

РОЛЬ ВАЗОАКТИВНЫХ ПЕПТИДОВ В ПРОЦЕССАХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Визир В. А., Волошина И. Н.

Запорожский государственный медицинский университет

В работе проведена оценка взаимосвязи плазменной концентрации вазоактивных пептидов с процессами цереброваскулярной реактивности у больных с эссенциальной артериальной гипертензией. Впервые предложено анализировать соотношение «эндотелин-1/кальцитонин-ген-ассоциированный пептид» в качестве диагностического критерия церебральной сосудистой дисфункции. Показано, что увеличение этого соотношения более 0,5 ассоциируется с нарушением церебрального резерва вазодилатации и вазоконстрикции.

Ключевые слова: эндотелин-1, кальцитонин-ген-ассоциированный пептид, цереброваскулярная реактивность, гипертензия.

Цереброваскулярная реактивность (ЦВР) – интегральный показатель адаптационных возможностей системы мозгового кровообращения, способность сосудов мозга реагировать на изменяющиеся условия функционирования и оптимизировать кровоток соответственно этим условиям. Объективная оценка ЦВР производится с применением функциональных нагрузок и вычислением коэффициентов реактивности, характеризующих степень согласованности параметров с условиями проводимой пробы. Наиболее часто определение ЦВР осуществляют с помощью метода транскраниальной доплерографии (ТКДГ), так как показатели, полученные с помощью разнонаправленных тестов, применяемых в ультразвуковой диагностике, являются объективными критериями диагностики дисфункции мозгового кровообращения и характеризуют его резервно-адаптационные возможности [4].

Сосудистый тонус регулируется рядом системных и локальных вазоактивных субстанций, дисбаланс которых является триггерным фактором инициации и прогрессирования морфологических и функциональных изменений сосудов. Одним из значимых факторов вазоконстрикции считается эндотелин-1 (ЭТ-1), пептид, кодируемый тремя генами, который синтезируется в различных тканях, в том числе, эндотелием сосудов [8]. Эндотелин-1 воздействует паралибо аутокринно на эндотелииновые рецепторы, расположенные на поверхности эндотелиальных или гладкомышечных клеток, вызывая констрикцию, пролиферацию и гипертрофию клеток гладкой мускулатуры сосудов. В процессах вазодилатации ведущая роль отводится NO (оксида азота). Ряд субстанций, ассоциированных с Ca²⁺ каналами, таких как ацетилхолин, бради-

кинин, кальцитонин-ген-ассоциированный пептид (КГАП), субстанция Р, оказывают стимулирующее влияние на продукцию NO, тем самым, способствуя вазодилатации [6]. Кальцитонин-ген-ассоциированный пептид является наиболее мощным и продолжительным в действии фактором артериальной и венозной вазодилатации, оказывая сосудорасширяющее действие в 10 раз сильнее простагландинов и в 100–1000 раз сильнее, чем классические вазодилататоры (ацетилхолин, аденозин и субстанция Р). Исследования, посвященные изучению КГАП показали, что его вазодилатирующая активность проявляется в ряде органов и систем, прежде всего в регуляции мозгового кровообращения [7].

Изучение роли пептидных факторов регуляции цереброваскулярной реактивности имеет важное клиническое значение, так как позволяет оценить выраженность церебральной сосудистой дисфункции, повышающей риск развития ишемических инсультов вследствие снижения гемодинамического резерва и ухудшения коллатерального кровотока [5].

Цель исследования: оценить взаимосвязь плазменную концентрацию эндотелина-1 и кальцитонин-ген-ассоциированного пептида с процессами цереброваскулярной реактивности у больных с эссенциальной артериальной гипертензией.

Материалы и методы

Обследовано 45 больных (25 мужчин, 20 женщин) с эссенциальной АГ II стадии с различной степенью повышения АД (табл. 1), в возрасте 38–69 лет.

Контрольную группу составили 20 клиниче-

ски здоровых лиц (11 мужчин, 9 женщин), не имеющих в анамнезе артериальной гипертензии и цереброваскулярных заболеваний.

