

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

А.А. Попова, Е.Н. Березикова, С.Д. Маянская, Е.Б. Лукиша, Н.Ф. Яковлева

*ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава»
(г. Новосибирск)*

Изучена функция эндотелия сосудов с помощью доплерометрического измерения диаметра плечевой артерии в покое и во время пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином и путем определения сывороточного уровня суммарной продукции оксида азота по количеству его стабильных метаболитов (нитратов и нитритов), а также путем оценки состояния системы про- и антиоксидантной активности крови (с помощью определения содержания малонового диальдегида и антиоксидантной активности сыворотки крови), активности ренин – ангиотензиновой системы у 142 пациентов мужского пола (средний возраст $19,2 \pm 3,3$ года) с артериальной гипертонией I степени, риск 0. Выявлено нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации во время пробы с реактивной гиперемией и уменьшение прироста диаметра плечевой артерии по сравнению с группой контроля. Установлено (и при первоначальном исследовании, и в динамике через год), что нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации сопровождалось снижением продукции оксида азота эндотелием, а выраженность дисфункции эндотелия находилась в тесной корреляционной связи с показателями дисбаланса между про- и антиоксидантной активностью крови, активностью ренин – ангиотензиновой системой.

Ключевые слова: артериальная гипертония, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, системы прооксидантной и антиоксидантной активности, ренин–ангиотензиновая система

Попова Анна Александровна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», рабочий телефон: (383) 224-64-65

Березикова Екатерина Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», рабочий телефон: (383) 224-64-65

Маянская Светлана Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии и ангиологии ГОУ ВПО «Казанская государственная медицинская академия»; контактный телефон: (383) 224-64-65

Лукша Елена Борисовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», рабочий телефон: (383) 224-64-65

Яковлева Наталья Фаритовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», рабочий телефон: (383) 224-64-65

Артериальная гипертония (АГ) по своей распространенности, последствиям для сердечно-сосудистой системы и риску развития осложнений уже много лет возглавляет список наиболее значимых социальных проблем [1, 2, 5, 8]. В связи с этим детальное изучение патогенетических основ, механизмов развития и лечения АГ, способно не только снизить риск фатальных и не фатальных осложнений, но и выйти на качественно новые стратегические позиции ее раннего выявления, лечения и профилактики [6, 21].

Известно, что в организме человека существуют множественные механизмы регуляции гемодинамического гомеостаза, включающего в себя группы быстро и длительно действующих прессорных и депрессорных систем, которые, будучи хорошо сбалансированными в физиологических условиях, обеспечивают и постоянство, и пластичность артериального давления (АД) [3, 6, 15, 19, 20]. Одним из таких механизмов регуляции системы гомеостаза, тонуса сосудов, процесса воспаления является сосудистый эндотелий. Нарушение же функции эндотелия (под которой подразумевают дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными механизмами в сторону вторых) является одним из ключевых звеньев патогенеза АГ [11, 16, 17]. А результаты экспериментальных и клинических исследований последних лет подтвердили концепцию о важной причинно-следственной взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией и прогрессированием и / или развитием АГ [6, 7, 13].

Одним из базовых механизмов развития дисфункции эндотелия (ДЭ) является изменение синтеза и релизинга эндотелиального оксида азота (NO), одного из наиболее значимых регуляторов эндотелиально-вазальной системы [10]. Ведущей причиной дефицита NO при гипертонии, считается разрушение или захват NO свободными радикалами. Избыточное образование свободных радикалов, нарушающих эндотелийзависимое расслабление сосудов и усиливающих сократительные реакции гладкой мышцы, запускают ряд химических реакций, в том числе перекисное окисление липидов (ПОЛ), одним из основных продуктов которого является малоновый диальдегид (МДА), до сих пор остающийся основным методом изучения ПОЛ в биологических системах [22]. Интенсивность образования свободных радикалов кислорода в организме находится под постоянным контролем антиоксидантной системы защиты, препятствующей формированию эндотелиальной дисфункции (ЭД) [14].

Кроме того, важнейшим фактором эндотелиальной дисфункции является хроническая гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которая наблюдается при АГ. В условиях оксидативного стресса повышается активность

ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), локализующегося в клетках интимы и адвентиции, что приводит к усилению локального высвобождения ангиотензина II, оказывающее мощное вазоконстрикторное действие посредством стимуляции АПГ-рецепторов гладкомышечных клеток сосудов и развитием провоспалительных изменений [12, 18]. В экспериментах на сосудистых клетках было показано, что ангиотензин II – основной эффектор РАС – является стимулятором образования свободных радикалов, которые инактивируют оксид азота, тем самым, запуская механизм эндотелиальной дисфункции [22].

