

Генетические и иммунологические аспекты нарушения метаболической устойчивости эндотелия сосудов у больных рефрактерной артериальной гипертензией

А.В. Сафроненко¹, В.Б. Назаров², Ю.С. Макляков¹,
В.А. Сафроненко¹, А.А. Демидова¹

¹ – ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

² – ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область

Контактная информация: к.м.н. Сафроненко Андрей Владимирович, alald@inbox.ru

Целью работы явилось изучить у больных рефрактерной артериальной гипертензией функциональные резервы эндотелиоцитов и дать оценку значимости влияния генетических и иммунологических механизмов на функциональное состояние сосудодвигательной функции эндотелия. В основу работы положены результаты обследования 42 больных рефрактерной артериальной гипертензией. В результате было установлено, что у больных рефрактерной артериальной гипертензией в 66,7% наблюдений метаболическая устойчивость эндотелиальных клеток к продуктам окислительного стресса сохранена, а в 33,3% происходит потеря резистентности к действию цитотоксических продуктов. В ходе изучения цитокиновой системы при рефрактерной артериальной гипертензии наблюдаются два тесно взаимосвязанных процесса: дисбаланс между гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6) и противовоспалительными цитокинами (интерлейкин-4, интерферон- γ) с преобладанием первых над вторыми. У больных рефрактерной артериальной гипертензией с отсутствием метаболической устойчивости эндотелия способность к эндотелийопосредованной вазодилатации при стимуляции хемо- и механорецепторов прогрессивно снижается, что ассоциировано с повышением уровня провоспалительных цитокинов в крови и наличием полиморфных вариантов «-174 G/C» в гене интерлейкина-6 и «308 G/A» в гене фактора некроза опухоли- α .

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертензия, цитокины, полиморфизм генов, метаболическая устойчивость эндотелия, дисфункция эндотелия сосудов.

Введение

Благодаря исследованиям последних лет доказано, что обязательным компонентом артериальной гипертензии (АГ) является эндотелиальная дисфункция, которая способствует прогрессированию нарушений системной гемодинамики и развитию рефрактерности заболевания к лечению [8]. Основная роль в развитии эндотелиальной дисфунк-

ции принадлежит «окислительному стрессу», который может развиваться на фоне нарушения функций фагоцитарных клеток, снижения антиоксидантной защиты, разбалансировки цитокиновой сети [4, 5]. Циркулирующие активированные моноклеарные фагоциты, продуцируя провоспалительные цитокины интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли- α , способствуют

увеличению экспрессии на эндотелиальных клетках ряда адгезивных молекул, секреции эндотелием интерлейкина-6 и металлопротеиназ, воспалению интимы сосудов, а также изменяют сократимость гладкомышечных клеток сосудов, результатом чего является продукция белков острой фазы, активация компонентов комплемента и фибриногена [6]. Воспаление интимы сосудов приводит к изменениям базовой секреции вазодилататоров аденозина и оксида азота [9].

Во многих исследованиях предметом научного интереса является выявление самого факта дисфункции эндотелия у больных [11] и не оцениваются резервные возможности восстановления деятельности эндотелиальных клеток. Между тем, эндотелий сосудов первым подвергается контакту с биологически активными веществами и раньше других повреждается [13]. Повреждение эндотелиоцитов может происходить как с нарушением структуры, так и с нарушением функции [1, 2]. Исследование функции эндотелиоцитов и факторов, модулирующих функциональное состояние эндотелиальных клеток, позволит ответить на вопрос об обратимости патологических изменений, профилировать и лечить процессы, приводящие или реализующие сердечно-сосудистые осложнения при рефрактерной АГ.

В связи с вышеизложенным, **целью** работы явилось изучить у больных рефрактерной АГ функциональные резервы эндотелиоцитов и дать оценку значимости влияния генетических и иммунологических механизмов на функциональное состояние сосудодвигательной функции эндотелия.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования 42 больных рефрактерной АГ. Среди больных были 30 мужчин (71,4%) и 12 женщин (28,6%). Возраст пациентов варьировал от 43 до 72 лет, в среднем составив $59,4 \pm 1,12$ лет. Все больные имели III степень тяжести АГ. Длительность АГ, в среднем, составляла $9,9 \pm 0,63$ лет. От всех пациентов получено информированное согласие на проведение исследования.

