



УДК: 616-018.2: 616-018.74

**ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ
СКЛЕРОДЕРМИЕЙ****Муйдинов О.Х.***Ташкентская медицинская академия.*

Аннотация. В механизмах дисфункции эндотелия лежат процессы дисбаланса между продукцией вазодилатирующих, ангиопротекторных, ангиопротекторных, ангиопротекторных факторов.

Целью работы явилось изучение состояния эндотелиальной системы при системной и очаговой склеродермии в их сравнительном аспекте.

Материал и методы. Обследовано 64 пациентов, в том числе 29 (все женщины) больных системной (ССД) и 35 (26 женщин и 9 мужчин) больных ограниченной склеродермией (ОСД), а также 20 здоровых доноров аналогично возраста. Средний возраст пациентов составил $55,3 \pm 6,2$ года, средняя продолжительность заболевания $13,5 \pm 4,2$ года.

Вывод: ДЭ характеризуется угнетением активности eNOS, экспрессией NO, инициацией скорости реакции iNOS, увеличением концентрации ONO_2^- .

Ключевые слова: склеродермия, оксид азота NO, простаглицин, тканевой плазминоген, эндотелин, супероксиданион.

В последние годы среди причин склеротического поражения кожи у больных склеродермией (СД) важное место занимает дисфункция эндотелия (ДЭ) [6, 10, 12]. В механизмах ДЭ лежат процессы дисбаланса между продукцией вазодилатирующих, ангиопротекторных, ангиопротекторных факторов (оксид азота - NO, простаглицин, тканевой плазминоген, С-тип натрийуретического пептида, эндотелий гиперполярирующий фактор), с одной стороны, и вазоконстрикторных факторов (эндотелин) с другой [1]. NO в физиологических концентрациях обладает вазодилатирующим эффектом и синтезируется из L-аргинина, при участии кислорода и конституциональных NO-синтаз - нейрональной (nNOS), эндотелиальной (eNOS), индуцибельной (iNOS) и митохондриальной (mNOS) [2, 9]. NO не стабильная молекула. При патологических состояниях NO может взаимодействовать с супероксидом (O_2^-) и образовать пероксинитрит (ONO_2^-), диоксид азота (NO_2^-), которые обладают цитотоксическим, цитостатическим эффектом, повреждая липиды мембрану и молекулы ДНК. NO является антагонистом ЭТ-1. Снижение NO ведёт к увеличению ЭТ-1, обладающий выраженным вазоконстрикторным эффектом [9]. В условиях ишемии/гипоксии тканей гиперэкспрессия NO оказывает обратный, вазоконстрикторный эффект, иницирует активность ЭТ-1. Все это может непосредственно усилить деградацию соединительно-тканного



компонентов кожи, в частности коллагена, усилить миграцию гранулоцитарных клеток, активацию протеолитических ферментов, цитокиногенеза [10, 11]. Однако не системном уровне характер функциональной взаимосвязи факторов эндотелиальной системы и фиброангиогенеза при развитии различных форм склеродермии остаётся практически не изученным. Уточнение взаимосвязи этих систем при развитии различных форм склеродермии углубит наши представления о патогенезе заболевания, будет способствовать разработке дифференциальной диагностики и тактики лечения этих больных.

Целью работы явилось изучение состояния эндотелиальной системы при системной и очаговой склеродермии в их сравнительном аспекте.

