая вазодилатация является функциональным тестом дистального отдела артериального русла, который главным образом и определяет периферическое сопротивление кровотоку [15].

Наиболее частой причиной нарушения перфузии в дистальном отделе артериального русла, изменения эндотелий (поток)-зависимой вазодилатации (дисфункция эндотелия) является нарушение биологической функции гомеостаза и биологической функции эндоекологии, развитие биологической реакции воспаления на уровне паракринных сообществ [7]. При этом функция эндотелия не нарушается. Клетки монослоя в физиологических условиях синтезируют оксид азота (NO) – гуморальный фактор вазодилатации, но медиатор не достигает гладкомышечных клеток по причине снижения биодоступности. "По дороге" NO инактивируют активные формы кислорода (АФК), которые в биологической реакции воспаления патофизиологически нарабатывают нейтрофилы; при этом NO превращается в анион нитрозиона (ONOO⁻), который свойств вазодилататора не проявляет. В отсутствии NO, при постоянном действии вазоконстрикторного пептида эндотелина, артерии мышечного типа длительно остаются в состоянии сокращения.

Клинические наблюдения и экспериментальные работы показали, что основной причиной нарушения эндотелий (поток)-зависимой вазодилатации являются нарушения метаболизма, биологической функции эндоекологии, "замусоривание" межклеточной среды эндогенными флогенами (инициаторами воспаления) или экзогенными, инфекционными патогенами с формированием в паракринных сообществах клеток неспецифичной биологи-

ческой реакции воспаления [21]. При этом происходит локальное снижение биодоступности NO; нарушение эндотелий (поток)-зависимой вазодилатации; физиологическая денатурация эндогенных флогогенов при действии АФК; усиление фагоцитоза оседлыми макрофагами интерстициальной ткани денатурированных флогогенов и патогенов; синтез макрофагами первичных (про- и противовоспалительных цитокинов) и вторичных (белков острой фазы) реакцией воспаления [30]. Если оседлых макрофагов в интерстициальной ткани недостаточно, они синтезируют хемоаттрактанты – инициаторы хемотаксиса – и "зывают" в очаг воспаления "рекрутов" – моноцитов гематогенного происхождения [40]. Усиление продукции нейтрофилами АФК – раннее проявление биологической реакции воспаления; эндогенная антиоксидантная активность (АОА) в межклеточной среде служит для инактивации избытка наработанных нейтрофилами АФК [12]. При отсутствии у человека и приматов синтеза *in vivo* аскорбиновой кислоты одним из основных компонентов АОА стала мочевая кислота (МК), поэтому умеренную гиперурикемию при снижении секреции МК в проксимальных канальцах мы рассматриваем как тест активации биологической реакции воспаления [9].

Нарушения метаболизма в паракринных сообществах, развитие биологической реакции воспаления, "блокада" эндотелий (поток)-зависимой вазодилатации, спастическое состояние артерий мышечного типа и увеличение периферического сопротивления кровотоку в дистальном отделе артериального русла, – это то, что оказывает влияние и на параметры кровотока в проксимальном отделе. Эти нарушения перфузии в дистальном отделе постепенно приводят к гипертрофии миокарда. Основной же причиной повышения периферического сопротивления кровотоку в проксимальном отделе является изменение физико-химических свойств эластических структур плотной соединительной ткани в стенке артерий эластического типа. Происходит это в основном в результате атероматоза интимы в пуле интерстициальной ткани при атеросклерозе [32] и при нарушении биологической функции эндоекологии, высоком уровне глюкозы (ГЛЮ) в межклеточной среде, при сахарном диабете и активации реакции гликирования.