Метаболическую устойчивость эндотелия у пациентов оценивали при исследовании фармакологически потенцируемой эндотелийзависимой вазодилатации. На первом этапе больным подкожно вводили 0,5 мл 0,01% раствора метахолина и с помощью доплерографического ультразвукового метода определяли изменение диаметра плечевой артерии и скорости кровотока в ней. По изменению диаметра артерии и проценту прироста его величины после пробы по сравнению с исходным значением оценивали эндотелийопосредованные вазодилатационные способности артерии. Диаметр и кровоток артерии изучали в режиме двухмерного ультразвукового сканирования. Для этого использовали систему ACUSON 128 XP/10 (США). На следующий день больному вводили в прежнем объеме метахолин и внутривенно 5 мл 10% раствора аскорбиновой кислоты. Вновь определяли изменение диаметра и скорости кровотока в артерии. Если при введении аскорбиновой кислоты имело место дополнительное расширение артерии и повышение амплитуды эндотелийзависимой вазодилатации, то у эндотелиоцитов была сохранена метаболическая устойчивость к окислительному стрес-

су [12]. Аскорбиновая кислота является мощным водорастворимым антиоксидантом, способным удалять/нейтрализовать ряд реактивных видов кислорода [12]. Если эндотелиальные клетки в условиях снижения концентрации активных форм кислорода и азота улучшали свои сосудодвигательные свойства, то можно говорить о сохранных резервных возможностях эндотелия, высокой метаболической устойчивости к действию оксидативного стресса.

В случае если дополнительного расширения артерии на введение аскорбиновой кислоты не происходило, то это свидетельствовало о выраженных повреждениях эндотелиальных клеток и отсутствии резервных возможностей эндотелиоцитов противостоять активным формам кислорода [12].

Определение содержания фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерлейкина-1бета, интерлейкина-6, интерлейкина-8, рецепторного антагониста интерлейкина-1 (РАИЛ-1), γ -интерферона (γ -ИФ) в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем на фотометре Multilabel Counter 1420 Victor (Финляндия) с применением набора реактивов «ИЛ-8-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Новосибирск). В контрольную группу для определения нормального содержания интерлейкинов (ИЛ) в крови были объединены 32 здоровых донора.

При генетическом исследовании материалом для исследования послужила тотальная геномная ДНК, взятая из образцов цельной венозной крови из локтевой вены. Эту кровь смешивали с антикоагулянтом (6% раствор этиленди-

аминтетрауксусная кислота). Образцы крови находились на хранении в замороженном состоянии при температуре -20°C до момента выделения ДНК, а выделение ДНК происходило при помощи метода фенол-хлороформной экстракции. У больных АГ методом полиморфизма длины рестриктных фрагментов определяли 3 полиморфных варианта генов: «-31 T/C» в гене интерлейкина 1 β , «-174 G/C» в гене интерлейкина-6 и «308 G/A» в гене ФНО- α . В работе использовались специфические последовательности праймеров для ПЦР.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США). При определении достоверности статистических различий показателей между группами использовался параметрический t-критерий Стьюдента при нормальном распределении выборок и непараметрический критерий Манна-Уитни – при отличии распределения от нормального. При проверке достоверности сопряжения между двумя качественными признаками использовали метод построения таблиц сопряженности 2×2 и критерия Пирсона χ^2 .

Результаты и их обсуждение

Применяемая у больных рефрактерной АГ сосудистая проба с метахолином позволила изучить соответствующее изменение артериального кровотока, связанное со стимуляцией мускариновых холинорецепторов эндотелия. Исходный диаметр плечевой артерии до пробы соответствовал $3,61 \pm 0,09$ мм и после пробы изменился незначительно – на $2,66 \pm 0,69\%$, составив $3,71 \pm 0,25$ мм. Линейная скорость кровотока по плечевой артерии при сосудистой пробе изменя-

лась с $33,99 \pm 4,36$ см/с до $50,64 \pm 1,61$ см/с. При этом амплитуда реактивной гиперемии составила $37,91 \pm 0,19\%$. Незначительное изменение диаметра плечевой артерии при стимуляции холинорецепторов эндотелия свидетельствовало либо о структурном, либо о функциональном повреждении эндотелиоцитов. Для уточнения природы повреждения сосудистого эндотелия у больных рефрактерной АГ было изучено дальнейшее изменение диаметра артерии и кровотока по ней при внутрисосудистом введении аскорбиновой кислоты. У больных клинической группы после дополнительного введения аскорбиновой кислоты диаметр плечевой артерии увеличился на $2,96 \pm 0,28\%$, а линейная скорость кровотока – на $17,05 \pm 1,31\%$. В результате окончательное значение диаметра плечевой артерии составило $3,82 \pm 0,28$ мм, а линейная скорость кровотока – $57,07 \pm 1,83$ см/с.

