

ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ДИСФУНКЦІЇ ТА РЕМОДЕЛЮВАННЯ СУДИН ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

¹Хайтович М.В., ¹Бичкова Н.Г., ¹Потаскалова В.С., ²Бурлака А.П.

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології

імені Р.С. Кавецького НАН України, Київ

nik3061@gmail.com

Рецензенти: акад. Ширококов В.П., проф. Курченко А.І.

Резюме. У статті наведені дані літератури та результати власних досліджень з проблеми імунного запалення судин при артеріальній гіпертензії.

Незначне підвищення артеріального тиску внаслідок збільшення тону симпатичної і/або зниження парасимпатичної вегетативної нервової системи і/або підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи є причиною для утворення молекулярних структур, асоційованих з небезпечними для клітини ситуаціями (*damage-associated molecular patterns* - DAMPs). У ролі DAMPs виступають мікрокристали, активні форми кисню (АФК), мітохондріальна ДНК (мтДНК) тощо.

DAMPs через Toll-подібні рецептори (зокрема TLR9) активують ефекторні клітини вродженого імунітету, внаслідок чого виникає запалення, судинна дисфункція і ремоделювання судин. Ця початкова запальна відповідь вродженої імунної системи є сигналом для адаптивної імунної системи.

Артеріальна гіпертензія сприяє диференціюванню Т-клітини у прозапальну Th1. Активовані Th1 клітини можуть у подальшому зумовлювати стабільно високий артеріальний тиск, впливаючи на судинну, ниркову і периваскулярну жирову клітковину.

Аутофагія (процес деградації внутрішньоклітинних компонентів та дисфункціональних органел) відіграє подвійну роль у контролі запалення: пригнічує базальний рівень активності інфламасоми (позбавляючись від деполіаризованих або негерметичних мітохондрій, джерел АФК і мтДНК), але також допомагає вивільненню ІЛ-1 β і ІЛ-18 (та інших алармінів) з клітин шляхом нетрадиційної аутофагозалежної секреції на самих ранніх стадіях фізіологічної активації інфламасоми у відповідь на екзогенні джерела DAMPs.

Описано протективний вплив регуляторних Т-лімфоцитів щодо розвитку жорсткості артерій при артеріальній гіпертензії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, системне запалення, вроджений і адаптивний імунітет, аутофагія, судинна дисфункція, ремоделювання судин.

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається надзвичайно актуальною медичною проблемою: близько третини дорослого населення страждає від підвищеного артеріального тиску (АТ), АГ є основним фактором ризику фатальних кардіоваскулярних ускладнень (серцевого нападу, інсульту) та ниркової недостатності.

Широко вивчаються механізми розвитку АГ, зокрема ті, що лежать в основі судинної дисфункції та подальшого ремоделювання судин.

Раніше вважалось, що гіпертензивне ураження органів-мішеней є лише результатом збільшення гідростатичного тиску на стінки судин. Останнього часу стали зрозумілими особливості реакцій вродженого імунітету, що при багатьох серцево-судинних захворюваннях мають за мету забезпечити цитопротекцію та сприяти відновленню тканин після пошкодження (при травмі або інфекції).

Доведено, що у інтактних судинах підвищений АТ викликає напруження клітин, що, у свою чергу, призводить до їх загибелі та ініціює реакцію тканин, спрямовану на видалення мертвих клітин і їх замі-

ну для відновлення гомеостазу. Отже відбувається активація як вродженої (основна роль у видаленні апоптотичних і некротичних клітин і реконструюванні пошкоджених органів), так і адаптивної відповіді імунної системи [39].

Системне запалення низької інтенсивності (мета-запалення)

Як відомо, запалення є однією із перших реакцій імунної системи на небезпеку. В останні роки використовується термін «системне запалення» [5], оскільки при цьому підвищується концентрація запальних цитокінів в циркулюючій крові і збільшується інфільтрація макрофагами периферичних тканин.

Цей запальний стан не пов'язаний із пошкодженням або втратою функції інфільтрованої тканини, що є специфічною рисою системного запалення низької інтенсивності («мета-запалення»). Доведено роль даного виду запалення у виникненні інсулінорезистентності, дисліпідемії, атеросклерозу, цукрового діабету 2 типу, АГ [23]. Причому аномальне судинне

запалення і активація системи вродженого імунітету є одним із перших кроків і ключових факторів у патогенезі АГ [26, 27].

Найбільш важливими для системи вродженого імунітету є цитокіни сімейств інтерферонів I типу, інтерлейкіни (ІЛ) – 1, 6, 12, 17 і 18, а також фактор некрозу пухлин. Крім того, при запаленні зростає рівень хемокинів (наприклад моноцитарного хемотаксичного фактора – *monocyte chemoattractant protein-1*; MCP-1), які спрямовують міграцію імунних клітин до пошкоджених тканин; а також молекул клітинної адгезії (наприклад, ICAM-1т а VCAM-1), що сприяють зв'язуванню, інфільтрації імунних клітин в судинну стінку і транслокацію до органу-мішені.

Також до маркерів внутрішньосудинного запалення відносяться активні форми кисню (АФК), нітрити, нітрати, ендотелін-1, С-реактивний білок (СРБ), причому підвищення базових рівнів СРБ спостерігається вже при слабкій запальній відповіді [7].

Відомо про роль ожиріння (особливо абдомінального) у розвитку АГ. Доведено, що резидентні імунні клітини після адипоцитів є другим за величиною клітинним компонентом жирової тканини і, таким чином, відіграють важливу роль у підтримці її гомеостазу. Ожиріння, викликане змінами в їх кількості і активності, спричиняє активацію місцевої, а пізніше і системної запальної відповіді, забезпечуючи перехід від простого ожиріння до захворювань, таких як цукровий діабет 2 типу, АГ та ішемічна хвороба серця [31].

