

Нарушение эндотелийзависимой релаксации сосудов при метаболическом синдроме

Н.С.Юбицкая, М.В.Антонюк, Е.Г.Лобанова

Владивостокский филиал ФГБУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания
СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения

Резюме. В статье приводятся данные об экспрессии эндотелиальных вазоактивных медиаторов у пациентов с метаболическим синдромом, анализируется их связь с инсулинорезистентностью. Согласно полученным данным, совокупность обменных нарушений, инсулинорезистентность, а также изменение концентрации метаболитов арахидоновой кислоты ведут к нарушению эндотелийзависимой релаксации сосудов. Выявлен характер изменений регуляторных вазоактивных медиаторов при разных вариантах метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, дисфункция эндотелия, тромбоксан A_2 , простациклин I_2 , лейкотриен B_4 .

The endothelium-dependent vessels relaxation at a metabolic syndrome

N.S.Yubitskaya, M.V.Antonyuk, E.G.Lobanova

Vladivostok Branch of the Far Eastern of Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian
Branch of Russian Academy Medical Sciences – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment

Summary. In article cited the given about conditions endothelial vasoactive mediators beside patients with metabolic syndrome, is analyzed their relationship with insulin resistance. According to got data, collection of the metabolic change, insulin resistance, as well as changes to concentrations of the arachidonic acid lead to functional change endothelia. The revealed nature of the change vasoactive mediators at different variants of metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, endothelia dysfunction, tromboxan B_2 , prostacyclin I_2 , leukotrien B_4 .

Сведения об авторах

Юбицкая Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. восстановительного лечения НИИ МКВЛ.

E-mail: natalia.yb@mail.ru

Антонюк Марина Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. восстановительного лечения НИИ МКВЛ

Лобанова Елена Григорьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. биомедицинских исследований НИИ МКВЛ

Метаболический синдром (МС), характеризующийся абдоминальным ожирением, нарушениями углеводного, липидного метаболизма, артериальной гипертензией, увеличивает суммарный риск развития атеросклероза [1]. Доказано, что эндотелий артерий повреждается уже на ранних стадиях атерогенеза. Проявлением дисфункции эндотелия, предшествующей органическому повреждению, является нарушение его вазорегулирующей функции [2]. Эндотелий регулирует сосудистый тонус через освобождение сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов и модулирует сократительную активность гладкомышечных клеток [3]. К вазоактивным медиаторам относятся эйкозаноиды. Согласно данным литературы, по уровню эйкозаноидов, наличию простагландинового дисбаланса можно судить о нарушении функционального состояния эндотелия [4]. Нарушение эндотелийзависимой релаксации сосудов связано с синтезом метаболитов арахидоновой кислоты. В связи с этим особый интерес представляет оценка эндотелийзависимой релаксации сосудов при МС по уровню лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции с целью установления участия регуляторных вазоактивных медиаторов в возникновении и прогрессировании МС.

Целью исследования было изучение уровня сыровоточных эйкозаноидов, участвующих в регуляции функции эндотелия при формировании МС.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 87 человек (35 мужчин, 52 женщины) в возрасте от 21 до 69 лет. Исследование проводили согласно Хельсинкской декларации (2008 г.) после получения у пациентов информированного согласия.

Для диагностики МС использовали критерии, разработанные комитетом экспертов Всероссийского общества кардиологов (2009 г.) [5].

Критерии исключения: хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, фибрилляция предсердий, частая экстрасистолия, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной и мочеполовой сферы в период обострения, эндокринные заболевания, сопровождающиеся развитием артериальной гипертензии и ожирения, заболевания, связанные с нарушением функции щитовидной железы. С учетом наличия компонентов МС и изменений глюкозно-инсулинового гомеостаза были выделены следующие группы:

- 1-я (контрольная) – 24 человека, не имеющие компонентов МС;
- 2-я – 17 пациентов с МС, имеющие нормальный уровень инсулина и индекс НОМА;
- 3-я – 21 человек с МС и диагностированной инсулинорезистентностью (ИР);
- 4-я – 25 больных с МС, имеющих ишемическую болезнь сердца и сахарный диабет типа 2.