Химическую, посттрансляционную модификацию белков (эластина и коллагена) определяет не только ГЛЮ и реакция гликирования, но и воздействие гликоксинов, метаболитов ГЛЮ (глиоксаль, метилглиоксаль – МГ), а также конечный продукт реакции ЖК с АФК – малоновый диальдегид (МДА). Все они являются бифункциональными реагентами, которые образуют поперечные "сшивки" между параллельными волокнами эластина и коллагена в плотной соединительной ткани [31, 41, 43]. Повышение содержания в сыворотке крови неспецифических медиаторов биологической реакции воспаления (С-реактивного белка – СРБ, интерлейкинов 1, 6 и 18) является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ГБ [25, 33, 35]. Жесткость артерий эластического типа и повышение ние СПВ рассматривают как независимые факторы риска нефатального коронарного синдрома, инсульта с летальным исходом и смерти при неосложненной ГБ и сахарном диабете 2-го типа. Ранее отмечена взаимосвязь биологической реакции воспаления с жесткостью артерий эластического типа, позитивная корреляция между содержанием СРБ и СПВ как при нормальном АД, так и при ГБ [18, 36].

Цель исследования – выявить взаимоотношение биологической реакции воспаления, СПВ и толщины комплекса интима–медиа в сонных артериях и (косвен-

но) со структурными изменениями эластических артерий проксимального отдела артериального русла у мужчин с ГБ I–II стадии на ранних этапах заболевания.

Материалы и методы. Обследованы 60 мужчин с ГБ в возрасте от 30 до 65 лет (в среднем $43,7 \pm 1,6$ года), из них у 35 была I и у 25 II степень артериальной гипертензии среднего и высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) [3]. Критерии включения: ГБ I–II стадии, отсутствие антигипертензивной терапии за 2 нед до начала протокола, перенесенные острые воспалительные и респираторные заболевания за последние 2 мес. Пациенты обследованы в НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова по принятой 2-этапной схеме [5]. Критерии исключения: вторичные формы артериальной гипертензии, заболевания желудочно-кишечного тракта, дыхательной и нервной систем, ишемическая болезнь сердца, аритмии, инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения. При концентрации СРБ в клиническом интервале (более 10 мг/л) повторно измеряли его через 2 нед. При повторно высокой концентрации СРБ исключали острое или обострение хронической инфекции; пациентов из протокола исключали [33]. Всем больным рекомендована стандартизованная диета. Взятие крови проводили в утренние часы после голодания в течение 12–14 ч.

Концентрация СРБ высокочувствительным методом определена на биохимическом анализаторе модели Architect 8000, фирмы Abbott (США). Физиологическим, нормальным содержанием СРБ (в субклиническом интервале) считали уровень менее 3 мг/л. Определение МК в сыворотке крови проведено на том же анализаторе; физиологический уровень МК – 202–416 мкмоль/л. Содержание МГ определяли методом жидкостной хроматографии; физиологический интервал у практически здоровых людей – 12–30 нмоль/мл. Уровень АОА определен на жидкостном хроматографе с электрохимическим детектором; нормальные значения 0,04–0,07 [12]. Содержание МДА определяли в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений рассчитывали по Фрамингемской модели [3].

Состояние брахиоцефальных артерий оценивали методом дуплексного сканирования на приборе ACUSON 128 (линейный датчик L-538 с частотой 5 и 7 МГц) у всех больных ГБ. За физиологическую величину толщины комплекса интима–медиа принимали значение менее 0,9 мм. Суточное мониторирование АД проводили на мультисенсорной системе модели ТМ-2425/ТМ-2025 (А&D) и АВРМ-04 (фирма Meditech, США). Измерение СПВ в проксимальном отделе артериального русла (верхние, нижние конечности и аорта) выполняли на осциллометре модели VaSera VS-1000 фирмы Fukuda Denshi (Япония). Нормальные значения СПВ рассчитывали с учетом половозрастных особенностей [20]. Определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) выполнено на этом же осциллометре; физиологическая величина ЛПИ – более 0,9. Для статистической обработки использовали программу Statistica 6.0 с непараметрическим анализом. Для установления взаимосвязей между тестами применяли метод линейного корреляционного анализа по Спирмену. Для оценки внутригрупповых и межгрупповых различий использовали непараметрические критерии Манна–Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде ($\bar{X} \pm s$).