Проведені нами дослідження показали, що у пацієнтів метаболічний синдром (абдомінальне ожиріння, АГ, дисліпідемія, інсулінорезистентність) асоціюється із вираженими проявами системного запального процесу, про що свідчив підвищений рівень в сироватці крові прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8), СРБ та розчинних молекул адгезії (sICAM-1, sVCAM-1) [1].

Судинне запалення призводить до дисфункції ендотелію, збільшення судинного опору, ремоделювання і судинної жорсткості [39].

Останні дослідження доводять, що запальні клітини інфільтрують і ініціюють розвиток фіброзу також і в хронічному гіпертензивному серці [20].

Регуляція мета запалення

Відома роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у патогенезі АГ. Доведено, що РААС регулює процес системного запалення і тому відіграє координуючу роль у виникненні ендотеліальної дисфункції, ремоделюванні судин, оксидативному стресі (ОС), виробництві прозапальних цитокінів, синтезі молекул адгезії у судинній стінці. Ангіотензин II і альдостерон включені в ці системні ефекти, активуючи вроджені і адаптивні імунні реакції [21].

Збільшення виробництва судинами АФК (ОС) є ланкою патогенезу багатьох захворювань, у тому числі АГ. ОС є одночасно і причиною (внаслідок тканинної гіпоксії і прооксидантних ефектів катехоламінів) і наслідком АГ. Хоча окиснювальний вплив не може бути єдиним в етіології, він сприяє підвищенню АГ в присутності інших прогіпертензивних факторів.

При АГ ОС є мультисистемним явищем і впливає на серце, нирки, нервову систему, судини і імунну систему. Нами встановлено, що тяжкість АГ асоціюється із ступенем ОС і корелює зі ступенем впливу факторів ризику окисного пошкодження, зокрема електромагнітним опроміненням [4, 11].

Основним джерелом для АФК є сімейство нефагоцитарної нікотинамід-аденін-динуклеотидфосфат (NADPH) оксидаз (NOx), у тому числі гомолог основної NADPH оксидази Nox2, а також інші Noxes, такі як Nox1 і Nox 4. У регулюванні функції ендотелію та судинного тонуусу відіграють важливу роль саме АФК Nox походження.

При АГ ОС бере участь у розвитку важливих процесів судинного ремоделювання: ендотеліальної дисфункції, запалення, гіпертрофії, апоптозу, міграції, фіброзу, ангіогенезу [37], тоді як NO і CO мають здатність модулювати підвищений тонус судин і проліферативні відповіді клітин.

Існуюча на протязі тривалого часу точка зору, що АФК шкідливі для біологічних тканин, останнім часом була поставлена під сумнів. Доведено, що адекватна стимуляція вільнорадикальних процесів в тканинах внутрішніх органів має важливе значення у їх захисті від стресорного ушкодження [3]. На клітинному рівні хронічна гіпоксія призводить до перепрограмування метаболізму мітохондрій, що забезпечує адекватне утворення АТФ і запобігає негативним наслідкам надлишкового генерування мітохондріальних АФК [34]. Також доведено, що АФК можуть служити сигнальними молекулами. АФК та радикальні форми азоту беруть активну участь у регуляції експресії генів (через мітогенетичні сигнали, активацію факторів транскрипції, включаючи NF- κ B, антиоксидантні ферменти і Bcl-2); посиленні продукції стресорних білків (білків теплового шоку, антиоксидантних ферментів тощо); стимуляції біогенезу мітохондрій і нормалізації енергетичного обміну.

Вроджена імунна відповідь

Система вродженого імунітету є системою раннього попередження організму, швидко виявляючи небезпеку і пошкодження і здійснюючи відповідь на небезпеку, у той час, як для повноцінної адаптивної відповіді потрібні дні і тижні [6].

Основні клітинні компоненти вродженого імунітету: дендритні клітини, гранулоцити, макрофаги,

опасисті клітини, і деякі субпопуляції лімфоцитів, в той час як найбільш важливі гуморальні – системи дефензину і комплементу.

Вроджене імунне розпізнавання засноване на використанні неклональних рецепторів (патерн-розпізнаючі рецептори – PRR), зокрема Toll-подібних рецепторів (TLRs).

Сигналами небезпеки для системи вродженого імунітету є не лише патогенні (бактеріальні, грибові і вірусні) стимули (*pathogen-associated molecular patterns* – PAMPs), але також і ендогенні молекули (молекулярні структури, асоційовані з небезпечними для клітини ситуаціями), які випускаються при пошкодженні або смерті власних клітини (*damage-associated molecular patterns* – DAMPs). У ролі DAMPs виступають молекулярні структури, характерні для пошкоджених, апоптозних і старіючих клітин – мікрокристали, АФК, мітохондріальна ДНК (мтДНК) тощо. Ця початкова запальна відповідь вродженої імунної системи є сигналом для адаптивної імунної системи, щоб викликати більш надійний захист.

Після взаємодії з рецепторами DAMPs забезпечують виникнення запальної відповіді [35], оскільки TLRs утворюють гомо-, або гетеродімери і індують сигнальний шлях, що призводить до активації транскрипційних факторів NF-κB і AP-1, які забезпечують індукцію різних про- і протизапальних цитокінів, а також так званих молекул ко-стимуляції для активації адаптивного імунітету.

Пошкодження мтДНК при електромагнітному опроміненні є значимим фактором розвитку АГ і гіпертензивного ураження органів-мішеней [2, 9, 10, 12].

Останні експериментальні дослідження показали, що циркулюючі мтДНК через вплив на TLR9 і зменшена деоксирибонуклеазна активність можуть призводити до активації вродженої імунної системи і вносити вклад у підвищення АТ і васкулярну дисфункцію [26, 27]. Введення ODN2088 (інгібітор олігонуклеотид для TLR9) щурам із спонтанною АГ знижувало систолічний АТ, тоді як введення нормотензивним щурам ODN2395 (TLR9-специфічний CpG олігонуклеотид) підвищувало систолічний АТ і зменшувало чутливість артерій до ацетилхолінової релаксації і збільшувало чутливість до норадреналін-обумовленого впливу. Дисфункція вазореактивності була викликана підвищенням циклооксигеназної та p38 мітоген-активованої протеїнкіназної активності, підвищенням генерації АФК, зменшенням біодоступності оксиду азоту.

