

УДК 616.12-002.-098.

*Т.В. Талаева, В.В. Шишкин\*, Л.Л. Вавилова***РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ И ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА  
В КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ**ДУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д.Стражеско» НАМН Украины, г. Киев,  
\*Одесский национальный медицинский университет

**Резюме.** Статья посвящена проблеме значимости и механизмов участия воспаления и оксидативного стресса в развитии кардиоваскулярной патологии, прежде всего – в повреждении и ремоделировании сердца и сосудистой стенки, развитии артериальной гипертензии. Прослежена взаимосвязь между ренин-ангиотензиновой, симпато-адреналовой и иммунной

системами в развитии оксидативного стресса, как компонента врожденного и приобретенного иммунно-воспалительного ответа.

**Ключевые слова:** воспаление, оксидативный стресс, ремоделирование, гипертензия, ренин-ангиотензиновая система, иммунный статус.

**Введение.** В настоящее время мы приблизились к новому уровню понимания взаимосвязи между развитием кардиоваскулярной патологии, воспалением и оксидативным стрессом, как проявлениями врожденного и адаптивного иммунного ответа. Принципиальная новизна этого понимания заключается в установлении закономерной неразрывной связи артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН), ремоделирования сердца и сосудистой стенки с активацией воспаления и свободнорадикальных процессов. Однако в этой проблеме остается пока много белых пятен и спорных вопросов.

Воспалительный и оксидативный процессы являются компонентом любой патологии, включая кардиоваскулярную, так как они возникают при повреждении тканей и являются факторами, как разрушения, так и защиты и заживления. Спорность заключается в том, могут ли воспаление и оксидативный стресс играть первичную роль и лежать в основе развития кардиоваскулярной патологии или они только сопровождают ее течение и усугубляют исходы. Во многом остается также неясным, что определяет возникновение воспаления и оксидативного стресса, как они реализуются, и какие воздействия могут определить их предупреждение или устранение.

Оксидативный стресс – следствие нарушения баланса между продукцией свободных радикалов и выраженностью антиоксидатной защиты. Он проявляется возрастанием содержания промежуточных и конечных продуктов окисления липидов, липопротеинов и белков как внутри-, так и внеклеточно, в тканях и в крови. Радикалы кислорода выполняют физиологическую функцию в ряде регуляторных систем, участвуют в развитии иммунного ответа на действие различных патогенов. Однако в высокой концентрации они приводят к развитию оксидативного стресса с выраженными патологическими эффектами, которые проявляются, в зависимости от интенсивности стресса, повреждением клеток, развитием их апоптоза или некроза.

Общей чертой практически всех видов кардиоваскулярной патологии: атеросклероза и ИБС, АГ, СН, кардиомиопатии является ремоделирование сердца и сосудистой стенки. В его основе лежат как гипертрофия (увеличение объема) и гиперплазия (увеличение количества) клеточных элементов, так и их гибель, усиленная продукция миофибробластами межклеточного соединительнотканного матрикса или его разрушение при активации матриксных металлопротеиназ. Хотя эти процессы развиваются одновременно, при преобладании пластических реакций происходит гипертрофия и фиброз миокарда, утолщение и склерозирование сосудистой стенки с повышением их жесткости; преобладание деструктивных явлений проявляется кардиомиопатией, аневризмой сердца и сосудов. Характерно, что все эти изменения являются следствием оксидативного стресса, а разнонаправленный их характер определяется выраженностью стресса.

Оксидативный стресс может иметь первичный характер и являться следствием активации систем, продуцирующих свободные радикалы. Он может развиваться также вторично как компонент воспалительной реакции, ее эффекторный механизм. Однако в любом случае оксидативный стресс неразрывно связан с воспалением, так как радикалы кислорода являются не только продуктом активности клеток иммунной системы, но и их активатором с усилением секреции провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии. С другой стороны, цитокины являются стимуляторами иммунных клеток и продукции ими кислородных радикалов.