Результаты и обсуждение. В исследование включены 60 мужчин с анамнезом ГБ менее 5 лет. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. В целом по группе содержание СРБ, АОА и показатели липидпереносящей системы в сыворотке крови были повышены.

Таблица 1

Клинические и лабораторные показатели у мужчин с ГБ

Показатель	($\bar{X} \pm m$)
Возраст, годы	43,7 ± 1,6
Индекс массы тела, кг/м ²	27,6 ± 0,3
24-часовое систолическое АД, мм рт. ст.	135,3 ± 1,4
24-часовое диастолическое АД, мм рт. ст.	83,8 ± 1,3
24-часовое периферическое АД, мм рт. ст.	51,5 ± 1,1
СПВ, м/с	13,4 ± 0,3
ЛПИ	1,04 ± 0,01
Толщина комплекса интима–медиа, мм	0,78 ± 0,06
МДА, нмоль/мг	4,0 ± 0,4
АОА, ммоль	0,49 ± 0,05
СРБ, мг/л	6,3 ± 2,0
Метилглиоксаль, нмоль/мл	37,2 ± 3,0
МК, мкмоль/мл	348 ± 10
Холестерин С, ммоль/л	5,6 ± 0,1
Триглицериды, ммоль/л	2,3 ± 0,1
Холестерин липопротеинов низкой (ЛПНП) плотности, моль/л	3,4 ± 0,1

Отмечено повышение СПВ и при нормальной толщине комплекса интима–медиа. Среди больных 24 (40%) курили, 28 (46%) имели гемодинамически незначимый атероматоз (стеноз) сонных артерий. На основании факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и поражения органов-мишеней средней ССР установлен у 20 (33%) пациентов, высокий – у 40 (67%).

Имеется положительная корреляционная связь между тестами биологической реакции воспаления и СПВ. Выявлена положительная корреляционная связь между СПВ и содержанием СРБ ($r = 0,31, p = 0,07$), между СПВ и содержанием в сыворотке крови МГ ($r = 0,62, p < 0,01$). Одновременно отмечена позитивная зависимость ЛПИ с уровнем СРБ ($r = 0,50, p < 0,01$) и с содержанием МГ ($r = 0,46, p < 0,05$). В группе больных ГБ имеется положительная корреляционная связь между концентрацией СРБ и содержанием МГ ($r = 0,45, p = 0,01$). Установлено достоверно увеличение содержания СРБ и МГ при повышенной жесткости эластических артерий проксимального отдела артериального русла (табл. 2).

Сопоставление тестов биологической реакции воспаления и СПВ при наличии (отсутствии) увеличения сонных артерий в виде утолщения комплекса интима–медиа достоверных различий не выявило (табл. 3). Не отмечено корреляционной связи между биологической реакцией воспаления и толщиной комплекса интима–медиа в сонных артериях.

Проведено также сопоставление и факторов, которые связывают жесткость артерий с динамикой измерения АД в течение суток, нарушением переноса ЖК в форме липидов в составе липопротеинов, курением и возрастом. Выявлена позитивная зависимость между СПВ и 24-часовой динамикой САД ($r = 0,39, p < 0,02$), а также возрастом ($r = 0,47, p < 0,01$). Не выявлено различий СПВ в зависимости от курения. Не получено достоверных различий для взаимосвязи СПВ и содержанием липидов в сыворотке крови (холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПНП).