У больных рефрактерной АГ с высокой метаболической устойчивостью эндотелиоцитов диаметр плечевой артерии при окклюзионной пробе изменялся, в среднем, с $3,65 \pm 0,08$ мм до $3,96 \pm 0,14$ мм, амплитуда эндотелийзависимой вазодилатации составила $8,49 \pm 0,65\%$. У пациентов этой же клинической группы, но с отсутствием устойчивости эндотелия к оксидативному стрессу, амплитуда эндотелийзависимой вазодилатации составила меньшую величину – $3,42 \pm 0,87\%$. Аналогичные по направленности изменения были установлены и для амплитуды реактивной гиперемии. Так, у пациентов с метаболической устойчивостью эндотелия амплитуда реактивной гиперемии – $81,45 \pm 3,12\%$ – была практически в 2 раза выше, чем у больных с отсутствием резистентности эндотелиоцитов к оксидативному стрессу ($40,52 \pm 3,94\%$).

Таким образом, у больных рефрактерной АГ при высокой метаболической устойчивости эндотелия его сосудодвигательная функция в условиях деформации механорецепторов реализовывалась в большем объеме.

При индивидуальном анализе изменения диаметра плечевой артерии у больных рефрактерной АГ после введения аскорбиновой кислоты было установлено, что у 14 пациентов (33,3%) дополнительного расширения артерии не происходило. Данное обстоятельство свидетельствовало о структурно-функциональном повреждении у них эндотелия и об отсутствии у эндотелиоцитов резервных возможностей, реализующихся при уменьшении интенсивности окислительного стресса. У 28 больных рефрактерной АГ (66,7%) введение антиоксиданта сопровождалось расширением артерии и усилением кровотока, что указывало на метаболическую устойчивость эндотелия к окислительному стрессу и сохранению у него сосудодвигательной функции. Свободнорадикальное окисление липидов, белков и нуклеиновых кислот в эндотелиальных клетках ограничило их функциональные возможности, но не вызвало структурного необратимого патологического процесса с потерей чувствительности рецепторов.

На следующем этапе работы были изучены механизмы, лежащие в основе цитокин-обусловленного повреждения интимы сосудов. Как известно, цитокины – это небольшие растворимые белковые молекулы, участвующие в межклеточном взаимодействии. Они периодически продуцируются отдельными клетками и различными тканями в ответ на специфические стимулы [7]. В работе было определено исходное со-

держание в крови провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α и противовоспалительных факторов – интерферона-γ, рецепторного антагониста к ИЛ-1β. В разных исследованиях можно встретить противоположную трактовку роли некоторых цитокинов (ИЛ-8, ИФ-γ) ввиду их многофункциональности. Для разделения цитокинов по функции на про- и противовоспалительные были использованы представления, изложенные в монографии [3].

Исходное содержание цитокинов в плазме крови у больных рефрактерной АГ по сравнению с контрольной группой практически здоровых людей представлено в табл. 1.

Таблица 1

Уровни цитокинов в плазме крови у больных с рефрактерной артериальной гипертензией и в контрольной группе

Показатель	Больные с рефрактерной АГ (n=42)	Контрольная группа (n=32)
ИЛ-1β, пг/мл	1,11±0,13*	1,64±0,09
ИЛ-6, пг/мл	6,89±0,22**	1,66±0,05
ИЛ-8, пг/мл	5,78±0,62**	30,4±0,73
ФНО-α, пг/мл	6,12±0,38**	0,57±0,02
РАИЛ-1β, пг/мл	1091,4±201,4**	518,2±2,78
ИФ-γ, пг/мл	34,78±3,21**	2,1±0,08

Примечание: достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при p<0,05; ** – при p<0,001 (при использовании t-критерия Стьюдента для независимых выборок ввиду нормальности распределения и отсутствия различия дисперсий).