Транскраниальная доплерография производилась после предварительного обследования экстракраниальных артерий на аппарате SONOLINE VERSA PLUS (SIEMENS, Германия) датчиком частотой 2–2,5 МГц по стандартной методике [4]. Производилась регистрация показателей скорости кровотока. Определяли усредненную по времени максимальную скорость кровотока (ТАМХ) в средней мозговой артерии (СМА), задней мозговой артерии (ЗМА), базилярной артерии (БА) и вычислялись индексы ЦВР на гиперкапническую нагрузку (Δ ТАМХ CO_2), гипокапническую нагрузку (Δ ТАМХ O_2) по формулам:

$$\Delta\text{ТАМХ CO}_2 = \frac{(\text{ТАМХ CO}_2 - \text{ТАМХ исходная})}{\text{ТАМХ исходная} \times 100\%};$$

$$\Delta\text{ТАМХ O}_2 = \frac{(\text{ТАМХ O}_2 - \text{ТАМХ исходная})}{\text{ТАМХ исходная} \times 100\%};$$

Гиперкапническая проба проводилась с задержкой дыхания на 30 сек, с оценкой указанных показателей через 3 мин (в период максимальной дилатации). Гипервентиляционная проба осуществлялась путем форсированного дыхания в течение 30 сек и оценкой данных показателей сразу после прекращения пробы, в период снижения напряжения углекислого газа в крови и максимальной вазоконстрикции сосудистой сети.

Уровни изучаемых показателей определяли иммуноферментным методом (ИФА) на базе центральной научно-исследовательской лаборатории ЗГМУ (зав. д. мед. н. проф. А. В. Абрамов). Уровень ЭТ-1 в плазме крови определяли с помощью наборов Biomedica (Австрия), Peninsula (США) – для определения КГАП. С целью опре-

деления плазменного баланса вазоактивных пептидов рассчитывали математическое отношение уровня ЭТ-1/КГАП. Образцы крови для ИФА брали из локтевой вены, контрлатеральной той руке, где измерялось АД, утром, натощак, до приема медикаментов, в состоянии покоя. На момент проведения исследования все обследованные лица либо не получали постоянной антигипертензивной терапии, либо она была отменена за 48 часов до включения больных в исследование. Плазму (либо сыворотку) отделяли методом центрифугирования незамедлительно и замораживали при температуре -70°C до момента проведения анализа.

Полученные результаты представляли в виде средней (М) и стандартной ошибки среднего (m), или 95% доверительного интервала (ДИ). Внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью двухвыборочного Т-теста или χ^2 -теста в зависимости от вида данных в рамках программы StatPlus 2009. Статистически достоверными считали различия между показателями при отклонении нулевой гипотезы и уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что плазменная концентрация вазоконстрикторного ЭТ-1 была достоверно выше у больных с АГ в сравнении с контрольной группой (табл. 2). Средний уровень КГАП был несколько ниже у лиц с гипертензией, однако, статистической разницы между группами достигнуто не было. При расчете соотношения ЭТ-1/КГАП обнаружилось значительные межгрупповые различия: у пациентов с АГ данный показатель почти в два раза превышал аналогичный в контрольной группе, отражая имеющийся дисбаланс вазоактивных пептидов.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных лиц

Показатель	Больные с АГ (n=45) М [95% ДИ]	Контрольная группа (n=20) М [95% ДИ]
Возраст, лет	54 [41–64]	53 [49–57]
Женщин, n (%)	20 (44)	9 (45)
АД Сист., мм рт. ст. Диаст., мм рт. ст.	154 (146–164)* 94 (91–98)*	127 (122–133) 77 (73–80)
Длительность ГБ, лет	11 (6–15)	NA
Тяжесть АГ, I/II/III, %	45/33/22	NA
Сопутствующая ИБС, %	4 (9)	NA
Сопутствующая СН (I–II ФК NYHA), %	4 (9)	NA

Примечание: Данные представлены в виде средней (М) либо в долях; * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; ДИ – доверительный интервал; NA – неприменимо, СН – сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца

Учитывая выявленное достоверное повышение ЭТ-1 и убедительное повышение соотношения ЭТ-1/ КГАП при АГ, для анализа ЦВР больные были распределены на две подгруппы: в первую вошли пациенты с соотношением ЭТ-1/ КГАП менее 0,5 (25% нижний квартиль, показатели наиболее приближены к контрольным), во вторую подгруппу вошли пациенты с соотношением ЭТ-1/ КГАП более или равно 0,5 (второй–четвертый квартиль). На рисунках 1 и 2 представлена динамика коэффициентов реактивности средней мозговой артерии с учетом пептидного соотношения.