В значительном числе исследований, проведенных с начала 90-х годов, показано, что воспаление и оксидативный стресс участвуют в развитии почечной и кардиальной патологии, прежде всего – АГ и СН, повреждении эндотелия и атеросклероза, тогда как применение в этих условиях противовоспалительных препаратов, прежде всего – аспирина и антиоксидантов типа темпола – миметика СОД или N-ацилцистеина оказывает защитное действие [9, 41].

В настоящее время положение о значимости воспаления и оксидативного стресса как факторов повреждения и ремоделирования сердца и стенки сосудов представляется бесспорным. Показано, что активные формы кислорода стимулируют митоген-активирующие протеинкиназы (МАРК) с развитием гипертрофии миокарда, утолщения и склерозирования сосудистой стенки в результате гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) и фибробластов, накопления внеклеточного матрикса; перекись водорода выступает в качестве медиатора клеточного апоптоза.

В то же время, радикалы кислорода способствуют разрушению соединительнотканного каркаса сердца и сосудистой стенки посредством активации матриксных металлопротеиназ (ММПs), которые высвобождаются в неактивной форме и приобретают активность под действием радикалов кислорода; они также усиливают экспрессию ядерных факторов транскрипции –  $\kappa\text{B}$ , AP-1 и вызывают развитие воспалительного ответа. Наконец, радикалы кислорода прямо угнетают сократительную функцию миокарда, оказывая влияние на белки, определяющие сопряжение возбуждения с сокращением.

В то же время, радикалы кислорода оказывают дифференцированное влияние на различные клетки, и развитие оксидативного стресса в миокарде при перегрузке сердца давлением обуславливает пролиферацию фибробластов, усиленную продукцию внеклеточного матрикса и развитие кардиофиброза. Однако эти изменения не сопровождаются гипертрофией кардиомиоцитов [19, 30].

Хотя основное внимание уделяется определению роли продукции активных форм кислорода как механизма патологических реакций, в нормальных условиях они участвуют также в регуляции функции сердца и сосудов. Показано, что системное введение антиоксиданта темпола у нормальных животных оказывает симпатингибиторное действие, приводит к развитию выраженной гипотензии и брадикардии [39].

В соответствии с современными представлениями, основной причиной развития оксидативного стресса является активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС), как эндокринной, циркулирующей, так и тканевых. Установлено, что ангиотензин II (А II) – основной эффекторный фактор РАС, активирует внутриклеточный мембраносвязанный фермент NAD(P)H оксидазу с образованием радикалов кислорода, которые играют ключевую роль в гипертрофии и ремоделировании сердца и сосудов. Поэтому генетическая недостаточность NAD(P)H оксидазы у мышей устраняет развитие гипертрофии сердца при длительном применении субпрессорных доз А II [29].

Связь ремоделирования с оксидативным стрессом описана у крыс со спонтанной гипертензией, при гипертензии, вызванной применением ингибиторов эндотелиальной синтазы оксида

азота (eNOS), дезоксикостерон ацетата (DOCA) в сочетании с хлористым натрием или введением А II, а также гипертензии, возникающей на фоне ожирения.

Показано, что даже при наличии гипертензии ремоделирование сердца и сосудов в значительно большей степени детерминируется оксидативным стрессом, чем возрастанием артериального давления (АД). Так, гипертензия у мышей, вызванная инфузией А II в течение 14 дней, ослаблялась как апоцинином – ингибитором NAD(P)H оксидазы, так и гидралазином – антигипертензивным препаратом с мочегонным действием. Однако гипертрофия сердца и увеличение толщины стенки мезентериальных артерий, содержания в ней коллагена и ослабление эндотелийзависимого расслабления устранялись только апоцинином параллельно с угнетением оксидативного стресса, но не гидралазином, который не оказывал антиоксидантного действия. Однако даже в условиях полного угнетения NAD(P)H оксидазы гипертензивный эффект инфузии А II ослаблялся только частично, что свидетельствовало о неполной его зависимости от оксидативного стресса [36].