Материал и методы исследования

Обследовано 64 пациентов, в том числе 29 (все женщины) больных системной (ССД) и 35 (26 женщин и 9 мужчин) больных ограниченной склеродермией (ОСД), а также 20 здоровых доноров аналогично возраста. Средний возраст пациентов составил $55,3 \pm 6,2$ года, средняя продолжительность заболевания $13,5 \pm 4,2$ года. В обследование включали анализ анамнеза и объективное обследование пациентов, включающее комплекс общепринятых клинических и лабораторных методов (при необходимости выполняли ультразвуковую диагностику, реовазографию, эндоскопию, ЭХО-кардиоскопию, ультразвуковое дуплексное ангиосканирование). Диагноз ССД верифицировали с использованием диагностических признаков, предложения Н.Г. Гусевой [4, 5]. Хроническое течение заболевания имело место у 20 (69%) больных, подострое - у 9 (31%). Умеренная активность воспалительного процесса отмечена у 19 (65,5%) больных, минимальная - у 10 (34,5%). Клинически ССД характеризовалась полисиндромностью с поражениями различных органов, тканей и систем. ОСД у всех пациентов была представлена бляшечной формой, в стадии уплотнения у 16 (45,7%) пациентов, в стадии атрофии - у 19 (54,3%). При клинико-лабораторном и инструментальном обследовании больных ОСД признаков системности не было выявлено.

В сыворотке крови с использованием реактива Грисса [3] на спектрофотометрическим методом на дулучевом спектрофотометре VV-ViS-2100 (LTD, Китай) определили эндогенный уровень NO в форме нитрит-аниона (NO_2^-). Активность eNOS измеряли по увеличению продукции оксида азота из L-аргинина в присутствии никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленного (НАДФН) [7], активность iNOS - по скорости образования формаза при NO_2^- с нитросинего тетразолия в присутствии НАДФН, а концентрацию ONO_2^- - по окисления гидроксилamina [4]. ЭТ-1 определили в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа микропланшетном компьютеризированном AT-858 (LTD, Китай) с помощью коммерческих тест систем (Bender Med. systems). Анализ проводили в соответствии с протоколом фирмы-производителя. Предел чувствительности



тест-систем составил пг/мл. Статистическую обработку данных выполняли персональном компьютере с определением среднего арифметического показателя (M) и его ошибки (m). Достоверность различий рассчитывали по t-критерий Стьюдента, корреллаценную связь рассчитывало по Пирсону [12]. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости P<0,05.

Результаты исследования и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что у больных ССД и ОСД отмечается повышенный уровень NO на 38 и 9,4% (P<0,01 и P>0,05) по сравнению с результатами в контроля. Одновременно установлено угнетение активности eNOS - на 18,3 и 9,5% (P<0,05 и P>0,05), экспрессия: iNOS - на 31 и 15,7% (P<0,01 и P>0,05) и концентрации ONO₂⁻ - на 32,4 и 14,7% (P<0,01 и P<0,05) (табл.).

Таблица

Содержание факторов эндотелиальной функции, ангиогенеза и трансформирующего фактора роста β в сыворотке крови у пациентов обследуемых групп (M±m)

Изучаемые показатели, нг/мл	Контрольная, n=20	Склеродермия	
		Системная, n=29	Ограниченная, n=35
NO, мкмоль/л	18,35±0,77	25,32±1,20*	20,07±0,78
eNOS, мкмоль/л/ч	13,51±0,53	11,04±0,45*	12,23±0,46
iNOS, мкмоль/л/ч	9,43±0,31	12,35±0,42*	10,91±0,38*
ONO ₂ ⁻ , мкмоль/л	0,34±0,02	0,45±0,01*	0,39±0,12*
ЭТ-1, пг/мл	0,51±0,01	0,69±0,02*	0,58±0,02*

Примечания: * - P<0,05 по сравнению с контролем.

Выявленное повышение NO в сыворотке крови больных ССД и ОСД, относительно контроля обусловлено, очевидно, потребности усиления вазодилатирующего эффекта, как следствие снижение активности eNOS. Компенсаторно, для осуществления этого процесса повышается активность iNOS. При активации iNOS возрастает концентрация NO в несколько раз больше физиологической потребности тканей и при утилизации избытка, в условиях гипоксии/ишемия в тканях. Он комплексируется O₂⁻ с образованием ONO₂⁻. У больных ОСД концентрация NO и активность eNOS в сыворотки крови находится в пределах контроля. Вместе с тем отмечается статически значимое превышение контрольных данных активности iNOS и концентрации ONO₂⁻.