В группе мужчин с ГБ I–II стадии среднего и высокого

Таблица 2

Тесты реакции воспаления у мужчин с ГБ при разной СПВ ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	СПВ больше нормы (n = 40)	СПВ в пределах нормы (n = 20)	p
МГ, нмоль/мл	39,2 ± 3,7	25,5 ± 3,2	< 0,05
МДА, нмоль/мг	4,1 ± 0,5	4,8 ± 1,9	Недостоверно
АОА, ммоль	0,60 ± 0,17	0,60 ± 0,08	То же
СРБ, мг/л	10,08 ± 4,07	1,1 ± 0,3	< 0,01
МК, мкмоль/мл	362,0 ± 15,1	329,1 ± 22,2	Недостоверно

Таблица 3

Тесты воспаления и скорость пульсовой волны при ГБ в зависимости от толщины комплекса интима–медиа в сонных артериях ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Толщина комплекса интима–медиа		p
	увеличена (n = 28)	не увеличена (n = 32)	
МГ, нмоль/мл	38,6 ± 4,2	35,6 ± 4,5	Недостоверно
МДА, нмоль/мг	3,7 ± 0,4	4,5 ± 0,9	То же
АОА, ммоль	0,52 ± 0,09	0,47 ± 0,06	" "
СРБ, мг/л	4,9 ± 1,7	4,6 ± 1,4	" "
МК, мкмоль/мл	355,0 ± 17,2	338,1 ± 12,3	" "
СПВ, м/с	13,8 ± 0,5	13,1 ± 0,4	" "

ССР впервые выявлена позитивная зависимость между МГ и СРБ. Это соответствует результатам экспериментов по изучению взаимосвязи биологической реакции воспаления с реакцией гликирования и содержанием МГ в сыворотке крови [37, 38]. Выявлены положительные корреляционные связи СПВ с содержанием МГ и СРБ в межклеточной среде, а также с величиной ЛПИ. Это согласуется с экспериментальными данными об участии биологической реакции воспаления в структурной перестройке артерии эластического типа при ГБ, формировании жесткости артерий и повышении СПВ [23, 42].

Возникает вопрос, в каких биологических, функциональных взаимосвязях находятся:

- биологическая реакция воспаления: СРБ, МГ, МДА и АОА сыворотки крови;
- ригидность эластических сосудов проксимального отдела артериального русла (СПВ и величина АД) и каков их возможный вклад в периферическое сопротивление кровотоку;
- состояние дистального отдела артериального русла: эндотелий (поток)-зависимая вазодилатация, состояние микроциркуляции на уровне артериол и обменных капилляров и вклад дистального отдела в периферическое сопротивление кровотоку.

Может ли определение СПВ охарактеризовать вклад проксимального отдела артериального русла в периферическое сопротивление кровотоку, которое формирует главным образом дистальный отдел русла. У пациентов пожилого возраста вклад проксимального отдела артериального русла в периферическое сопротивление кровотоку увеличивается [22, 26].

Содержание СРБ в сыворотке крови определяют двумя методами: обычным и высокочувствительным. Это определено тем, что:

- СРБ циркулирует в крови в двух формах: СРБ-мономера – неспецифического активатора системы врожденного иммунитета – и СРБ-пентамера (пентаксина) – белка-вектора направленного переноса ЖК в форме ТГ в составе аполипопротеина-100 ЛПНП;

- повышение в крови содержания СРБ-мономера в пределах 10 мг/л (субклинический интервал) отражает формирование *in vivo* биологической реакции воспаления при "замусоривании" межклеточной среды эндогенными флогогенами (например, аполипопротеинами-100 ЛПНП) [6];

- повышение в крови содержания СРБ более 10 мг/л в клиническом интервале отражает экзогенное, инфекционное воспаление; при этом СРБ-пентамер при действии фосфолипазы А₂ связывается с липопротеинами очень низкой плотности [13], перекрывает аполипопротеин Е/В-100-лиганд, сам становится патофизиологическим лигандом и переадресует поток ЖК к клеткам рыхлой соединительной ткани, которые, реализуя биологическую реакцию воспаления, нуждаются в большом количестве субстратов для выработки энергии. Они выставляют на мембрану рецепторы к СРБ вместе с CD36-транслоказой ЖК. Гликирование и действие МГ и МДА вызывают афизиологичную посттрансляционную модификацию фибриллярных белков – эластина и коллагена – в соединительной ткани эластических артерий проксимального отдела русла. Имея активные функциональные группы с двух концов молекулы (бифункциональные молекулы), МГ и МДА "сшивают" поперечными связями параллельно расположенные цепи эластина. При этом происходит образование эластиновой "сети" и ограничение растяжения (эластичности) стенки артерий, поэтому возрастание ригидности проксимального отдела артериального русла и повышение СПВ позитивно соотносятся с содержанием ГЛЮ, МГ и МДА. МГ образуется из кетоновых тел, ацетона при нарушении метаболизма ГЛЮ и активации глюконеогенеза из ЖК [14]. С возрастом МГ накапливается в ткани аорты и с ним же связывают повышение АД у спонтанно гипертензивных крыс [39]. При реакции МГ с SH-группами и аминогруппой NH₂ в цистеине, аргинине или лизине формируются конечные продукты гликирования (КПГ) [34].