В настоящее время является общепризнанным, что в основе митогенной и ремоделирующей активности А II, как и повышенной плазменной и тканевой концентрации натрия, лежит способность инициировать развитие оксидативного стресса, независимо от влияния на уровень АД. Так, у крыс с инфузией А II в течение 10 дней развивалась гипертензия, продукция СОР в миокарде увеличилась на 50 %, продукция перекиси водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) – на 60-70 % в сочетании с выраженным поражением сердца и почек. Сопутствующее применение низкосолевого питания не оказывало выраженного антигипертензивного действия, но полностью нормализовало продукцию СОР и перекиси водорода, уменьшило выраженность альбуминурии и гипертрофии сердца. Эти данные позволили сделать заключение, что кардио- и ангиопротекторное действие низкосолевого питания на фоне повышенного уровня А II в крови опосредовано антиоксидантным эффектом в отсутствие существенного влияния на уровень АД.

Ремоделирование сосудистой стенки в результате развития локального воспаления и оксидативного стресса является также основой развития атеросклероза. Гликопротеины межклеточного матрикса, накапливающиеся субэндотелии в результате усиленной секреции активированными фибробластами и ГМК, обладают высоким сродством с липопротеинами плазмы, особенно модифицированными. Поэтому при сочетании локального сосудистого оксидативного стресса с генерализованным происходит начальное окисление липопротеинов низкой плотности в плазме с возникновением их минимально модифицированных форм. Эти липопротеины оказывают повреждающее действие на эндотелий, нарушают его противовоспалительную и барьерную функцию, приобретают возможность миграции в сосудис-

тую стенку и фиксируются белками матрикса. Здесь они накапливаются, подвергаются окончательной оксидативной модификации, приобретают иммуногенность и способствуют прогрессированию локального воспаления, которое является основой для развития атеросклеротической бляшки.

#### *Роль иммунной системы в кардиоваскулярных эффектах РАС*

Установлено, что одним из важнейших патогенетических механизмов развития гипертензии является активация иммунного ответа, интенсивная миграция Т-лимфоцитов в почки, миокард и сосудистую стенку. Это обуславливает развитие в них локального воспаления, повреждения и патологических процессов, приводящих к ремоделированию. В основе этих явлений лежит активация РАС и способность А II вызывать развитие иммунного воспалительного ответа, как врожденного, так и приобретенного [5, 17, 46]. Показано, что у мышей с генетическим иммунодефицитом инфузия А II не сопровождалась развитием гипертензии, и этот ответ восстанавливался после трансфекции Т, но не В-лимфоцитов [35].

Клетки иммунной системы (моноциты, резидентные макрофаги, нейтрофилы, Т-лимфоциты) экспрессируют рецепторы к А II. Их активация приводит к усиленному высвобождению как СОР и других оксидантов, так и провоспалительных цитокинов, что обуславливает неразрывную связь между воспалением и оксидативным стрессом. Показано, что иммуносупрессия у мышей на фоне инфузии А II устраняла не только инфильтрацию тканей иммунокомпетентными клетками, развитие воспаления и оксидативного стресса, но и гипертензию и повреждение органов-мишеней. Аналогичный эффект отмечен у мышей с генетическим иммунодефицитом, недостаточностью клеток Лангерганса, дендритных клеток и натуральных киллеров.

Применение этанерсепта – блокатора фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) у гипертензивных крыс сочеталось с предупреждением поражения органов-мишеней, альбуминурии и почечного воспаления, независимо от изменений уровня АД [16]. Этанерсепт значительно ограничивал выраженность гипертензии при содержании крыс на диете с фруктозой, предупреждал повышение АД при введении А II и снижал АД на аутоиммунной модели хронического воспаления [43, 44]. У трансгенных гипертензивных крыс применение этанерсепта сопровождалось уменьшением выраженности поражения органов-мишеней, существенным ослаблением альбуминурии и почечного воспаления без снижения АД [16]. В аналогичных условиях статины также предупреждали ремоделирование сосудистой стенки в отсутствие антигипертензивного эффекта, но в сочетании с уменьшением выраженности воспаления и оксидативного стресса в сосудистой стенке [22, 40].