Графические данные наглядно отражают зависимость реактивности СМА от показателя пептидного соотношения. Достоверное снижение ЦВР как при гиперкапнии, так и при гипокапнии наблюдалось у всех пациентов с АГ, при этом наибольшая сосудистая ригидность была отмечена в подгруппе больных с ЭТ-1/КГАП более 0,5. Результаты исследования ЦВР в бассейнах ЗМА и ОА обнаружили те же тенденции, что и в русле СМА (табл. 3).

При измерении толщины интимо-медиадного сегмента общей сонной артерии (ТИМС ОСА) были выявлены следующие значения: в контрольной группе ТИМС ОСА составила 0,78 [0,76–0,90] мм, что было достоверно меньше, чем у пациентов с АГ – 0,91 [0,88–0,95] мм и 0,99 [0,94–1,1] мм соответственно (в зависимости от ЭТ-1/ КГАП менее или более 0,5).

Полученные в работе результаты отражают значимость вклада вазоактивных пептидов в механизмы регуляции церебральной гемодинамики при АГ. Факт повышения вазоконстрикторного пептида ЭТ-1 у пациентов с АГ был описан нами ранее [1], а также имел подтверждение в работах других исследователей [3, 7, 10]. Нами впервые предложена оценка баланса вазоактивных пептидов по соотношению ЭТ-1/ КГАП. Именно этот показатель, по-нашему мнению, наиболее чувствительно может отражать возникший дисбаланс в системе сосудистой регуляции между вазоконстриктором ЭТ-1 и вазодилататором КГАП при артериальной гипертензии. Достоверное увеличение соотношения ЭТ-1/ КГАП в сравнении с контрольными значениями отражает стойкое преобладание вазоконстриктивных факторов в условиях АГ, что сказывается на состоянии церебральных сосудов (табл. 3). Достоверное снижение реактивности церебральных артерий при проведении пробы с гиперкапнией у всех больных с АГ свидетельствует об истощении вазодилататорного компонента ЦВР в этих отделах мозга, т. е. начальных стадиях нарушения ауторегуляции. Как известно, основным центром регуляции системного АД является ростральный отдел продолговатого мозга [9], берущий кровоснабжение от вышеуказанных артерий, поэтому наличие метаболической дисфункции магистральных артерий, обеспечивающих жизнедеятельность сосудодвигательного центра может

Таблица 2

Уровни вазоактивных пептидов в группах обследуемых лиц

№ п/п	Показатель	Больные с АГ (n=45) М [95% ДИ]	Контрольная группа (n=20) М [95% ДИ]	Р
1	КГАП, нг/мл	1,14 [1,05–1,23]	1,33 [0,99–1,67]	>0,05
2	ЭТ-1, фмоль/мл	0,79 [0,57–0,86]	0,43 [0,38–0,50]	<0,05
3	ЭТ-1/ КГАП	0,69 [0,54–0,7]	0,32 [0,3–0,38]	<0,05

Примечание: Р – уровень значимости

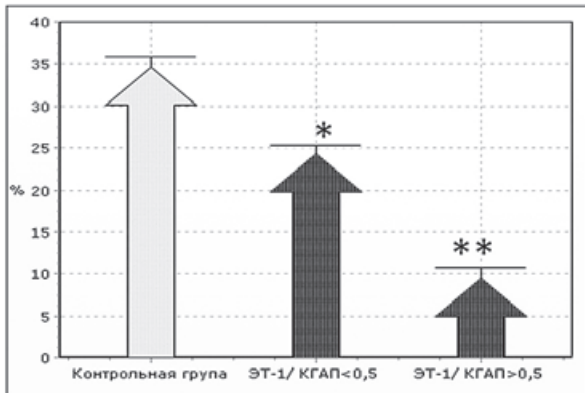


Рис. 1. Динамика ΔТАМХ (%) средней мозговой артерии в пробе с гиперкапнией (* – p<0,05 в сравнении с контрольной группой, ** – p<0,05 в сравнении с подгруппой пациентов с АГ и ЭТ-1/КГАП<0,5)