Все вышеупомянутое указывает на то, что АГ, в основе которой лежит ЭД, формируется в результате действия нескольких звеньев патогенеза, тесно взаимосвязанных между собой и постоянно потенцирующих друг друга, часто создавая порочный круг, усиливающий патологические изменения в организме и способствующий возникновению осложнений в клиническом течении заболевания.

Целью настоящей работы явилось определение степени эндотелиальной дисфункции у лиц молодого возраста с артериальной гипертонией I степени, риск 0 в динамике наблюдения на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Материалы и методы. В исследование включили 142 мужчины в возрасте 18–35 лет (средний возраст $19,2 \pm 3,3$ года). Из них была выделена основная группа (98 человек с АГ I степени (ст.), риск 0) (средний возраст $19,0 \pm 3,2$ года) и контрольная (44 человека – практически здоровые лица) (средний возраст $19,4 \pm 3,5$ года).

Критерии включения пациентов в исследование:

- Мужчины в возрасте 18–35 лет с артериальной гипертонией I ст. с уровнем систолического артериального давления (САД) от 140 до 159 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) от 90 до 99 мм рт. ст. (ВОЗ, МОАГ, 1999).
- Мужчины в возрасте 18–35 лет – клинически здоровые лица (нормотоники с САД < 130 мм рт. ст. и ДАД < 85 мм рт. ст. (ВОЗ, МОАГ, 1999)).
- В исследование включались только лица мужского пола, поскольку циклические колебания уровня эстрогенов в течение менструального цикла у женщин приводят к колебаниям регулируемой эндотелием вазодилатации.

В исследование не включали пациентов старше 35-ти лет; больных с симптоматической гипертензией; онкологическими заболеваниями; с метаболическими и эндокринными нарушениями; болезнями крови; с признаками на момент исследования острых воспалительных и/или обострения хронических заболеваний.

Все пациенты прошли общее клиническое обследование, включающее ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях; суточное мониторирование артериального давления (СМ АД) с использованием монитора «Кардиотехника – 4000 АД» (фирмы ИНКАРТ, С-Пб, Россия), при анализе СМ АД оценивались: усредненные по времени значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД соответственно) за 3 временных периода: 24 часа, день, ночь; «нагрузку давлением» по 2 показателям – индексу времени (ИВ) и нормированному индексу площади (НИП) для САД и ДАД; выраженность двухфазного ритма АД (суточный индекс (СИ)); эхокардиографию, которая осуществлялась в покое и при нагрузке (20 приседаний) с использованием УЗИ сканера «Asuson 128» (США); велоэргометрию с нагрузкой 75 W на велоэргометре «Геолит» (Москва, Россия) с целью оценки скорости снижения САД и ДАД за 3-минутный период отдыха после нагрузки.

Изучение функции эндотелия проводилось с помощью доплерометрического измерения диаметра плечевой артерии в покое и во время пробы с реактивной гиперемией (ПРГ) и нитроглицерином и путем определения сывороточного уровня суммарной продукции оксида азота по количеству его стабильных метаболитов (нитратов и нитритов), а также путем оценки состояния системы про- и антиоксидантной активности крови (АОА) (с помощью определения содержания МДА и АОА сывотки крови). Больным и группе сравнения осуществлялся забор крови при первом обращении, а также при повторном исследовании в динамике (через год).

Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия использовали доплерометрическое измерение диаметра плечевой артерии (аппарат «Sonolim Versa Plus», Siemens, Германия) в покое и во время ПРГ и нитроглицерином. Исходно измерение диаметра плечевой артерии осуществляли в покое с помощью линейного датчика 7 МГц. Для оценки эндотелий-зависимой вазодилатации проводили ПРГ. Изменения диаметра сосудов выражали в процентах по отношению к исходной величине (%). Эндотелий-независимую вазодилатацию оценивали путем измерения диаметра плечевой артерии в ответ на сублингвальный прием нитроглицерина (1 табл. (0,0005 г)).