Анализ представленной информации в табл. 1 позволил выявить, что у больных рефрактерной АГ содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО-α по сравнению со здоровыми людьми контрольной группы было повышенным (p<0,001) в 4,15 и 10,7 раза соответственно, при одновременном снижении ИЛ-1β на 32,3% (p<0,05) и ИЛ-8 на 81% (p<0,05). При этом уровни рецепторного антагониста к ИЛ-1β и ИФ-γ по сравнению с контролем были повышены (p<0,001) в 2,1 и 16,6 раза соответственно.

Содержание цитокинов в крови у больных рефрактерной АГ было ассоциировано с выраженностью дисфункции эндотелия (табл. 2).

Таблица 2

Цитокиновый профиль у больных рефрактерной артериальной гипертензией в зависимости от функционального состояния эндотелия

Показатель	Метаболическая неустойчивость эндотелиоцитов	
	отсутствует (n=28)	присутствует (n=14)
ИЛ-1β, пг/мл	0,82±0,086	1,5±0,14*
ИЛ-6, пг/мл	4,1±0,47	7,7±0,31**
ИЛ-8, пг/мл	3,1±0,42	7,2±1,23**
ФНО-α, пг/мл	4,5±0,83	9,1±1,46**
РАИЛ-1β, пг/мл	1083,4± 202,96	1097,3± 189,83
ИФ-γ, пг/мл	36,3±9,29	39,2 ± 9,25

Примечание: достоверность различий показателей между группами при p<0,05, ** – при p<0,001 (при использовании критерия Манна-Уитни ввиду отличия выборки пациентов с метаболической неустойчивостью эндотелиоцитов от нормального распределения).

Сравнительный анализ цитокинового профиля в двух группах больных позволил отметить более высокие уровни провоспалительных цитокинов у больных при рефрактерной АГ и отсутствием метаболической устойчивости эндотелия. Причем повышение содержания изучаемых провоспалительных цитокинов носило достоверный характер ($p < 0,05$). Концентрация противовоспалительных цитокинов у больных рефрактерной АГ не отличалась в подгруппах с разной выраженностью метаболической устойчивости эндотелиоцитов.

Проведение корреляционно-регрессионного анализа выявило наличие тесной прямой достоверной взаимосвязи между изменением линейной скорости кровотока при стимуляции холинорецепторов эндотелия и содержанием в крови ФНО- α ($r=0,76$, $p < 0,001$), ИЛ-6 ($r=0,71$, $p < 0,001$), ИФ- γ ($r=0,69$, $p < 0,001$). Обнаруженные ассоциативные связи у больных рефрактерной АГ между содержанием в крови цитокинов и сосудодвигательной функций эндотелиоцитов позволяют дать обоснованное заключение о влиянии иммунологических регуляторных систем на функциональное состояние эндотелия.

Таким образом, развитие рефрактерной АГ сопровождается структурным повреждением эндотелиоцитов с необратимым угнетением его функционального состояния, что ассоциировано с повышением уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови. При этом повышение содержания противовоспалительных цитокинов можно считать как адаптивное явление, ограничивающее воспаление, которое наблюдалось вне зависимости от выраженности дисфункции эндотелия.

Полиморфизм генов цитокинов обуславливают иммунную конституцию больных. При обнаружении провоспалительных вариантов генов-цитокинов формируется повышенная склонность к активации иммунной системы при инфекциях, механическом воздействии на ткань [10].

Частота полиморфизмов генов цитокинов у пациентов с рефрактерной АГ оказалась высокой. Полиморфизм «-31 T/C» в гене интерлейкина-1 β был обнаружен у 22 (52,4%), «-174 G/C» в гене интерлейкина-6 – у 27 (64,3%), «308 G/A» в гене ФНО- α – у 35 (83,3%). Чаще всего, среди больных с рефрактерной АГ встречался полиморфизм «308 G/A» в гене ФНО- α , что способствовало синтезу этого провоспалительного цитокина и реже всего – полиморфизм «-31 T/C» в гене интерлейкина-1 β .