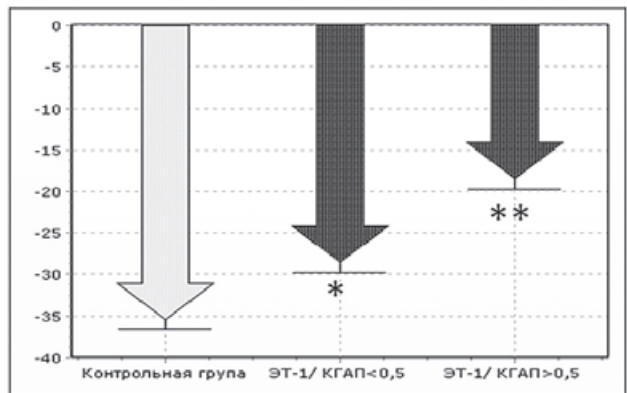


Рис. 2. Динамика ΔТАМХ (%) средней мозговой артерии в пробе с гипервентиляцией (* – p<0,05 в сравнении с контрольной группой, ** – p<0,05 в сравнении с подгруппой пациентов с АГ и ЭТ-1/КГАП<0,5)

усугублять течение гипертензии. Повышение соотношения ЭТ-1/КГАП более 0,5 ассоциируется также с изменениями реактивности вазоконстрикторного компонента ЦВР на уровне СМА, ЗМА и ОА, что наблюдалось в пробах с гипервентиляцией. Подобные нарушения реактивности сосудистой стенки объясняются их ремоделированием (гиалиноз) на фоне повышения ЭТ-1, что прослеживалось достоверным увеличением ТИМС ОСА у больных данной подгруппы, а также уже существующим вазоспазмом, подтвержденным снижением скорости кровотока в ЗМА, и, соответственно, невозможностью сужаться в большей мере.

Перспективы дальнейших исследований

Результаты данной работы диктуют необходимость изучения цереброваскулярной реактивности не только у больных с обратимыми изменениями органов-мишеней, но и у пациентов с органической цереброваскулярной патологией на фоне гипертензии для выяснения характера нарушения, патофизиологической роли вазоак-

тивных пептидов в регуляции церебральной гемодинамики и прогностического значения выявленных изменений.

Выводы

1. Для больных эссенциальной артериальной гипертензией II стадии характерно наличие дисбаланса вазоактивных пептидов, что проявляется стойким увеличением соотношения «эндотелин-1/кальцитонин-ген-ассоциированный пептид» в сравнении с нормотензивными лицами.

2. Увеличение соотношения «эндотелин-1/кальцитонин-ген-ассоциированный пептид» ассоциируется с увеличением толщины интимомедиального сегмента общей сонной артерии и значимым нарушением цереброваскулярной реактивности при артериальной гипертензии.

3. Нарушение цереброваскулярной реактивности у больных артериальной гипертензией проявляется снижением как вазодилататорного так и вазоконстрикторного резерва, что определяется в пробах с гиперкапнией и гипервентиляцией.

Таблица 3

Состояние цереброваскулярной реактивности в зависимости от соотношения вазоактивных пептидов

Исходный уровень и динамика ТАМХ в пробе	Больные с АГ (n=45)		Контрольная группа (n=20) М [95% ДИ]
	ЭТ-1/ КГАП <0,5 (n=16)	ЭТ-1/ КГАП 0,5 (n=29)	
Задняя мозговая артерия			
ТАМХ(см/сек)	56 [45–59]	43 [39–48]*	53 [46–65]
ΔТАМХ CO ₂ (%)	21 [18–25]*	12 [8–18]*^	29 [24–36]
ΔТАМХ O ₂ (%)	- 25 [23–30]	- 18 [15–24]* ^	- 32 [26–38]
Основная артерия			
ТАМХ(см/сек)	36 [31–40]	30 [27–39]	35 [30–39]
ΔТАМХ CO ₂ (%)	28 [24–32]	13 [10–17]*^	31 [27–35]
ΔТАМХ O ₂ (%)	-28 [-24 – -32]	-16 [-13 – -19]*^	-33[-26 – -36]