Таблица 1

Параметры вазодилатации плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией у пациентов с АГ I степени, риск 0 и в группе контроля в динамике (через год) ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа n = 22		Пациенты с АГ I степени n = 30	
	Данные, полученные при первом исследовании	Данные, полученные при повторном исследовании	Данные, полученные при первом исследовании	Данные, полученные при повторном исследовании
САД (мм рт. ст.)	123,6 ± 11,1	124,1 ± 11,2	126,0 ± 11,3	130,0 ± 10,1
ДАД (мм рт. ст.)	76,6 ± 6,9	77,7 ± 7,0	77,2 ± 6,9	78,9 ± 7,1
D1 (мм)	4,89 ± 0,4	4,87 ± 0,4	4,76 ± 0,4	4,68 ± 0,42 * #
D2 (мм)	5,49 ± 0,42	5,27 ± 0,47	5,0 ± 0,45	4,88 ± 0,44 * #
D3 (%)	12,26 ± 0,7	12,21 ± 0,74	5,04 ± 0,45	4,27 ± 0,38 * #

Примечание: * – показатель достоверности по отношению к контрольной группе:

* – $p < 0,05$;

– показатель достоверности по отношению к первому исследованию:

– $p < 0,05$.

Оценка сывороточного уровня суммарной продукции оксида азота проводилась путем определения суммарной концентрации его стабильных метаболитов (нитритов – NO-2 (в мМ/мл) и нитратов – NO-3) в плазме крови с помощью реакции диазотизации сульфановой кислоты нитритами в кислой среде и затем их соединения с N-I-Ned. С этой целью использовался реактив Грисса, растворенный в 12 % уксусной кислоте.

Определение вторичных, стабильных продуктов ПОЛ по уровню МДА в сывотке крови проводилось по реакции с тиобарбитуровой кислотой с последующей

спектрофотометрией. Антиоксидантную активность (АОА) сыворотки крови определяли по модифицированному методу, основанному на оценке спонтанного хемилюминисцентного ответа.

Активность ренина и проренина плазмы крови (АРП) определялась РИА – наборами фирмы «Sotin» (Франция) в горизонтальном и вертикальном положениях. В качестве ингредиентов использовались плазма крови, ингибирующие ферменты, буфер, 125I – ангиотензин. АРП рассчитывалась по формуле:

$$\text{АРП} = \frac{[\text{ng (GENERATED)} - \text{ng (BLANK)}] \times 1.12}{1.2 \text{ hour}} = \text{ng / ml / h}$$

где: ng (GENERATED) – ангиотензин 1 – в исследуемой плазме
ng (BLANK) – ангиотензин 1 – калибровочный или очищенный,
лабораторный

Результаты исследования обработаны с использованием методов вариационной статистики и корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение. По данным комплексного обследования, включающего суточное мониторирование артериального давления, велоэргометрию, наличие АГ I степени, риск 0 у молодых пациентов определяется повышением САД и ДАД, дневного и ночного индекса времени в диапазоне 25–50 % и более 50 %; изменением циркадного профиля АД – его недостаточным снижением («non – dippers»), или чрезмерным ночным снижением АД («over – dippers»), а также отрицательным суточным индексом типа («night – peakers») и увеличением времени для нормализации АД после велоэргометрии с нагрузкой 75 W. Причем достоверный прирост этих показателей через год после первоначального исследования у пациентов молодого возраста с выявленной артериальной гипертонией подтверждает диагноз и свидетельствует о прогрессирующем течении заболевания в данной возрастной группе.

Для исследования функции эндотелия нами была выделена из основной группы пациентов с АГ I ст. репрезентативная группа в количестве 30 человек. Группу сравнения составили здоровые лица в количестве 22 человек.

Определение эндотелий-зависимой вазодилатации показало, что в покое средний диаметр плечевой артерии у пациентов с АГ I ст., риск 0 составил $4,76 \pm 0,4$ мм. В группе контроля этот показатель оказался немногим больше ($4,89 \pm 0,4$ мм) ($p < 0,05$). В фазу реактивной гиперемии (120 с после декомпрессии) отмечалось увеличение диаметра плечевой артерии до 5,0 мм у пациентов с гипертонией. А в сравниваемой группе увеличение диаметра было достоверно больше – до 5,49 мм ($p < 0,05$). Прирост диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии у больных с АГ I ст., риск 0 составил 5,04 %. Тогда как в контрольной группе прирост диаметра составил 12,26 % ($p < 0,05$), что больше в 2,4 раза по сравнению с группой больных (табл. 1). Это свидетельствует о снижении податливости артерии, обусловленной активацией эндотелия и направленной на синтез эндотелиальных вазоконстрикторов с одной стороны, и нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации в виде снижения реакции эндотелия на увеличение «напряжения сдвига» во время пробы с реактивной гиперемией с другой.