Однако при АГ, как и в случае с другими многофакторными заболеваниями, недостаточно лишь знания продукта гена и влияния полиморфизма этого гена на функциональные свойства белка. Конечный эффект гена во многом зависит от его ближайшего окружения и свойств системы, в которой он функционирует. Это, в свою очередь, в значительной мере зависит от индивидуальных особенностей и условий окружающей среды. Поэтому один и тот же набор генов может обладать различным функциональным значением в разных популяциях. В связи с этим, является актуальным выяснение роли полиморфизма ряда генов-кандидатов, факторов риска и некоторых клинических особенностей в течении АГ.

В табл. 3-5 отражена оценка сопряжения метаболической устойчивости эндотелия и полиморфизма «-31 T/C»

в гене ИЛ-1 β , «-174 G/C» в гене интерлейкина-6 и «308 G/A» в гене ФНО- α . В результате было установлено, что метаболическая неустойчивость эндотелия к окислительному стрессу у больных реф-

рактерной АГ была сопряжена с наличием полиморфизма «-174 G/C» в гене интерлейкина-6 ($p=0,009$) (табл. 4) и «308 G/A» в гене ФНО- α ($p=0,02$) (табл. 5). С полиморфизмом «-31 T/C» в гене

Таблица 3

Оценка сопряжения метаболической устойчивости эндотелия и полиморфизма «-31 T/C» в гене ИЛ-1 β

Метаболическая неустойчивость эндотелия	Абс./%	Полиморфизм «-31 T/C» в гене ИЛ-1 β		Всего
		присутствует	отсутствует	
присутствует	Абс. количество	9	5	14
	% от суммы по столбцу	37,5	27,8	33,3
отсутствует	Абс. количество	15	13	28
	% от суммы по столбцу	62,5	72,2	66,7
Всего	Абс. количество	24	18	42
	% от суммы по столбцу	100,0	100,0	100,0

$\chi^2=0,44$; $p=0,51$

Таблица 4

Оценка сопряжения механочувствительности эндотелия и полиморфизма «-174 G/C» в гене интерлейкина-6

Метаболическая неустойчивость эндотелия	Абс./%	Полиморфизм «-174 G/C» в гене интерлейкина-6		Всего
		присутствует	отсутствует	
присутствует	Абс. количество	11	3	14
	% от суммы по столбцу	52,4	14,3	33,3
отсутствует	Абс. количество	10	18	28
	% от суммы по столбцу	47,6	85,7	66,7
Всего	Абс. количество	21	21	42
	% от суммы по столбцу	100,0	100,0	100,0

$\chi^2=6,86$; $p=0,009$

Таблица 5

Оценка сопряжения механочувствительности эндотелия и полиморфизма «308 G/A» в гене ФНО- α

Метаболическая неустойчивость эндотелия	Абс./%	«308 G/A» в гене ФНО- α		Всего
		присутствует	отсутствует	
присутствует	Абс. количество	10	4	14
	% от суммы по столбцу	47,6	19,0	33,3
отсутствует	Абс. количество	11	17	28
	% от суммы по столбцу	52,4	81,0	66,7
Всего	Абс. количество	21	21	42
	% от суммы по столбцу	100,0	100,0	100,0

$\chi^2=5,48$; $p=0,02$

ИЛ-1 β метаболическая неустойчивость эндотелия к окислительному стрессу сопряжена не была, о чем свидетельствовало низкое значение наблюдаемого критерия согласия Пирсона ($\chi^2=0,44$) и отсутствие доверительной значимости ($p=0,51$) (табл. 3).

Итак, проведение генетических исследований позволило обнаружить у пациентов рефрактерной АГ высокую встречаемость провоспалительных вариантов генов, кодирующих ранние этапы воспаления и иммунного ответа. Наличие провоспалительных вариантов генов предрасполагало к формированию у больных иммунного воспаления в сосудистой стенке, ограничивающего функциональные способности эндотелиальных клеток, – их вазодилаторные потенции, метаболическую устойчивость к окислительному стрессу и механочувствительность к продольным сдвигам.

Выводы

У больных рефрактерной АГ в 66,7% наблюдений метаболическая устойчивость эндотелиальных клеток к продуктам окислительного стресса сохранена, а в 33,3% происходит потеря резистентности к действию цитотоксических продуктов.