Это, можно полагать, создает условия напряжения и нарушения в микроциркуляторном русле на локальном уровне, развитию ДЭ в участках коже с пониженной реактивностью к действию агрессивных факторов внешней и внутренней среды. У больных с ССД усугубляющим фактором развития ДЭ является, по-видимому, нарушение микроциркуляции во внутренних органах. Это, находит свое подтверждение при изучение показатель ЭТ-1. Содержание ЭТ-1 было выше на 55,3% в сыворотке крове больных ССД (P<0,001) и на 13,7% (P<0,05) - у больных с ОСД.



Исходя из полученных данных следует, что высокая концентрация в крови ЭТ-1, который тормозит активность eNOS и инициирует iNOS, увеличивается экспрессия NO и ONO₂⁻, тем самым замыкая круг, обуславливающий развитие ишемически-гипоксические процессы в тканях, инициирующие продукцию провоспалительных цитокинов.

Таким образом, проведенные исследования показали, что в механизмах формирования ССД и ОСД важное место занимает ДЭ, сопряженная с индукцией ЭТ-1. ДЭ характеризуется угнетением активности eNOS, экспрессией NO, инициацией скорости реакции iNOS, увеличением концентрации ONO₂⁻. Выявленная ингибция eNOS, по-видимому, обусловленная доминирующим влиянием высокого содержания в крови ONO₂⁻, NO, активностью iNOS, экспрессией ЭТ-1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекперов Р.Т., Вышлова М.А., Балабанова Р.М. и др. Нарушение реологических свойств крови при системной склеродермии // Тер. арх. -2002. - №5. –С. 43-47.
2. Бехало В.А., Сысолятина Е.В., Нагурская Е.В. Роль ультрафиолетового облучения и оксида азота в регуляции воспаления и апоптоза // Иммунология. - 2007. -№4. –С. 237-241.
3. Голиков П.П., Леманев В.А., Ахметов В.В., и др. характер взаимосвязи оксида азота с ангиотензин превращающим ферментом и малоновым диальдегидом у больных с атерогенным стенозом внутренней самой артерии//Клиник. мед. -2004. -№7. –С.15-20.
4. Гусева Н.Г. Системная склеродермия// М. -1993. –С. 28-40.
5. Гусева Н.Г. Клиническая гетерогенность склеродермической группы болезней//Тер.архив. -1992. №8. –С. 109-112.
6. Кароли А.А., Орлова Е.Е., Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция у больных системной склеродермией //Клин. мед.- 2006.- №7.- С. 28-32.
7. Сумбаев В.В., Ясинская И.М. Влияние ДДТ на активность синтеза оксида азота в печени, легких и головном мозге//Совр. Пробл. токсикол. -2000. - №3. –С.3-7.
8. Choi J.J., Min D.J, Cho M.L. et al. Elevated vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis //J. Rheumatol.- 2003.– Vol.30.– P.1529-1533.
9. Grumbach J.M., Chen W., Mertens S.A. et al. A negative feedback mechanism involving nitric oxide and nuclear factor k-B modulates endothelial nitric oxide synthase transcription // J. Mol.Cell. Cardiol.- 2005.– Vol.39.– P. 595-603.
10. Pandey J.P., LeRoy E.C. A profibrotic polymorphism TGF-β₁ in systematic sclerosis //Ann. Rheum. Dis.- 2002.– Vol.61.– P.671-672.



11. Taylor A.W. Review of the activation of TGF-beta in immunity //J. Leukoc. Biol.- 2009.- Vol.85, №1.- P.29-33.
12. Tekin T.S., Jeter N., Sancak B. et el. Nitric oxide levels in patients with psoriasis treated with methotrexate //Mediators Inflamm.- 2006.- Vol.3.- P.16-43.
13. Yamamoto T. Scleroderma – patophysiology //Eur. J. Dermatol.- 2009.- Vol.19, №1.- P.14-24.