Оценка эндотелий-независимой вазодилатации в основной и контрольной группах показала, что прирост диаметра плечевой артерии в ответ на сублингвальный прием НГ был практически одинаков в обеих группах и составил $19,7 \pm 0,45$ и $20,7 \pm 0,7$

соответственно. Полученные данные свидетельствовали о нормальной сосудорасширяющей реакции на НГ, что подтверждает наличие нарушения именно эндотелий-зависимой вазодилатации.

Определение сывороточного уровня суммарной продукции NO у пациентов в основной и контрольной группах показало, что у лиц с АГ I ст., риск 0 продукция NO была на 7,2 % ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$) (рис. 1). При этом, индивидуальные значения этого показателя у обследуемых варьировали от 4,2–17,5 мкмоль/л. Снижение продукции NO приводит к нарушению NO-зависимого расслабления артерий, что является одним из механизмов ЭД, приводящей к гипертонии. А факт уменьшения уровня суммарной продукции NO является ранним маркером АГ у молодых.



Рис. 1. Динамика продукции оксида азота пациентов с АГ I степени и в группе контроля (через год)

Эндотелиальная дисфункция неизбежно ведет к накоплению продуктов ПОЛ в сосудистой стенке и кровеносном русле, что усугубляет сосудистый дисбаланс и приводит к повреждению эндотелия. Этому процессу противостоят эндогенные механизмы антиоксидантной защиты.

◊ Измерение концентрации МДА (табл. 2) показало, что у больных с АГ I ст., риск 0 она больше, чем у здоровых на 14,9 % ($p < 0,05$). Тогда как АОА практически одинакова в сравниваемых группах ($p < 0,05$) (табл. 2). Возможно, это связано с накоплением продуктов ПОЛ в сосудистой стенке и кровеносном русле, возникающего вследствие ЭД. Для оценки баланса антиоксидантной и прооксидантной систем использовалось определение отношения суммарной АОА к МДА. Данный коэффициент составил 2,1 в группе с гипертонией и 2,4 в группе контроля, что свидетельствовало о повышении «напряженности» антиоксидантной системы в группе больных с АГ за счет активации свободно радикального окисления. При этом соотношение АОА / МДА сдвигалось в сторону прироста прооксидантной активности.

Таблица 2

Показатели систем про- и антиоксидантной активности у пациентов с АГ I степени, риск 0 и в группе контроля в динамике (через год), ($M \pm m$)

Показатели	Пациенты с АГ I степени n = 30		Группа контроля n = 22	
	Данные, полученные при первом исследовании	Данные, полученные при повторном исследовании	Данные, полученные при первом исследовании	Данные, полученные при повторном исследовании
АОА (Е/м)	21,2 ± 1,3 *	16,6 ± 1,2 *	20,4 ± 1,0	27,0 ± 1,6
МДА (ммоль/л)	10,1 ± 0,2 *	13,7 ± 0,3 *	8,6 ± 0,1	8,8 ± 0,1
АОА / МДА	2,1	1,2	2,4	3,1

Примечание: * – показатель достоверности по отношению к контрольной группе:

* – $p < 0,05$.

При подсчете коэффициента линейной корреляции между вазодилатацией плечевой артерии, уровнем суммарной продукции NO и показателями систем про- и антиоксидантной активности, была выявлена прямая тесная корреляционная связь (D1-АОА: $r = 1,0$; D2-АОА: $r = 1,1$; D3-АОА: $r = 1,1$; D1-МДА: $r = 1,0$; D2-МДА: $r = 1,0$; D3-МДА: $r = 1,0$; NO-АОА: $r = 0,99$; NO-МДА: $r = 1,0$) ($p < 0,05$).

Большое значение в процессе формирования эндотелиальной дисфункции придается нейрогуморальной активации, реализующейся при АГ, например, через гиперактивацию РАС. Из общего количества пациентов с АГ I ст. уровень ренина выше, чем в контрольной группе отмечался у 2/3 больных. У остальных лиц уровень ренина плазмы не отличался от группы контроля.

Из табл. 3 видно, что у пациентов с АГ I ст. средний уровень проренина (и в горизонтальном положении (на 7,0 %) и (на 6,6 %) в вертикальном), и средний уровень активного ренина (на 28,3 % в положении лежа, и на 19,8 % сидя) выше, чем в контрольной группе.