В ходе изучения цитокиновой системы при рефрактерной АГ наблюдаются два тесно взаимосвязанных процесса: дисбаланс между гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6) и противовоспалительными цитокинами (ИЛ-4, ИФ- γ) с преобладанием первых над вторыми.

У больных рефрактерной АГ с отсутствием метаболической устойчивости эндотелия способность к эндотелиопосредованной вазодилатации при

стимуляции хемо- и механорецепторов прогрессивно снижается, что ассоциировано с повышением уровня провоспалительных цитокинов в крови и наличием полиморфных вариантов «-174 G/C» в гене интерлейкина-6 и «308 G/A» в гене ФНО- α .

Список литературы

1. *Власов С.П., Ильченко М.Ю., Казаков Е.Б.* Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия. - Самара: Офорт. 2010. С. 34-56.
2. *Киреева В.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Апарцин К.А.* Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты // Российский кардиологический журнал. 2014. № 10. С. 64-68.
3. *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С.* Цитокины. - СПб: Фолиант. 2008. С. 95-112.
4. *Кузник Б.И.* Цитокины, атеросклероз, инфаркт миокарда и атеротромбоз // Проблемы клинической медицины. 2012. № 1. С.18-26.
5. *Радаева О.А., Новикова Л.В., Аношкина Г.Б.* Цитокиновый профиль у больных с артериальной гипертензией // Аллергология и иммунология. 2007. № 1. 86 с.
6. *Симбирцев А.С.* Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский академический журнал. 2013. № 3. С. 18-41.
7. *Сукманова И.А., Яхонтов Д.А.* Функция эндотелия и уровень мозгового натрийуретического пептида у мужчин с систолической сердечной недостаточностью в разных возрастных группах // Цитокины и воспаление. 2009. № 1. С. 34-37.
8. *Чернявская Т., Задюченко В., Данилова Н., Гринева З.* Резистентная артериальная гипертензия: дифференцированный подход к терапии // Врач. 2014. № 5. С. 6-12.
9. *Bautista L.E., Veram L.M., Arenas I.A., Gamarra G.* Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension // J. Hum. Hypertension. 2005. № 19. P. 149-154.
10. *Bidwell J., Keen L., Gallager G.* Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases // Genes Immun. 2009. № 1. P. 3-19.

11. *Erdine S.* Resistant hypertension. European Society of Hypertension Scientific Newsletter // Update on Hypertension Management. 2003. № 4. P. 15-24.
12. *Ting H.H., Timimi F.K., Haley E.A., Roddy M.A., et al.* Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in forearm vessels of humans with hypercholesterolemia // *Circulation*. 1997. Vol. 95. P. 2617-2622.
13. *Viera A.J., Hinderliter A.L.* Evaluation and management of the patient with difficult-to-control or resistant hypertension // *American Family Physician*. 2009. № 10. P. 863-869.

Genetic and immunological aspects of metabolic stability of vascular endothelium in patients with persistent hypertension

A.V. Safronenko, V.B. Nazarov, Yu.S. Maklyakov,
V.A. Safronenko, A.A. Demidova

The aim of the work was the study of patients with persistent hypertension functional reserves of cells and to evaluate the significance of the impact of genetic and immunological mechanisms in the functional state of the function of the endothelium. The work is based on the results of a survey of 42 patients with persistent arterial hypertension. As a result, it was found that in patients with persistent arterial hypertension in 66,7% of observations metabolic stability of endothelial cells to oxidative stress is preserved, while the 33,3% results in a loss of resistance to the action of cytotoxic products. The cytokine system when there are hypertension refractor two closely interrelated processes: the imbalance between the overproduction of inflammatory cytokines (tumor necrosis factor- α , interleukin-6) and anti-inflammatory cytokines (interleukin-4, interferon- γ) dominated the first over the second. Persistent arterial hypertension patients with absence of metabolic resistance ability of endothelial vasodilation during stimulation of chemo- and mechanoreceptors in progressively decreases, which is associated with increased levels of proinflammatory cytokines in the blood and the presence of polymorphic variants «-174 G/C» to the interleukin-6 and «308 G/A» in the tumor necrosis factor- α .

Key words: resistant arterial hypertension, cytokines, polymorphism of genes, metabolic stability of endothelium, vascular endothelial dysfunction.