Исследование углеводного обмена включало определение содержания в сыворотке крови глюкозы натощак и через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой – уровня инсулина иммуноферментным методом (наборы фирмы DRG – diagnostics, Германия). ИР оценивали по критерию НОМА. Значения индекса $НОМА > 2,7$ считались повышенными.

Липидный спектр сыворотки крови определяли по содержанию общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности с помощью стандартных энзимных наборов (наборы

Содержание эйкозаноидов у пациентов с разными вариантами МС в сыворотке крови, М±m				
Показатель	Группы			
	1-я, контроль (n=24)	2-я (n=17)	3-я (n=21)	4-я (n=25)
6-кето-ПГF _{1α} , пг/мл	20,9±0,6	27,3±2,0**	**39,5±2,0**	**40,61±1,7**
TxB ₂ , пг/мл	151,8±2,4	210,5±5,1**	**247,8±11,5**	219,24±4,7**
Лейкотриен В ₄ , пг/мл	219,4±7,1	192,1±12,6*	**273,0±11,0**	**283,89±9,5**

Достоверность по отношению к группе контроля: *справа – $p < 0,05$; **справа – $p < 0,01$; ко 2-й группе: **слева – $p < 0,01$.

фирмы «Ольвекс», Россия). Рассчитывались показатели холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности.

Факторами вазоконстрикции являются тромбосан (Tx) A₂ (стабильный метаболит TxB₂) и лейкотриен В₄. К эндотелиальным факторам дилатации относятся простаглицлин I₂. О секреции TxA₂ и простаглицлина I₂ судили по уровню их стабильных метаболитов – TxB₂ и 6-кето-простаглицдина F_{1α} (6-кето-ПГF_{1α}) соответственно. Для выделения эйкозаноидов сыворотки крови (6-кето-ПГF_{1α}, TxB₂, лейкотриен В₄) использовали миниколонки (Minicolumns for Sample Preparation, USA), количественный уровень определяли иммуноферментным методом (Amersham Biosciences UK, Biotrak EIA system).

Статистическую обработку данных проводили с применением прикладных программ Statistica 6.0. Для установления различия средних показателей использовался критерий Стьюдента при нормальном распределении.

Результаты

В проведенном исследовании выявлены особенности содержания эндотелиальных вазоактивных медиаторов при разных вариантах МС. Во всех группах наблюдения, независимо от наличия ИР, изменялись уровни эйкозаноидов (см. таблицу). Так, у пациентов 2-й группы с МС без ИР содержание TxB₂ превышало уровень этого показателя в группе контроля на 38,7% ($p < 0,01$), при этом несколько снизилась секреция лейкотриена В₄. Уровень 6-кето-ПГF_{1α} увеличился на 30,6% в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$).

У больных с МС и ИР (3-я группа) отмечалось одновременное повышение уровня всех определяемых эйкозаноидов. При этом уровень вазодилатора 6-кето-ПГF_{1α} превышал соответствующий показатель контрольной группы на 89% ($p < 0,01$) и пациентов 2-й группы – на 45% ($p < 0,01$). Уровень TxB₂ у этих больных был максимально высоким по сравнению с остальными группами и превышал показатели контрольной группы на 63% ($p < 0,01$). У пациентов 3-й группы содержание лейкотриена В₄ превышало среднее значение контрольной группы на 25% ($p < 0,01$). Гиперпродукция лейкотриена В₄, являющегося эндотелиальным вазоконстриктором, детерминирует процессы воспаления, обуславливает активацию иммунокомпетентных клеток и экспрессию провоспалительных медиаторов, атакующих эндотелиальные клетки и ведущих к их повреждению с развитием эндотелиальной дисфункции. Чтобы нивелировать негативный повреждающий эффект лейкотриенов, компенсаторно активируется синтез вазодилаторных эйкозаноидов, что объясняет в нашем исследовании резкое повышение 6-кето-ПГF_{1α}.