Таблица 3

Уровни проренина и ренина у пациентов с АГ I степени, риск 0 и в группе контроля ($M \pm m$)

Показатели	Пациенты с АГ I степени n = 30	Группа контроля n = 22
Ренин плазмы (гориз.) (мкЕД/мл)	18,4 ± 1,4 **	13,2 ± 0,1
Ренин плазмы (вертик.) (мкЕД/мл)	27,8 ± 1,6 **	22,3 ± 0,3
Проренин (гориз.) (мкЕД/мл)	177,9 ± 13,2 *	165,4 ± 14,0
Проренин (вертик.) (мкЕД/мл)	184,6 ± 13,6 *	172,5 ± 14,3
Проренин/ренин (гориз.)	9,7	12,5
Проренин/ренин (вертик.)	6,6	7,7

Примечание: * – показатель достоверности по отношению к контрольной группе:
** – $p < 0,01$, * – $p < 0,05$.

Отношение проренина к ренину и в положении лежа, и в положении сидя оказалось ниже в группе с АГ I ст., что свидетельствовало о сдвиге РАС в сторону активного ренина.

При подсчете коэффициента линейной корреляции между вазодилатацией плечевой артерии и уровнем активного ренина, а также между уровнем суммарной продукции NO и уровнем активного ренина была выявлена прямая тесная корреляционная связь (D1 – ренин: $r = 0,9$; D2 – ренин: $r = 1,0$; D3 – ренин: $r = 1,0$; NO-ренин: $r = 1,0$).

Через год (табл. 1) диаметр плечевой артерии в покое у пациентов с АГ I ст., риск 0 уменьшился почти на 2 %, в фазу реактивной гиперемии – на 2,5%, что сопровождалось выраженным снижением прироста диаметра плечевой артерии более чем на 18%, по сравнению с первоначальным исследованием. Тогда как в группе контроля достоверных изменений не наблюдалось. Все это свидетельствует о наличии патологической ригидности сосудистой стенки на этапе становления АГ, которая с течением времени прогрессирует.

Оценивая динамику выработки суммарной продукции NO у пациентов с АГ I ст., риск 0 и в группе контроля через год, было выявлено, что тенденция к более низкой выработке NO у лиц с АГ не только сохранилась, но и усугубилась с течением времени. Если при первом исследовании разница между группами составляла 7 %, то через год она стала 35 % ($p < 0,05$) (рис. 1). Индивидуальные значения NO в основной группе также были несколько ниже, чем год назад (4,1–16,3 мкмоль/л).

При сравнении первоначального уровня продукции NO у больных с АГ I ст., риск 0 и его уровня через год, оказалось, что при повторном исследовании продукция NO уменьшилась на 23,0 %. Тогда как в группе контроля через год продукция NO не только не уменьшилась, но даже увеличилась на 6,0 %. Все это подтверждает, что снижение суммарной продукции NO и нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации периферических сосудов представляют взаимосвязанные процессы. Недостаток NO, вырабатываемый эндотелием, приводит к стойкой вазоконстрикции и, как следствие, к стабильной гипертензии.

Сравнивая уровни концентрации МДА в основной и контрольной группах через год, было выявлено, что достоверно больше концентрация МДА в группе с АГ. При этом прирост показателя составил 20,9 % по сравнению с первым исследованием. АОА, которая была практически одинакова в сравниваемых группах изначально, при повторном исследовании оказалась на 63,0 % меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) и на 27,7 % меньше, чем при первом исследовании у молодых людей с АГ I ст., риск 0. В контрольной же группе, напротив, АОА увеличилась в 1,3 раза (табл. 2).

Коэффициент АОА / МДА составил через год 1,2 – в группе лиц с АГ, и 3,1 – в группе контроля, что в 2,6 раз больше, чем у больных. При этом данный коэффициент уменьшился в основной группе (в 1,8 раз) и, напротив, увеличился в контрольной (в 1,3 раза) по сравнению с первоначальным исследованием. Это отражает не только формирующиеся, но и прогрессирующие изменения про- и антиоксидантного баланса у молодых пациентов с АГ, связанные с ростом продуктов ПОЛ и их конечных метаболитов, а также истощением АО системы.