DAMPs, які попадають у циркуляторне русло, через нейрогуморальний вплив симпато-адреналової системи та РААС, можуть викликати підвищення периферичного судинного опору. Ці стимули призводять до ішемії, гіпоксії, сприяючи подальшому утворенню DAMPs, що активує систему вродженого

імунітету і вносять вклад в персистенування запалення [13].

На моделі (DOCA)-сіль гіпертензивних щурів показано, що селективний антагоніст комплементу C5aR попереджує кардіоваскулярне ремоделювання [20].

Циркулюючі мтДНК, які звільнились внаслідок пошкодження клітин у результаті незначного під-

Передгіпертензивні фактори: високий рівень стресу, електромагнітне опромінення, гіперактивація симпто-адреналової і/або ренін-ангіотензин-альдостеронової системи тощо

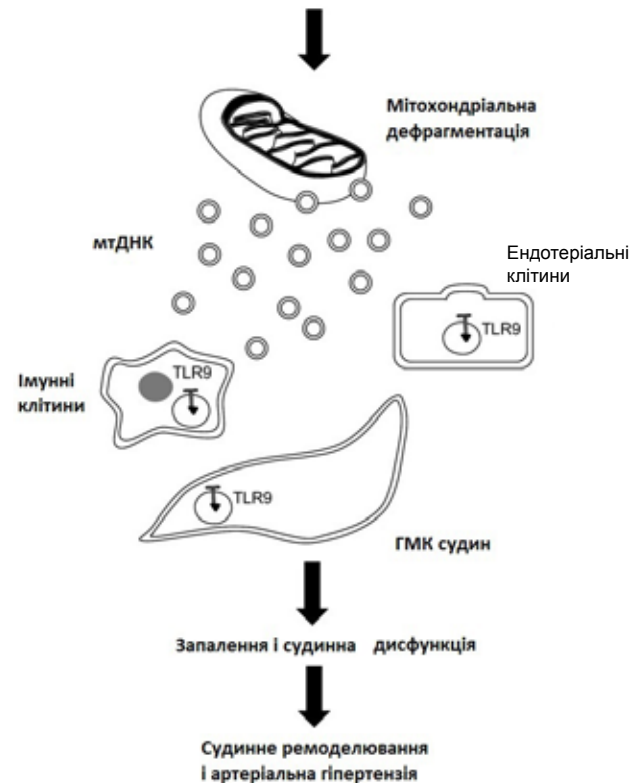


Рис. 1. Формування судинної дисфункції і гіпертензивне ремоделювання судин.

йому артеріального тиску і підвищеного загального периферичного опору, активують TLR9 в гладеньком'язових клітинах, ендотеліоцитах і імунних клітинах (моноцитах, макрофагах). В подальшому це активує позитивний зворотний зв'язок і посилює пошкодження та / або загибель клітин і розвиток судинного ремоделювання і артеріальної гіпертензії [26 в модифікації].

Адаптивний імунітет

Вроджені реакції, опосередковані моноцитами, макрофагами, дендритними клітинами і природніми кілерами, можуть сприяти запаленню або безпосередньо, або шляхом активації адаптивної імунної відповіді, через Т-лімфоцити [29].

В-клітини, CD4⁺ клітини, і CD8⁺ Т-клітини є основними ефektорами адаптивної імунної системи.

Участь адаптивної імунної системи і різних популяцій лімфоцитів у розвитку АГ була підтверджена на різних експериментальних моделях гіпертензії.

Нова концепція ролі імунітету, зокрема із залученням Т-лімфоцитів, полягає у відкритті нових терапевтичних мішеней при АГ [16].

Антиген-активовані Т клітини проліферують і продукують клони клітин, специфічних для антигену. «Неоантигени» можуть виникати внаслідок первинної гіпертензивної «травми» в результаті індукції клітинної смерті і звільнення внутрішньоклітинних антигенів, які зазвичай не визнаються імунною системою. Гіпертензивні стимули також підвищують продукцію АФК в дендритних клітинах, основна функція яких активація Т-клітин, шляхом активації НАДФН-оксидази. Продукуються цитокіни, у тому числі ІЛ-1b, ІЛ-6 і ІЛ-23, які поляризують Т-клітини для виробництва ефektorів.

Вирішальне значення для підйому АТ і розвитку пошкодження органів відіграє баланс між Th1 ефektorними та Т-регуляторними лімфоцитами (рис. 2).

АГ схиляє Т-клітини у бік фенотипу прозапальних Th1. Активовані Th1 клітини можуть потім сприяти постійному підвищенню АТ, впливаючи на судинну, ниркову і периваскулярну жирову клітковину.

Результати наших досліджень довели, що у пацієнтів із метаболічним синдромом збільшується кількість лімфоцитів CD54⁺, які експресують ICAM-1 [1].

CD8⁺ Т-клітини сприяють підйому АТ. Вважається, що CD8⁺ Т-клітини є джерелом інтерферону- γ (ІФН- γ), і що вони накопичуються в нирках при АГ. Миші, в яких недостатньо CD8⁺ Т-клітин, виявляють менш виражені гіпертензивні реакції на ангіотензин ІІ, у той час як миші, позбавлені CD4⁺ клітин, не мають аналогічного захисту [38].

З іншого боку, велике значення для підтримки серцево-судинного гомеостазу, захисту органів від підвищеного АТ має активність субпопуляції Т-регуляторних лімфоцитів, які здатні змінювати цілий спектр імунологічних реакцій і забезпечувати імунологічну толерантність. Вважається, що відхилення від норми в активності цих клітин пов'язано із сприйнятливістю до багатьох захворювань з імунною етіологією.