Параллельно афизиологичной реакции гликирования происходит экспрессия синтеза гидролаз. Гидролазы разрушают сети из эластина, освобождая в межклеточную среду КПГ, они эндогенно "замусоривают" межклеточную среду, нарушают биологическую функцию эндоекологии. Далее макрофаги, отслеживая "чистоту" межклеточной среды, выставляют на плазматическую мембрану рецепторы к КПГ, растворимые фрагменты которых можно определить в сыворотке крови. Поглощая и утилизируя КПГ, макрофаги формируют биологическую реакцию воспаления с повышением в межклеточной среде уровня СРБ. Поскольку одна и та же физиологическая биологическая реакция воспаления происходит в паракринных сообществах микрососудистого русла, в дистальном и проксимальном отделах артериального русла, неспецифические тесты воспаления не позволяют провести топическую диагностику и оценить вклад в повышение периферическое сопротивление раздельно нарушения метаболизма в дистальном и проксимальном отделах артериального русла. Расчет индекса жесткости по данным фотоплетизмограммы включает время между пиками прямой (систолической) и отраженной (диастолической) пульсовой волны и величину амплитуды систолической (пульсовой) и отраженной волн [4]. Можно полагать, что первая величина в большей мере отражает

нарушение функции эластического отдела артериального русла, вторая же – дисфункцию дистального отдела, нарушение эндотелий (поток)-зависимой вазодилатации и перфузию паракринных сообществ клеток.