Особое значение в развитии воспаления в условиях гипертензии имеют Th17 клетки, относя-

щиеся к классу цитотоксических CD8<sup>+</sup> лимфоцитов. Они высвобождают интерлейкин(ИЛ)-17, который в этих условиях являлся основным специфическим повреждающим фактором в почках, миокарде и в сосудистой стенке [20]. У мышей с отсутствием Th17 лимфоцитов инфузия А II не сопровождалась развитием гипертензии, усилением продукции СОР и нарушением функции эндотелия [10, 14]. В то же время, гиперэкспрессия хелперных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и Т-регуляторных клеток (Treg's), определяющих толерантность к собственным антигенам, играла защитную роль и ослабляла поражение органов-мишеней, особенно сердца, при введении А II, не оказывая влияния на выраженность гипертензивного ответа [33].

Неоднократно показано, что в генезе АГ и кардиоваскулярной патологии ведущее значение имеют как автономная нервная, так и иммунная системы, и традиционно их роль анализировалась отдельно. Однако в последние годы установлено, что симпатическая нервная система способна существенно модулировать иммунный статус, инициировать и активировать как врожденный, так и приобретенный воспалительный иммунный ответ и посредством этого участвовать в развитии и прогрессировании кардиоваскулярной патологии. В значительной мере это обусловлено наличием выраженной симпатической иннервацией лимфатических узлов и селезенки, особенно в зонах, богатых Т-клетками. Показано, что норадреналин стимулирует их активацию и пролиферацию, и активация CD4<sup>+</sup> лимфоцитов норадреналином сопровождалась возрастанием продукции интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) в 3-4 раза.

В настоящее время концепция, связывающая долговременные эффекты автономной нервной системы с ее влиянием на иммунную систему, еще не приобрела достаточного признания, несмотря на то, что возможность иммуномодуляции холинергическими и адренергическими агонистами достоверно установлена [23].

Взаимосвязь между нервной и иммунной системами осуществляется как на центральном, так и периферическом уровнях. В центральной нервной системе цитокины, как циркулирующие, так и высвобождаемые астроцитами и клетками микроглии, активируют специфические центры в гипоталамусе и стволе мозга, приводя к симпатической активации и развитию гипертензии. Локальный воспалительный ответ и нейрональная активация в этих структурах центральной нервной системы отмечены в сочетании с усиленной миграцией клеток иммунной системы типа макрофагов, моноцитов и Т-лимфоцитов.

В ряде исследований показано, что возрастание концентрации циркулирующего А II сопровождалось развитием оксидативного стресса в зонах мозга, расположенных возле желудочков, генерализованным возрастанием симпатической активности, активацией Т-лимфоцитов и их миграцией в миокард, сосудистую стенку и почки [17]. Это сопровождалось развитием оксидатив-

ного стресса, вазоконстрикцией, усилением реабсорбции почками натрия и повышением АД. Предварительное разрушение центральных структур устраняло не только гипертензию, но и активацию Т-лимфоцитов и инфильтрацию лейкоцитов в сосудистую стенку [7]. Эти данные означают, что способность циркулирующего А II индуцировать оксидативный стресс и воспаление на периферии имеет в значительной степени центральную природу и связана с активацией симпатической нервной системы (СНС), а затем и клеток иммунной системы [20].

Аналогичные эффекты отмечены при интрацеребровентрикулярной инфузии А II, которая сопровождалась активацией как СНС, так и иммунного ответа с развитием АГ и увеличением плазменного содержания ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-16, трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [15, 27]. Напротив, активация блуждающего нерва оказывала угнетающее действие на иммунный статус, и через четыре недели после субдиафрагмальной вагусотомии в стенке толстой кишки, для которой характерно значительное накопление лимфоидной ткани, отмечено выраженное возрастание содержания ФНО- $\alpha$  [21]. В другом исследовании ваготомия сопровождалась достоверным возрастанием продукции цитокинов, включая ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, Т-лимфоцитами селезенки мыши [2]. Третьим доказательством противовоспалительного действия СНС является ее способность облегчать течение септического шока. Показано, что стимуляция блуждающего нерва при сепсисе у мышей оказывала защитное действие, уменьшала как гипотензию, так и продукцию макрофагами ФНО- $\alpha$  и, в результате, значительно повышала выживаемость [24].