На моделях АГ у тварин доведено, що регуляторні Т-лімфоцити можуть пригнічувати запалення і викликати позитивні судинні ефекти [21].

Встановлено, що ІЛ-2 / анти-ІЛ-2 імунний комплекс лікування гіпертензивних мишей підвищує кількість Т регуляторних клітин і зменшує жорсткість аорти [25].

У мишей із дефіцитом ІЛ-10, важливого продукту регуляторних Т-клітин, розвивається схожий рівень АГ у відповідь на ангіотензин ІІ, але у них була більш виражена ендотеліальна дисфункція судин порівняно з мишами з підвищеною продукцією

супероксиду у відповідь на ангіотензин ІІ [19]. Призначення ІЛ-10 знижує АТ при прееклампсії [15].

Результати нашого дослідження показали суттєве зниження у сироватці крові пацієнтів із метаболічним синдромом протизапального цитокіну ІЛ-4 [1].

Наївні CD4⁺ Т-лімфоцити можуть диференціюватися в клітини, які *in vivo* та *in vitro* продукують ІЛ-17, утворюючи субпопуляцію, яка відрізняється від Th1 і Th2 типів [8]. Ця подія стала своєрідною відправною точкою, після якої Т-хелпери 17-го типу були виділені в окрему популяцію лімфоцитів і почалося активне вивчення їх ролі у патогенезі багатьох захворювань. На даний час прийнято вважати, що ця субпопуляція Т-хелперів є самостійною і, спільно з Т-хелперами 1 і 2 типу, становить сімейство Т-хелперних ефektorних клітин, що мають свої специфічні особливості на етапах диференціювання, продукції цитокінів та реалізації імунних механізмів. Для диференціації наївних Т-лімфоцитів в Th17 необхідна участь антигенів, які представляють дендритні клітини, ІЛ-6 і трансформуючого фактору росту- β (TGF β), а для стабілізації фенотипу та функції Th17 необхідна додаткова дія ІЛ-23 та ІЛ-21. В реалізації цих процесів беруть участь фактори транскрипції – нуклеарний рецептор ROR γ t і STAT3. На першому етапі під впливом TGF β /ІЛ-6 та ІЛ-1 наївні CD4⁺ Т-лімфоцити починають експресувати транскрипційний фактор ROR γ t і перетворюються в клітини-попередники Т-хелпери 17. Надалі під впливом ІЛ-21 і, особливо ІЛ-23, вони дозрівають в Т-хелпери 17. Головним індуктором/стабілізатором для Т-хелперів 17 є ІЛ-23.

Прийом ІЛ-17 підвищує систолічний АТ у мишей [33]. Th17 характеризуються продукцією інтерлейкінів-17A-17F, ІЛ-21 та ІЛ-22. Крім популяції CD4⁺ клітин, ІЛ-17 може продукуватись γ д-Т-клітинами, CD8⁺ Т-клітинами, натуральними кілерами (НК-клітинами). У певних умовах ІЛ-17 може також вироблятися опасистими клітинами, альвеолярними макрофагами і нейтрофілами. Також важливим джерелом ІЛ-17A і ІЛ-17F можуть бути В-лімфоцити, які стимульовані ІЛ-6, ІЛ-23 або TGF- β .

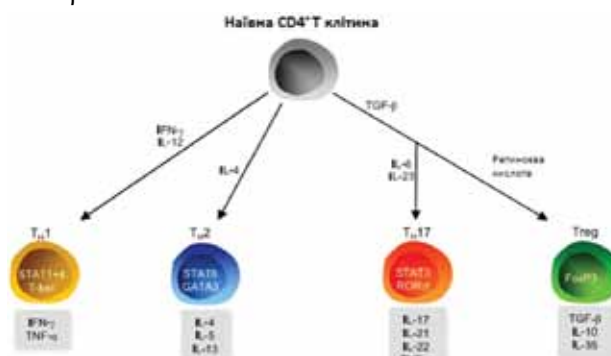


Рис. 2. Поляризація CD4⁺ клітин. Наївні CD4⁺ Т клітини поляризуються в Th1, Th2, Th17 клітини і Т-регуляторні клітини [39].

NOD-подібні рецептори (NLR) отримали свою назву за іменем перших молекул цього нового класу NOD1 і NOD2. Усього таких молекул і генів уже відомо понад 20. Деякі з цих цитоплазматичних рецепторів активуються структурними фрагментами патогенів, зокрема, після руйнування останніх всередині зараженої клітини. Наслідки передачі внутрішньоклітинного сигналу від NOD-подібних рецепторів нагадують такі для TLR: активуються сигнальні кінзи, а потім кілька сімейств транскрипційних факторів, включаючи NF-κB. Активація інших рецепторів цього сімейства призводить до збірки і активації так званих інфламасом (від *inflammation* – запалення).

Інфламасоми (ініціатори стерильного запалення) – комплекси гетеромерних цитоплазматичних протеїнів з молекулярною масою до 106 Da (складається із ASC, каспаза-1 (*caspase 1*) і NLRP3 або AIM2) виступають платформами для активації як реакції на вихід K⁺ (K⁺ *efflux*) або присутність і дію DAMPs. В результаті активуються прозапальні каспази 1 або 5 (CASP1 і CASP5), в результаті чого утворюються важливі прозапальні цитокіни IL-1β та IL-18.

Аутофагія

Крім запалення, велике значення в реалізації відповіді клітини на подразник має аутофагія. Однак, аутофагія індукуює і модулює запальні реакції [32]. Завдяки своїй ключовій ролі у підтримці клітинного гомеостазу, аутофагія залучена в модуляцію клітинного метаболізму, клітинного виживання.

Активно вивчається роль аутофагії при серцево-судинних захворюваннях, таких як атеросклероз, серцева ішемія / реперфузія, кардіоміопатія, серцева недостатність та АГ [28]. Встановлено, що з недостатністю аутофагії пов'язані такі патологічні стани, як онкологічні, аутоімунні та нейродегенеративні захворювання, старіння.