АД – это биологическая реакция гидродинамического давления, которую *in vivo* одновременно используют несколько биологических функций: биологическая функция гомеостаза, функция эндоекологии, биологическая функция адаптации и функция локомоции [8]. Биологическая реакция гидродинамического, гидравлического, АД является способом компенсации [17] нарушения нескольких биологических функций, поэтому-то столь велика частота ГБ в популяции. По сути ГБ является синдромом длительной, порой патологической компенсации повышенным АД в проксимальном отделе тех нарушений биологических функций, которые происходят в дистальном отделе на уровне паракринных сообществ клеток. АД является интегральным тестом *in vivo* нарушенного метаболизма. Патогенетически эссенциальная ГБ является следствием нарушения следующих биологических функций: биологической функции гомеостаза, биологической функции трофологии – питания (биологической реакции внешнего питания – экзотрофии) и биологической функции эндоекологии [7]. При "замусоривании" межклеточной среды *in vivo* неспецифичными эндогенными флогогенами происходит филогенетически ранняя активация биологических реакций экскреции, воспаления и гидродинамического АД. При нарушении биологической функции гомеостаза, уменьшении перфузии даже в единичных паракринных сообществах, как и нарушение биологической функции эндоекологии ("чистоты" межклеточной среды), в ответ всегда произойдет повышение АД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С. А. // Рос. физиол. журн. – 2009. – Т. 95, № 5. – С. 516–531.
2. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. – М.: Медгиз, 1950.
3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. ВНОК. 2010. Москва, 4 пересмотр. С. 9.
4. Рябиков А. Н., Малютин С. К., Иванов С. В. // XIV Российский нац. конгресс "Человек и лекарство". – М., 2007. – С. 15–28.
5. Титов В. Н. // Вестн. РАМН. – 2003. – № 8. – С. 40–43.
6. Титов В. Н. // Клин. лаб. диагн. – 2008. – № 6. – С. 3–13.
7. Титов В. Н. // Успехи соврем. биол. – 2008. – Т. 128, № 5. – С. 435–452.
8. Титов В. Н. // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 389–399.
9. Титов В. Н., Дмитриев В. А., Ощепкова Е. В. // Клин. лаб. диагн. – 2009. – № 1. – С. 23–34.
10. Титов В. Н. // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 3. – С. 333–342.
11. Титов В. Н. // Вестн. Санкт-Петербургск. ун-та. – 2010. – Сер. 11 (вып. 2). – С. 5–22.
12. Титов В. Н., Крылин В. В., Дмитриев В. А., Яшин Я. И. // Клин. лаб. диагн. – 2010. – № 7. – С. 3–14.
13. Титов В. Н. // Клин. лаб. диагн. – 2010. – № 8. – С. 3–16.
14. Титов В. Н., Дмитриев Л. Ф., Крылин В. В. // Тер. арх. – 2010. – № 10. – С. 71–77.
15. Титов В. Н. // Успехи соврем. биол. – 2010. – Т. 130, № 4. – С. 360–380.
16. Титов В. Н., Ширяева Ю. К. // Клин. лаб. диагн. – 2011. – № 4. – С. 3–13.
17. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Чихладзе Н. М. Артериальная гипертензия. Принципы диагностики и лечения: Пособие для врачей. – М., 2011. – С. 35.
18. Andoh N., Minami J., Ishimitsu T. et al. // Int. Heart J. – 2006. – Vol. 47, N 3. – P. 409–420.
19. Barkis G. L., Bank A. J., Kass D. A. et al. // Am. J. Hypertens. – 2004. – Vol. 17, N 12. – P. 23–30.
20. Boutouyrie P., Vermeersch S. J. // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31, N 19. – P. 2338–2350.

21. Dmitriev L. F., Titov V. N. // Ageing Res. Rev. – 2010. – Vol. 9, N 12. – P. 200–210.
22. Greenwald S. E. // J. Pathol. – 2007. – Vol. 21, N 2. – P. 157–172.
23. Guan H., Wang P., Hui R. et al. // Clin. Chem. – 2009. – Vol. 55, N 2. – P. 274–284.
24. Kaplan Norman M. Clinical hypertension. 9th ed. – London: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 86.
25. Koenig W., Khuseynova N., Baumert J. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol. 26. – P. 27–45.
26. Konova E., Baydanoff S., Atanasova M., Velkova A. // Exp. Gerontol. – 2004. – Vol. 39, N 2. – P. 249–254.
27. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 2588–2605.
28. Laurent S., Boutouyrie P. // J. Nephrol. – 2007. – Vol. 20, N 12. – P. 45–50.
29. Levick R. An introduction to cardiovascular physiology. – 5th ed. – London: Horder Arnold, 2010. – P. 11.
30. Mitchell G. F. // Artery Res. – 2009. – Vol. 3, N 2. – P. 56–64.
31. Oya T., Hattori N., Mizuno Y. et al. // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274, N 26. – P. 18492–18502.
32. Packard R. R., Libby P. // Clin. Chem. – 2008. – Vol. 54. – P. 24–38.
33. Pearson T. A., Mensah G. A., Wayne A. R. et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 499–511.
34. Shapiro B. P., Owan T. E., Mohammed S. F. et al. // Circulation. – 2008. – Vol. 118, N 10. – P. 1002–1010.
35. Straczek C., Ducimetiere P., Barberger-Gateau P. et al. // J. Am. Geriatr. Soc. – 2010. – Vol. 58, N 1. – P. 129–135.
36. Tsioufis C., Dimitriadis K., Selima M. et al. // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1162–1169.
37. Tuanjie Chang, Lingyun Wu. // Can J. Physiol. Pharmacol. – 2006. – Vol. 84. – P. 1229–1238.
38. Wang X., Desai K., Chang T., Wu L. // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 1565–1573.
39. Wang T. J., Gona P., Larson M. G. et al. // Hypertension. – 2007. – Vol. 49, N 3. – P. 432–438.
40. Wassmann S., Wassmann K., Nickenig G. // Hypertension. – 2004. – Vol. 44. – P. 381–386.
41. Wu L., Juurlink B. H. // Hypertension. – 2002. – Vol. 39. – P. 809–814.
42. Wu L. // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2006. – Vol. 84. – P. 129–139.
43. Yamavaki H., Saito K., Okada M. et al. // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2008. – Vol. 295. – P. 1510–1517.