Уровень ренина плазмы крови в вертикальном и горизонтальном положениях при повторном измерении через 1 год у пациентов с АГ I ст. составил $21,5 \pm 1,5$ и $28,0 \pm 1,2$ ($p < 0,05$), что было выше, чем в группе контроля в 2 и 1,5 раза соответственно ($p < 0,05$). Уровень проренина у пациентов с АГ I ст. через год увеличился (как лежа – на 14,7 %, так и сидя – на 12,4 %) по сравнению с первым исследованием, тогда как в группе контроля он практически не изменился и был достоверно выше, чем в основной группе.

Отношение проренина к ренину и в положении лежа, и в положении сидя и при повторном исследовании оказалось ниже в группе с АГ I ст., что подтверждает наличие сдвига РАС в сторону активного ренина.

Через год прямая тесная корреляционная связь между вазодилатацией плечевой артерии и уровнем активного ренина, а также между уровнем суммарной продукции NO и уровнем активного ренина была подтверждена (D1 – ренин: $r = 0,98$; D2 – ренин: $r = 0,96$; D3 – ренин: $r = 1,0$; NO-ренин: $r = 1,0$).

Таким образом, развитие гипертензии у молодых сопровождается прогрессирующей дисфункцией эндотелия сосудов, чему способствуют снижение продукции оксида азота эндотелием, дисбаланс системы «прооксиданты-антиоксиданты» в сторону первых, повышенная активность РАС.

На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы:

1. Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия у пациентов с АГ I степени, риск 0 выявило нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации в виде снижения реакции эндотелия на увеличение «напряжения сдвига» во время пробы с реактивной гиперемией и уменьшение прироста диаметра плечевой артерии по сравнению с группой контроля, что указывает на наличие эндотелиальной дисфункции, являющейся одним из главных факторов развития артериальной гипертензии.

2. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов молодого возраста с АГ I степени, риск 0 сопровождалось снижением продукции оксида азота эндотелием по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о важном вкладе этого показателя в развитие дисфункции эндотелия сосудов.

3. Выраженность дисфункции эндотелия сосудов у пациентов с АГ I степени, риск 0 молодого возраста находилась в тесной корреляционной связи с показателями дисбаланса между про- и антиоксидантной активностью крови, проявившегося в повышении концентрации МДА в сыворотке крови и уменьшении коэффициента АОА / МДА по сравнению с группой здоровых в ответ на усиление патологической вазоконстрикции сосудов.

4. Сравнительная оценка дисфункции эндотелия сосудов у пациентов с АГ I степени в динамике через год выявила тенденцию к прогрессированию нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации и дисбаланса между про- и антиоксидантной активностью крови в виде: уменьшения среднего диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии, уменьшения прироста диаметра плечевой артерии, дальнейшего снижения NO, нарастания концентрации МДА и снижения АОА, дальнейшего роста уровня активного ренина плазмы крови, по сравнению с первоначальным исследованием показателей у данных пациентов.