Аутофагія є консервативним процесом деградації, за допомогою якого внутрішньоклітинні компоненти, у тому числі розчинні макромолекули (наприклад нуклеїнові кислоти, білки, вуглеводи і ліпіди) та дисфункціональні органели (наприклад, мітохондрії, рибосоми, пероксисоми, ендоплазматичний ретикулум) розкладаються в лізосомах.

Існує як мінімум два різних типи аутофагії – мікро- і макроаутофагія. Перший тип – аутофагія, опосередкована шаперонами (СМА, *chaperone-mediated autophagy*) дозволяє направити в лізосому для знищення окремі білкові молекули. Другий тип аутофагії пов'язаний з утворенням мембранної структури – аутофагосоми – навколо тієї частини клітини, яку передбачається знищити.

Цей процес організується складним комплексом за допомогою пов'язаного із аутофагією білка із сімейства АТГ (*autophagy related protein*), (один з них

– LC3 є маркером початку аутофагії). Аутофагосоми при цьому поєднуються з лізосомами, утворюються аутолізосоми, де вміст розпадається, щоб у відповідь на вплив навколишнього середовища і клітинний стрес забезпечити енергією для виживання клітин.

Аутофагія відіграє подвійну роль в контролі інфламасоми: пригнічує базальний рівень її активності (позбавляючись від деполяризованих (ΔΨ_m) або негерметичних мітохондрій, джерел ендогенних DAMPs – АФК і мтДНК), але також допомагає вивільненню IL-1β і IL-18 (та інших алармінів, таких як HMGB1) з клітин шляхом нетрадиційної аутофагозалежної секреції на самих ранніх стадіях фізіологічної активації інфламасоми у відповідь на екзогенні джерела DAMPs.

Доведено, що рівень IL-1β та IL-18 у пацієнтів із АГ підвищений [22]. Аутосекреція (основана на аутофагії нетрадиційна секреція) дозволяє екстрацелюлярне вивільнення цитозольних протеїнів, таких як IL1β і HMGB1, через процеси, контрольовані факторами АТГ і GRASP. В подальшому аутофагія зберігає тонічний низької активності рівень інфламасоми [18].

Блокатор РААС валсартан поліпшував аутофагію і збільшував біогенез в мітохондріях, при цьому знижувався АТ, зменшувалась гіпертрофія лівого шлуночка [40].

Дисфункція і ремоделювання судин

Як відомо, клітини судинного ендотелію (ЕК) у природних умовах перебувають під впливом двох різних гемодинамічних сил: циклічного напруження через розтягнення стінки судини внаслідок трансмурального тиску і напруги зсуву, сили тертя, що генерується кровотоком. Напруга зсуву діє на апікальну поверхню клітин, деформуючи клітину у напрямку кровотоку; розтягнення стінки деформує клітини у всіх напрямках.

Гостра напруга зсуву *in vitro* викликає швидке ремоделювання цитоскелету і активує сигнальні каскади в ЕК, з подальшим гострим вивільненням оксиду азоту і простагліцину; активацію факторів транскрипції: NF-κB, c-fos, c-jun і SP-1; та транскрипційну активацію генів, у тому числі ICAM-1, MCP-1, тканинного фактора, отриманого із тромбоцитів фактора росту-В (*platelet-derived growth factor-B* – PDGF-B), TGF-β1, циклооксигенази-II, та ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS).

При хронічній нарузі зсуву, ендотеліоцити адаптуються через структурну перебудову і сплюснення, щоб мінімізувати напругу зсуву.

Ремоделюючі зміни у великих артеріях внаслідок підвищеного АТ характеризуються розвитком судинної жорсткості (зниження реакції та еластичності) і гіпертрофічним ремоделюванням, тоді як АТ-залежне ремоделювання артерій малого калібру

є еутрофічним (внутрішнім гіпертрофічним), через збільшення товщини стінки судини.

Амортизуючі судини (такі, як аорта) забезпечують важливі буферні дії для кожного скорочення шлуночка, що покращує пульсовий тиск. Збільшення пульсової гемодинаміки внаслідок судинної жорсткості сприяє збільшенню серцевого післянавантаження, зниженню діастолічного кровотоку в тканинах і подальшому судинному ремоделюванню судин опору і пошкодженню органів [14, 30]. Ремоделювання резистивних судин може призвести до зниження тканинної перфузії і органного пошкодження.

Судинна дисфункція є патологічною особливістю АГ і передгіпертензії [36]. Судинна дисфункція включає підвищення контрактильної і/або зменшення релаксаційної здатності (шляхом зміни продукції і реакції на вазоконстриктори і вазодилататори); збільшення експресії прозапальних і/або зменшення протизапальних цитокінів, клітинну смерть (апоптоз, некроз, ненормальна аутофагія); адгезію імунних клітин до ендотелію (і часткову інфільтрацію у клітинну стінку); підвищення продукції АФК, гіпертрофію гладеньком'язових клітин, проліферацію і міграцію [36].

Судинне ремоделювання є кінцевим результатом, підсумовуючи несприятливі вазомоторні події (рис.3). Судинне ремоделювання і прогресування АГ згодом за механізмом позитивного зворотного зв'язку посилює напругу зсуву і індуковані нею зміни у вигляді збільшення звуження судин і ослаблення вазорелаксації. Зрештою, новий стаціонарний стан тканинного кровотоку підтримується підвищеним АТ в результаті структурної модернізації судин, а не механізмів вазореактивності.