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с пациентами, имеющими уровень ЭТ-1 < 0,76 фмоль/мл

Литература

1. Визир В. А., Березин А. Е., Демиденко А. В. Взаимосвязь содержания эндотелина-1 в плазме крови с процессами ремоделирования сердца и артерий у больных с артериальной гипертензией / В. А. Визир., А. Е. Березин, А. В. Демиденко // Укр. терапевт. журн. – 2003. – № 6. – С. 25–31.
2. Гераскина Л. А., Суслина З. А., Фоякин А. В. Реактивность сосудов головного мозга у больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии и риск развития гипоперфузии мозга / Л. А. Гераскина, З. А. Суслина, А. В. Фоякин // Терапевтический архив. – 2001; 2: 43–48.
3. Гомазков О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О. А. Гомазков // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 50–55.
4. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – М.: Реальное время, 2003. – 323 с.
5. Симоненко В. Б., Широков Е. А. Основы кардионеврологии: Руководство для врачей / В. Б. Симоненко, Е. А. Широков. – М.: Медицина, 2001. 240 с.
6. Calcitonin Gene-Related Peptide Selectively Relaxes Contractile Responses to Endothelin-1 in

- Rat Mesenteric Resistance Arteries / J.P. Meens, G.E. Fazzi, M.A. van Zandvoort [et al.] // J.P.E.T. – 2009. – Vol. 331 no. 1. – P. 87–95
7. CGRP and ET-1 plasma levels in normal subjects /C. Parlapiano, V. Paoletti, E. Campana [et al.] // Eur. Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 1999. – Vol.3. – P. 139–141.
8. Davenport A.P. Endothelin. Handbook Exp. Pharmacol. / A.P. Davenport, J.J. Maguire. – 2006. – P. 295–329
9. McAllen R.M, May C.N. Differential drives from rostral ventrolateral medullary neurons to three identified sympathetic outflows / R.M. McAllen, C.N. May //Am. J. Physiol. – 1994. – Vol. 267. – P.935–944.
10. Role of Endothelin in the Pathogenesis of Hypertension / P.de V. Candelas, C.J.G. Alonso, C.A. Feldstein, L.A.Juncos // Mayo Clin. Proc. – 2005. –Vol. 80 (1). – P. 84–96.

РОЛЬ ВАЗОАКТИВНИХ ПЕПТИДІВ В ПРОЦЕСАХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЇ РЕАКТИВНОСТІ У ХВОРИХ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Візір В. А., Волошина І. М.

Запорізький державний медичний університет

У роботі проведена оцінка взаємозв'язку плазмової концентрації вазоактивних пептидів з процесами цереброваскулярної реактивності у хворих з есенціальною артеріальною гіпертензією. Вперше запропоновано аналізувати співвідношення «ендотелін-1/кальцитонін-ген-асоційований пептид» як діагностичного критерію церебральної судинної дисфункції. Показано, що збільшення цього співвідношення більше 0,5 асоціюється з порушенням церебрального резерву вазодилатації і вазоконстрикції.

Ключові слова: ендотелін-1, кальцитонін-ген-асоційований пептид, цереброваскулярна реактивність, гіпертензія.

VASOACTIVE PEPTIDES AND CEREBROVASCULAR REACTIVITY IN HYPERTENSIVE PATIENTS

Vizir V. A., Voloshyna I. M.

Zaporizhzhya State Medical University

We evaluated the relationship between vasoactive peptides plasma concentrations with the processes of cerebrovascular reactivity in hypertensive patients. For the first time the ratio “endothelin-1/calcitonin-gene-related peptide” was offered as diagnostic criteria for cerebral vascular dysfunction. It was shown that the increasing of this ratio more than 0.5 is associated with disturbances of cerebral vasodilation and vasoconstriction reserve.

Keywords: endothelin-1, calcitonin-gene-associated peptide, cerebrovascular reactivity, hypertension.