Список литературы

1. Александров А. А. Повышенное артериальное давление в детском и подростковом возрасте (ювенильная артериальная гипертензия) / А. А. Александров // РМЖ. – 1997. – Т. 5, № 9. – С. 559–565.
2. Леонтьева И. В. Современное состояние проблем диагностики, лечения и профилактики первичной артериальной гипертензии у детей и подростков / И. В. Леонтьева // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 1. – С. 38–45.
3. Лутай М. И. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца : значение и возможные пути коррекции. Ч. 2. Дисфункция эндотелия – ключевое звено патогенеза сердечно-сосудистой патологии и возможные пути ее коррекции (роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) / М. И. Лутай, В. А. Слободский // Укр. кардиол. журн. – 2001. – № 4. – С. 91–96.
4. Марков Х. М. Патогенетические механизмы первичной артериальной гипертензии у детей и подростков / Х. М. Марков // Вестн. РАМН. – 2001. – № 2. – С. 46–48.
5. Ощепкова Е. В. О федеральной целевой программе «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» / Е. В. Ощепкова // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2002. – № 1. – С. 3–6.
6. Петрищев Н. Н. Функциональное состояние эндотелия при ишемии – реперфузии (обзор литературы) / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2000. – № 2. – С. 148–163.
7. Соболева Г. Н. Состояние эндотелия при артериальной гипертензии и других факторах риска атеросклероза (обзор литературы – 2) / Г. Н. Соболева, О. В. Иванова, Ю. А. Карпов // Тер. арх. – 1999. – № 7. – С. 80–83.
8. Стародубов В. И. Состояние здоровья населения Российской Федерации / В. И. Стародубов // Человек и лекарство : труды VI национального конгресса. – 1999. – С. 59–93.
9. Шарандак А. П. Роль наследственности и среды в формировании суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией (близнецовое исследование) / А. П. Шарандак [и др.] // Кардиология. – 2002. – № 2. – С. 34–38.
10. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans / H. Drexler // Review Cardiovasc. Res. – 1999. – Vol. 43 (3). – P. 572–579.
11. Fennessy F. M. Taurine and Vitamin C Modify Monocyte and Endothelial Dysfunction in Young Smokers / F. M. Fennessy [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 410–415.
12. Ford C. M. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in human vascular smooth muscle cells. Involvement of the AT I receptor, transforming growth factor- β , and tyrosine phosphorylation / C. M. Ford, S. Li, J. C. Pickering // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 1843–51.
13. Harrison D. G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction / D. G. Harrison // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 100. – P. 2153–2157.
14. Jialal I. Antioxidants and Atherosclerosis Don't Throw Out Baby With the Bath Water / I. Jialal, S. Devaraj // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 926–928.
15. Luscher T. F. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator / T. F. Luscher, G. Noll // Atherosclerosis. – 1995. – Vol. 11. – Suppl. 8. – P. 190.
16. Pollock D. M. Role of endothelin ET (A) receptors in the hypertension produced by 4-day L-nitroarginine methyl ester and cyclosporine treatment / D. M. Pollock [et al.] // Eyr. J. Pharmacol. – 1998. – Vol. 346, N 1. – P. 43–50.
17. Shahar Lavi M. D. Role of Nitric Oxide in the Regulation of Cerebral Blood Flow in Humans / M. D. Shahar Lavi [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1901–1905.
18. Taddei S. The role of endothelium in human hypertension / S. Taddei [et al.] // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 1998. – Vol. 7. – P. 2039.

19. Taddei S. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors / S. Taddei, A. Salvetti // Clin/Exp. Hypertens. – 1996. – Vol. 34. – P. 323–35.
20. Ueno H. Blood flow regulates the development of vascular hypertrophy, smooth muscle cell proliferation, and endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension / H. Ueno [et al.] // Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P. 89.
21. Van Zwieten P. A. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation / P. A. Van Zwieten // Blood. Press. – Suppl. – 1997. – Vol. 2. – P. 67–70.
22. Wattanpitayakul S. K. Endothelial dysfunction and peroxynitrite formation are early events in angiotensin – induced cardiovascular disorders / S. K.
23. Wattanpitayakul [et al.] // FASEB J. – 2000. – Vol. 14 (2). – P. 271–278.

FUNCTIONAL STATE OF VASCULAR ENDOTHELIUM IN DYNAMICS OF DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN YOUNG AGE

A. A. Popova, E.N. Berezikova, S.D. Mayanskaya, E.B. Luksha, N.F. Jakovleva

Novosibirsk State Medical University

The endothelium-dependent (ED) and endothelium-independent (EI) vasodilatation were determined by noninvasive ultra-sound methods of reaction of brachial artery to reactive hyperemia and nitroglycerin and endogenous NO production as assessed by plasma levels of its stable metabolites, nitrates and nitrites and state of the system pro- and antioxygen activity of the blood in 142 male patients aged $19,2 \pm 3,3$ with arterial hypertension (AH) I st, risk 0. We have found the disturber of the ED vasodilatation and decrease of brachial artery diameter in group with AH.

Thus, the disturber ED vasodilatation accompanied with a decrease of NO-metabolites production and increase of antioxygen activity of the blood to compare with prooxygen activity.

Keywords: arterial hypertension, endothelium disfunction, nitrogen oxide, systems of pro-oxidant and antioxidant activity, rennin–angiotensinove system

About authors:

Popova Anna Alexandrovna – candidate of medical science, associate professor, the head of the polyclinic therapy and general medicine practice (family medicine) department of Novosibirsk State Medical University, office phone: (383) 224-64-65

Berezikova Ekaterina Nikolaevna – candidate of medical science, associate professor of the polyclinic therapy and general medicine practice (family medicine) department of Novosibirsk State Medical University, office phone: (383) 224-64-65

Mayanskaya Svetlana Dmitrievna – Doctor of Medicine, professor, the head of the cardiology and angiology department of Kazan State Medical Academy, office phone: (383) 224-64-65

Luksha Elena Borisovna – candidate of medical science, assistant of the polyclinic therapy and general medicine practice (family medicine) department of Novosibirsk State Medical University, office phone: (383) 224-64-65