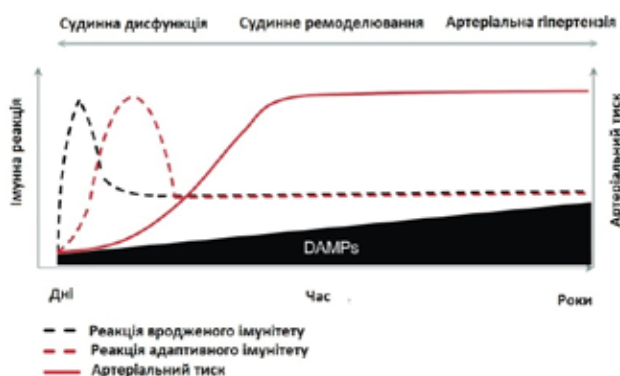


Рис. 3. Загальний внесок вроджених і адаптивних систем імунної системи в судинну дисфункцію, судинне ремоделювання і артеріальну гіпертензію.

Зміни судинної структури у відповідь на судинну дисфункцію у резистивних артеріях відбуваються швидко і можуть стати значимими через 2-3 дні після початку підвищення АТ, за тиждень може відбутись повне завершення процесу ремоделювання [24].

Після первинного рефлективного підйому АТ через наявність DAMPs в кровообігу (наприклад, ті, які виникли в результаті передгіпертензивних стимулів, таких як ангіотензин II, електромагнітне опромінення, високий рівень солі або хронічний стрес), вроджена імунна система переходить на новий рівень гомеостазу. Внаслідок постійно зростаючої концентрації DAMPs в кровообігу запускається ішемічно-індукована загибель клітин і ремоделювання судин, стабілізується АТ на високому рівні. Реагує адаптивна імунна система, відтепер TLRs та інші вроджені і адаптивні ефектори імунної системи залишаються в стані стійкої активації. Розвивається хронічне запалення, підвищується АТ разом із активацією систем регуляції [26].

Вказані механізми розвитку АГ націлюють на пошук нових мішеней та підходів в терапії. Так, доведено, що антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактон в низьких дозах через послаблення системного і судинного запалення, протизапальні зміни імунних клітин судин попереджує розвиток судинної жорсткості, які спричинює збагачена жирами і вуглеводами західна дієта (ЗД). Спіронолактон запобігав виникнення під впливом ЗД порушення аорти протеїнкіназа B / eNOS сигнальним шляхом, а також негативному впливу ЗД на ендотеліозалежну та ендотелійнезалежну вазодилатацію. Спіронолактон поліпшував індуковане ЗД потовщення інтими і фіброз аорти [17]. Тому низькі дози спіронолактону розглядаються в якості нової профілактичної стратегії для послаблення судинного запалення, окисного стресу, ремоделювання і розвитку судинної жорсткості внаслідок надлишку споживання жирів та вуглеводів.

Таким чином, мета-запалення відіграє ключову роль у патогенезі АГ. В цьому процесі можуть брати участь і вроджені, і адаптивні імунні реакції.

Незначне підвищення артеріального тиску внаслідок збільшення тонуусу симпатичної і/або зниження парасимпатичної вегетативної нервової системи і/або підвищення активності РААС є причиною для утворення DAMPs, які через Toll-подібні рецептори забезпечують активацію ефекторних клітин вродженого імунітету. Наслідки цієї активації – запалення, судинна дисфункція і ремоделювання судин.

Первинне ремоделювання судинної стінки відбувається як пристосувальна реакція для нормалізації при посиленні напруги зсуву, хронічна напруга зсуву спричиняє неадаптивні зміни у структурі судин.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Роль цитокинів та адгезивних молекул в патогенезі системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із метаболічним синдромом (аналіз літературних даних та власні дослідження) [Текст] / С.А. Бичкова, Н.Г. Бичкова, М.В. Хайтович, О.А. Красюк // Науковий вісник НМУ імені О.О. Богомольця. – 2013. – Т. 40, № 1. – С. 135-141.
2. Пошкодження електрон-транспортного ланцюга мітохондрій клітин печінки, серця, аорти внаслідок впливу електромагнітного випромінювання надвисокочастотного діапазону [Текст] / А.П. Бурлака, М.В. Хайтович, В.С. Потаскалова та ін. // Міжнародний психіатричний, психотерапевтичний та психоаналітичний журнал. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 22-27.
3. Давыдов В.В. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза (обзор литературы и собственных исследований) [Электронный ресурс] / В.В. Давыдов, А.И. Божков // Журнал НАМН України. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 25-34. – Режим доступу: file:///C:/Users/khaitovych/Downloads/jnamnu_2014_20_1_5.pdf
4. Ендотеліальна дисфункція у дітей з первинною артеріальною гіпертензією [Текст] / В.Г. Майданник, М.В. Хайтович, В.Є. Досенко [та ін.] // Збірник доповідей наукового симпозиуму «Артеріальна гіпертензія у підлітків: проблеми та перспективи (23 березня 2011 року, м. Харків). – Харків, 2011. – С. 58-64.
5. Кайдашев И.П. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как факторы развития болезней цивилизации [Электронный ресурс] / И.П. Кайдашев // Український медичний часопис. – 2013. – Режим доступу: www.umj.com.ua.
6. Недоспасов С.А. Врожденный иммунитет и его значение для биологии и медицины [Электронный ресурс] / С.А. Недоспасов // Вестник российской академии наук. – 2013. — Т. 83, № 9. – С. 771-783. – Режим доступу: https://istina.msu.ru/media/publications/articles/405/c8f/5156759/NedospasovStranitsyi_iz_Vestnik9_13.pdf
7. Никитина В.В. Диагностическое значение показателей активности внутрисосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с хронической ишемией головного мозга [Электронный ресурс] / В.В. Никитина, Н.Б. Захарова // Цитокины и воспаление. – 2011. – № 3 – Режим доступу: www.cytokines.ru/2011/3/Art6.php.
8. Панасюкова О.Р. Роль Т-хелперів 17 типу в імуннопатогенезі захворювань легень [Електронний ресурс] / О.Р. Панасюкова, Л.П. Кадан. – 2015. – Режим доступу: [ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2015/panasiukova2015.pdf](http://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2015/panasiukova2015.pdf).
9. Пошкодження мітохондріальної ДНК активними формами кисню у пацієнтів із серцево-судинною патологією, які працюють в умовах впливу електромагнітного випромінювання надвисокочастотного діапазону [Текст] / В.С. Потаскалова, М.М. Селюк, А.П. Бурлака, М.В. Хайтович // Кровообіг та гемостаз. – 2011. – № 3-4. – С. 94-98.
10. Потаскалова В.С. Закономірності патологічного впливу електромагнітного випромінювання на центральну нервову систему [Текст] / В. С. Потаскалова, М. М. Селюк, М. В. Хайтович // Архів психіатрії. – 2012. – Т. 18, №3. – С. 45-47.
11. Селюк М.М. Зміни показників добового моніторингу артеріального тиску та клініко-лабораторні дані під впливом електромагнітного випромінювання [Текст] / М.М. Селюк, В.С. Потаскалова, М.В. Хайтович // Проблеми військової охорони здоров'я / Збірник наукових праць. – 2011. – Вип. 29. – С. 204-208.
12. Окисне пошкодження мітохондріальної ДНК у хворих із захворюванням серцево-судинної системи [Текст] / М.М. Селюк, В.С. Потаскалова, М.В. Хайтович [та ін.] // Внутрішня медицина. – 2011. – № 3-4. – С. 57-61.
13. The Toll way to hypertension: role of the innate immune response [Electronic resource] / G.F. Bomfim, T. Szasz, M.H. Carvalho, R.C. Webb // Endocrinology & Metabolic Syndromes. – 2011. – Vol. 117. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
14. Aortic stiffness: current understanding and future directions [Electronic resource] / J.L. Cavalcante, J.A. Lima, A. Redheuil, M.H. Al-Mallah // J Am Coll Cardiol. – 2011. – Vol. 57. – P. 1511-1522. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
15. Cotreatment with interleukin 4 and interleukin 10 modulates immune cells and prevents hypertension in pregnant mice [Electronic resource] / P. Chatterjee, V.L. Chiasson, G. Seerangan [et al.] // Am J Hypertens. – 2015. – Vol. 28. – P. 135-142. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
16. De Ciuceis C. Immune mechanisms in hypertension [Electronic resource] / C. De Ciuceis, C. Rossini, E. La Boria // High Blood Press Cardiovasc Prev. – 2014. – Vol. 21, No. 4. – P. 227-234. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