Поступила 23.08.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.16-031:611.611-02:616.379-008.641-008.9-074

О. Ф. Сибирева, В. В. Калюжин, О. И. Уразова, Е. В. Калюжина, Т. А. Милованова

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

Областное ГУЗ, Томская областная клиническая больница; ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск

Цель исследования – изучить степень повышения содержания фактора Виллебранда и концентрации эндотелина-1 в плазме крови в подгруппах больных сахарным диабетом (СД), сформированных в зависимости от типа болезни и наличия фенотипа с поражением почек.

Обследовано 176 больных СД: 65 пациентов с СД 1-го типа, 111 – с СД 2-го типа. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц. В качестве биохимических маркеров дисфункции эндотелия рассматривали активность фактора Виллебранда и концентрацию эндотелина-1 в крови.

У всех больных СД имеются биохимические признаки дисфункции эндотелия, проявляющиеся повышением концентрации в крови эндотелина-1, которое особенно выражено при фенотипе болезни с поражением почек. Несмотря на очевидное повреждение эндотелия у больных СД,отягощенным диабетической нефропатией, индуцированная ристомидином агрегация тромбоцитов не претерпевает закономерных изменений, поэтому говорить о повышении активности фактора Виллебранда как о надежном маркере эндотелиальной дисфункции у этих пациентов не представляется возможным.

Ключевые слова: эндотелий, сахарный диабет, нефропатия

O.F. Sibiryeva, V.V. Kalyuzhin, O.I. Urazova, Ye.V. Kalyuzhina, T.A. Milovanova

THE BIOCHEMICAL MARKERS OF ENDOTHELIUM DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

The article deals with studying the degree of increase of the von Willebrand factor and the concentration of endothelin-1 in blood plasma in the subgroups of patients with diabetes mellitus formed depending on of type of disease and presence of phenotype with affection of kidneys. The sampling of 176 patients with diabetes mellitus (65 patients with diabetes mellitus type I, 111 patients with diabetes mellitus type II) was examined. The control group consisted of 30 healthy persons. In the capacity of biochemical markers of endothelium dysfunction the activity of the von Willebrand factor and the concentration of endothelin-1 in blood were considered. In all patients with diabetes mellitus the biochemical characteristics of endothelium dysfunction are present manifesting by increase of concentration of endothelin-1 in blood which is especially expressed under disease phenotype with affection of kidneys. Despite of the apparent lesion of endothelium in patients with diabetes mellitus compromised with diabetic nephropathy the thrombocytes aggregation induced by ristocin does not undergo natural changes. Hence, to consider in these patients the increasing activity of the von Willebrand factor as a reliable marker of endothelium dysfunction is not seemed possible.

Key words: endothelium, diabetes mellitus, nephropathy

Для корреспонденции:

Сибирева Ольга Филипповна, канд. мед. наук, зав. клин. лаб. областной клин. б-цы

Адрес: 634063, Томск, ул. И. Черных, 96

Телефон: (3822) 644-634

e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru

С момента публикации в 1980 г. революционной работы R. Furchgott и J. Zawadzki [23], посвященной эндотелийзависимому фактору релаксации, являющемуся аргининовым дериватом окиси азота, отмечается устойчиво возрастающий интерес к изучению роли аномалий эндотелиальных клеток в развитии органной патологии, в частности нефропатии, у