Yakovleva Natalia Faritovna – candidate of medical science, assistant of the polyclinic therapy and general medicine practice (family medicine) department of Novosibirsk State Medical University, office phone: (383) 224-64-65

List of the Literature:

1. Alexandrov A.A. Increased arterial pressure in childhood and juvenile age (juvenile arterial hypertension) / A. A. Alexandrov // PMЖ. – 1997. – Т. 5, № 9. – p. 559–565.
2. Leonteva I.V. Modern condition of diagnostic, treatment and prophylaxis problems of the primary arterial hypertension in children and teenagers / I.V. Leonteva // Russian bulletin of perinatology and pediatrics. – 2002. – № 1. – p. 38–45.
3. Lutaj M.I. Endothelium disfunction in coronary heart disease: meaning and possible ways of correction. Part 2. Endothelium disfunction. / M. I. Lutaj, V.A. Slobodskij // Ukraine Cardiologic journal. – 2001. – № 4. – p. 91–96.
4. Markov Kh.M. Pathogenetic mechanisms of primary arterial hypertension in children and teenagers / Kh. M. Markov // Bulletin RAMS. – 2001. – № 2. – p. 46–48.
5. Oshepkova E.V. About Federal problem “Prevention and treatment of arterial hypertension in Russian Federation” / E. V. Oshepkova // Prevention of diseases. – 2002. – № 1. – p. 3–6.
6. Petrishev N.N. Functional state of endothelium in CHD / N.N. Petrishev, T.D. Vlasov // – 2000. – № 2. – p. 148–163.
7. Soboleva G.N. Endothelium condition in arterial hypertension and others risk factors of atherosclerosis / G.N. Soboleva, O.V. Ivanova, J.A. Karpov // – 1999. – № 7. – p. 80–83.
8. Starodubov V.I. Population health condition in Russian Federation / V.I. Starodubov // Man and Drug. – 1999. – p. 59–93.
9. Sharandak A.P. Role of heredity and environment in formation of 24-hours profile of arterial pressure in patients with arterial hypertension / A.P. Sharandak [et al.] // Cardiology. – 2002. – № 2. – p. 34–38.
10. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans / H. Drexler // Review Cardiovasc. Res. – 1999. – Vol. 43 (3). – P. 572–579.
11. Fennessy F. M. Taurine and Vitamin C Modify Monocyte and Endothelial Dysfunction in Young Smokers / F. M. Fennessy [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 410–415.
12. Ford C. M. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in human vascular smooth muscle cells. Involvement of the AT I receptor, transforming growth factor- β , and tyrosine phosphorylation / C. M. Ford, S. Li, J. C. Pickering // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 1843–51.
13. Harrison D. G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction / D. G. Harrison // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 100. – P. 2153–2157.
14. Jialal I. Antioxidants and Atherosclerosis Don't Throw Out Baby With the Bath Water / I. Jialal, S. Devaraj // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 926–928.
15. Luscher T. F. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator / T. F. Luscher, G. Noll // Atherosclerosis. – 1995. – Vol. 11. – Suppl. 8. – P. 190.

16. Pollock D. M. Role of endothelin ET (A) receptors in the hypertension produced by 4-day L-nitroarginine methyl ester and cyclosporine treatment / D. M. Pollock [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 346, N 1. – P. 43–50.
17. Shahar Lavi M. D. Role of Nitric Oxide in the Regulation of Cerebral Blood Flow in Humans / M. D. Shahar Lavi [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1901–1905.
18. Taddei S. The role of endothelium in human hypertension / S. Taddei [et al.] // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 1998. – Vol. 7. – P. 2039.
19. Taddei S. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors / S. Taddei, A. Salvetti // *Clin/Exp. Hypertens.* – 1996. – Vol. 34. – P. 323–35.
20. Ueno H. Blood flow regulates the development of vascular hypertrophy, smooth muscle cell proliferation, and endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension / H. Ueno [et al.] // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36. – P. 89.
21. Van Zwieten P. A. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation / P. A. Van Zwieten // *Blood. Press. – Suppl.* – 1997. – Vol. 2. – P. 67–70.
22. Wattanpitayakul S. K. Endothelial dysfunction and peroxynitrite formation are early events in angiotensin – induced cardiovascular disorders / S. K. Wattanpitayakul [et al.] // *FASEB J.* – 2000. – Vol. 14 (2). – P. 271–278.