17. Low-Dose Mineralocorticoid Receptor Blockade Prevents Western Diet-Induced Arterial Stiffening in Female Mice [Electronic resource] / V.G. DeMarco, J. Habibi, G. Jia et al. // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 66, No. 1. – P. 99-107. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
18. Deretic V. Autophagy: an emerging immunological paradigm [Electronic resource] / V. Deretic // *J Immunol*. – 2012. – Vol. 189, No. 1. – P. 15-20. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
19. Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular dysfunction [Electronic resource] / S.P. Didion, D.A. Kinzenbaw, L.I. Schrader [et al.] // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54. – P. 619-624. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
20. Inhibition of inflammation and fibrosis by a complement C5a receptor antagonist in DOCA-salt hypertensive rats [Electronic resource] / A. Iyer, T.M. Woodruff, M.C. Wu [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2011. – Vol. 58, No. 5. – P. 479-486. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
21. Kasal D.A. Angiotensin II, Aldosterone, and Anti-Inflammatory Lymphocytes: Interplay and Therapeutic Opportunities [Electronic resource] / D.A. Kasal, E.L. Schiffrin // *Int J Hypertens*. – 2012. – Vol. 21, No. 4. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
22. IL-1 β and IL-18: inflammatory markers or mediators of hypertension? [Electronic resource] / S.M. Krishnan, C.G. Sobey, E. Latz [et al.] // *Br J Pharmacol*. – 2014. – Vol. 171, No. 24. – P. 5589-5602. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
23. Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice [Electronic resource] / J.I. León-Pedroza, L.A. González-Tapia, E. Del Olmo-Gil [et al.] // *Cir Cir*. – 2015. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
24. Martinez-Lemus L.A. The plastic nature of the vascular wall: a continuum of remodeling events contributing to control of arteriolar diameter and structure [Electronic resource] / L.A. Martinez-Lemus, M.A. Hill, G.A. Meininger. // *Physiology (Bethesda)*. – 2009. – Vol. 24. – P. 45-57. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
25. Interleukin-2/anti-interleukin-2 immune complex expands regulatory T cells and reduces angiotensin II-induced aortic stiffening [Electronic resource] / B. Majeed, S. Tawinwung, L.S. Ebersson [et al.] // *Int J Hypertens*. – 2014. – No. 9. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
26. Toll-like receptors and damage-associated molecular patterns: novel links between inflammation and hypertension [Electronic resource] / C.G. McCarthy, S. Goulopoulou, C.F. Wenceslau [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2014. – Vol. 306, No. 2. – P. 184-196. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
27. Circulating mitochondrial DNA and Toll-like receptor 9 are associated with vascular dysfunction in spontaneously hypertensive rats [Electronic resource] / C.G. McCarthy, C.F. Wenceslau, S. Goulopoulou [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2015. – Vol. 107, No. 1. – P. 1191-30. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
28. Autophagy and oxidative stress in cardiovascular diseases [Electronic resource] / Y. Mei, M.D. Thompson, R.A. Cohen, X. Tong // *Biochim Biophys Acta*. – 2015. – Vol. 1852, No. 2. – P. 243-251. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
29. Innate immunity in hypertension [Electronic resource] / M.O. Mian, P. Paradis, E.L. Schiffrin // *Curr Hypertens Rep*. – 2014. – Vol. 16, No. 2. – P. 413. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
30. Mitchell G.F. Arterial stiffness and wave reflection: biomarkers of cardiovascular risk [Electronic resource] / G.F. Mitchell // *Artery Res*. – 2009. – No. 3. – P. 56-64. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
31. Mraz M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation [Electronic resource] / M. Mraz, M. Haluzik // *J Endocrinol*. – 2014. – Vol. 222, No. 3. – P. 113-127. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
32. Modulation of inflammation by autophagy: consequences for human disease [Electronic resource] / R.T. Netea-Maier, T.S. Plantinga, F.L. Van De Veerdonk [et al.] // *Autophagy*. – 2015. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
33. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension [Electronic resource] / H. Nguyen, V.L. Chiasson, P. Chatterjee [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2013. – Vol. 97. – P. 696-704. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
34. Prabhakar N.R. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2 [Electronic resource] / N.R. Prabhakar, G.L. Semenza // *Physiol Rev*. – 2012. – Vol. 92. – P. 967-1003. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
35. Schaefer L. Complexity of danger: the diverse nature of damage-associated molecular patterns [Electronic resource] / L. Schaefer // *J Biol Chem*. – 2014. – Vol. 289, No. 51. – P. 35237-35245. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