При наличии ишемической болезни сердца, сахарного диабета (пациенты 4-й группы) отмечались высокие концентрации вазоконстрикторов и TxB₂, и лейкотриена В₄ по сравнению с другими группами. При этом секреция вазодилатора простаглицлина 6-кето-ПГF_{1α} оставалась на уровне пациентов 3-й

группы, что позволяет говорить о выраженном простаглицлиновом дисбалансе и высокой степени дисфункции эндотелия.

Результаты сопоставления концентраций изучаемых эйкозаноидов пациентов в разных группах позволяют говорить о прогрессировании выраженности функционального изменения эндотелия, происходящего при формировании МС. Изменение содержания эйкозаноидов связано с метаболическими превращениями арахидоновой кислоты. В эндотелиальных клетках арахидоновая кислота превращается во множество разных метаболитов по двум основным путям: липооксигеназному и циклооксигеназному. Основными продуктами липооксигеназного метаболического пути являются лейкотриены, тогда как простаглицлины, включающие простаглицлин, образующийся в эндотелии сосудов, и Tx, который синтезируется тромбоцитами, являются продуктами циклооксигеназного пути [6]. В тромбоцитах из арахидоновой кислоты синтезируется в основном TxA₂, который оказывает выраженный сосудосуживающий эффект. В отличие от Tx простаглицлин подавляет агрегацию тромбоцитов и вызывает расширение сосудов. В норме выработка вазоконстрикторов и вазодилаторов находится в равновесии [4]. Дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелиальных процессов, в данном случае TxA₂ и простаглицлина ПГI₂ (определяемый по их стабильным метаболитам – TxB₂ и 6-кето-ПГF_{1α} соответственно), свидетельствует о дисфункции эндотелия.

Полученные данные продемонстрировали повышенное содержание в сыворотке крови вазоконстрикторных эйкозаноидов (TxA₂ и лейкотриена В₄). Согласно проведенному исследованию у пациентов с компонентами МС, а также при МС с нормальным индексом НОМА обнаружено достоверное изменение секреции вазоактивных медиаторов, которые касаются только содержания метаболитов окисления арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути. При наличии у пациентов с МС ИР, клинических проявлений ишемической болезни сердца, сахарного диабета типа 2 дополнительно выявляется увеличение продуктов окисления по липооксигеназному пути. Следовательно, ИР при МС изменяет метаболические пути окисления арахидоновой кислоты в сторону дополнительного синтеза вазоконстрикторных эндотелиальных медиаторов.

Заключение

Исследование маркеров дисфункции эндотелия выявило нарушение эндотелийзависимой релаксации сосудов при формировании МС. Прогрессирование выраженности дисфункции эндотелия при формировании МС во многом определяется увеличением уровня эйкозаноидов, обладающих вазоконстрикторными эффектами. При развитии ИР у пациентов с МС степень выраженности эндотелиальной дисфункции выше, что обусловлено дисбалансом в системе эйкозаноидов. Повышение концентрации

6-кето-ПГФ_{1α} является компенсаторной реакцией организма, предотвращающей катастрофические последствия резкого повышения уровня ТхВ₂ при формировании МС. Показано, что одним из важных факторов прогрессирования МС при уже увеличенных уровнях ТхВ₂ и 6-кето-ПГФ_{1α} является повышение в крови концентрации лейкотриена В₄.

Таким образом, изменение синтеза вазоактивных медиаторов, способствующих снижению эндотелий-зависимой релаксации сосудов, происходит на ранних стадиях формирования до развития ИР. Выявленные закономерности представляют дополнительные возможности ранней диагностики эндотелиальной дисфункции.

Литература

1. Чазова И.Е., Мычка В.Б. *Метаболический синдром*. М.: Медиа Медика, 2008.
2. Pepine CJ, Celermajer DS, Drexler H. *Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease*. University of Florida, 1998; 151.
3. Haller H. *Endothelial function. General considerations*. *Drugs* 1997; 53 (Suppl. 1): 1–10.
4. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. *Endothelial dysfunction in hypertension*. *J Nephrol* 2000; 13 (3): 205–10.
5. *Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Кардиоваск. терапия и профилактика*. (Прил. 2). 2009; 8 (6).
6. Кольман Я., Рем К.-Г. *Наглядная биохимия*. М.: Мир, 2000.