- www.ncbi.nlm.nih.
36. Sprague A.H. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease [Electronic resource] / A.H. Sprague, R.A. Khalil // *Biochem Pharmacol.* – 2009. – Vol. 78. – P. 539-552. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.
37. Touyz R.M. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension [Electronic resource] / R.M. Touyz, A.M. Briones // *Hypertens Res.* – 2011. – Vol. 34, No. 1. – P. 5-14. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
38. Oligoclonal CD8⁺T cells play a critical role in the development of hypertension [Electronic resource] / D.W. Trott, S.R. Thabet, A. Kirabo [et al.] // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 64. – P. 1108-1115. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
39. Immune Mechanisms in Arterial Hypertension [Electronic resource] / U. Wenzel, J.E. Turner, C. Krebs [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2015. – Vol. 27. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
40. Valsartan regulates myocardial autophagy and mitochondrial turnover in experimental hypertension [Electronic resource] / X. Zhang, Z.L. Li, J.A. Crane [et al.] // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 64, No. 1. – P. 87-93. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

Надійшла до редакції 15.09.15

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИСФУНКЦИИ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

¹Хайтович Н.В., ¹Бичкова Н.Г., ¹Потаскалова В.С., ²Бурлака А.П.

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

²Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев

Резюме. В статье приведены данные литературы и результаты собственных исследований по проблеме иммунного воспаления сосудов при артериальной гипертензии.

Незначительное повышение артериального давления вследствие увеличения тонуса симпатической и/или снижения тонуса парасимпатической вегетативной нервной системы и/или повышения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является причиной для образования молекулярных структур, ассоциированных с опасными для клетки ситуациями (*damage-associated molecular patterns* – DAMPs). В качестве DAMPs выступают микрокристаллы, активные формы кислорода (АФК), митохондриальная ДНК (мтДНК) и др.

DAMPs через Toll-подобные рецепторы (в частности TLR9) активируют эффекторные клетки врожденного иммунитета, в результате чего возникает воспаление, сосудистая дисфункция и ремоделирование сосудов. Этот начальный воспалительный ответ врожденной иммунной системы является сигналом для адаптивной иммунной системы.

Артериальная гипертензия способствует дифференцировке Т-клеток в провоспалительные Th1. Активированные Th1 клетки могут затем способствовать постоянному повышению артериального давления, влияя на сосудистую, почечную и периваскулярную жировую клетчатку.

Аутофагия (процесс деградации внутриклеточных компонентов и дисфункциональных органелл) играет двойную роль в контроле воспаления: подавляет базальный уровень активности инфламмосомы (избавляясь от деполаризированных или негерметичных митохондрий, источников АФК и мтДНК), но также помогает высвобождению ИЛ-1 β и ИЛ-18 (и других аларминов) из клеток путем нетрадиционной аутофагозависимой секреции на самых ранних стадиях физиологической активации инфламмосомы в ответ на экзогенные источники DAMPs.

Описано протективное влияние регуляторных Т-лимфоцитов относительно развитию жесткости артерий при артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, системное воспаление, врожденный и адаптивный иммунитет, аутофагия, сосудистая дисфункция, ремоделирование сосудов.

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF VASCULAR DYSFUNCTION AND REMODELING IN ARTERIAL HYPERTENSION (LITERATURE AND PERSONAL STUDIES' REVIEW)

¹Khaitovych M.V., ¹Bichkova N.G., ¹Potaskalova V.S., ²Burlaka A.P.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

The article provides some literature data and personal studies' findings concerning the problem of vascular immune inflammation in arterial hypertension.

A slight elevation of arterial pressure induced by the tone increase or decrease of sympathetic and parasympathetic autonomous nervous system as well as increased activity of renin-angiotensin-aldosterone system is the cause of molecular structures' formation related to damage-associated molecular patterns-DAMPs for cells. Micro crystals, oxygen active forms (OAF), mitochondrial DNA (mtDNA), etc are represented as DAMPs.

Effector cells of congenital immunity are activated by DAMPs through Toll-like receptors (mainlyTLR9) provoking inflammation, vascular dysfunction and remodeling. This initial inflammatory response of congenital immune system is considered to be a signal for adaptive immune system.

Arterial hypertension contributes to T-cells differentiation into pro-inflammatory Th1. Activated Th1 cells may further a permanent raise of arterial pressure affecting vascular, renal and perivascular adipose tissue.

Autophagy (the process of intracellular components and dysfunctional organelles degradation) plays a dual role in the inflammation control: it inhibits a basal level of inflammasome activity (being saved from depolarized or non-hermetic mitochondria, OAF and mtDNA sources, however, it helps to release IL-1 β and IL-18 (and other alamines) from cells by means of nontraditional autophago-dependent secretion at the earliest stages of physiological activation of inflammasome in response to exogenous sources of DAMPs.

Protective impact of regulatory T-lymphocytes with regard to the development of artery rigidity in arterial hypertension has been described.

Key words: arterial hypertension, systemic inflammation, congenital and adaptive immunity, autophagy, vascular dysfunction, vascular remodeling.