Еще в 1984 г. сообщалось, что выживаемость пациентов с застойной СН в течение двух лет было менее 10 % при плазменном содержании норадреналина более 800 пг/мл и достигало более 50 % в течение четырех лет, если оно было вдвое меньшим. При этом возрастание вариабельности сердечного ритма высокой частоты, отражающее превалирование парасимпатических влияний, сочеталось с более благоприятным исходом, тогда как возрастание низкочастотного компонента, отражающего повышенную активность СНС, сочеталось с повышением летальности [34].

Показано, что электрическая стимуляция правого блуждающего нерва у крыс с дилатационной кардиомиопатией сочеталась с 90 % выживаемостью через четыре месяца после перевязки коронарной артерии, тогда как в контроле выживаемость составила только 50 % [45]. При ишемии миокарда стимуляция блуждающего нерва снижала активность MMPs и способствовала стабилизации атеросклеротической бляшки, а блокада  $\beta$ -адренорецепторов в этих условиях угнетала апоптоз кардиомиоцитов [8].

Противовоспалительное действие активации парасимпатической нервной системы показано и у собак с СН. Раздражение блуждающего нерва со-

провождалось уменьшением плазменного содержания маркеров воспаления, прежде всего – С-реактивного протеина в сочетании с увеличением фракции выброса, уменьшением размеров сердца [42].

В мемориальной лекции в 2009 г. «В поисках автономного баланса: хорошее, плохое и ужасное» F.M. Abboud рассматривал повышение активности парасимпатической нервной системы при воспалении и иммунных реакциях как защитный механизм, повышение симпатической активности – как отрицательный, повреждающий, а возрастание продукции кислородных радикалов в результате активации PAC – как катастрофический. При превалировании симпатической активности над парасимпатической вектор приобретает «смертельную» направленность, а при превалировании парасимпатической формируется «вектор выживания» в результате угнетения воспалительного ответа [1].

Второй уровень взаимодействия между автономной нервной, ренин-ангиотензиновой и иммунной системами реализуется посредством экспрессии клетками врожденного иммунного ответа адренергических, холинергических и ангиотензиновых рецепторов. Их активация существенно модулирует характер иммунного ответа, изменяет характер высвобождения цитокинов и повышает активность цитотоксических Т-лимфоцитов, определяющих поражение сердца, сосудов и почек [10, 11].

Эти данные означают, что развитие воспаления при АГ и других видах кардиоваскулярной патологии может быть связано в значительной степени с потерей ингибиторного парасимпатического влияния или усилением влияния симпатической и ренин-ангиотензиновой систем, а также с аномальной чувствительностью соответствующих активирующих или угнетающих рецепторов на иммунных клетках.

#### *Роль интрацеребрального оксидативного стресса в кардиоваскулярных эффектах А II*

В последние годы показано, что оксид азота и радикалы кислорода играют важную роль в регуляции АД не только на периферии, но и центрально посредством модуляции активности автономной нервной системы. Показано, что оксид азота угнетает, а кислородные радикалы – повышают симпатическую активность, и нарушение баланса между их продукцией в центральной нервной системе, особенно в стволе мозга, приводит к активации СНС и является одним из важнейших механизмов развития гипертензии нейрогенной природы [15].

Неоднократно показано, что длительное системное применение ингибитора синтеза оксида азота l-NAME у крыс приводит к возрастанию АД. Однако, в отличие от устоявшихся взглядов, этот эффект не является результатом исключительно снижения биодоступности NO в эндотелии, а возникает на фоне значительного повышения активности СНС. Аналогичный эффект отмечен также при введении А II непосредственно в ядро солитарного тракта [3].

В клинических исследованиях также показано, возрастание АД в результате блокады синтазы оксида азота имеет в значительной мере центральный характер и определяется повышением симпатической активности [38].

В исследовании на трансгенных крысах с гиперэкспрессией гена eNOS и хронически усиленной продукцией NO в ядре солитарного тракта отмечено выраженное снижение активности СНС с развитием гипотензии и брадикардии [37]. Помимо этого, у животных с экспериментальными моделями гипертензии усиленный локальный синтез или повышенная доставка в ствол мозга как NO, так и его предшественника L-аргинина сопровождалась снижением АД и уменьшением выраженности ремоделирования сердца и сосудов.

В то же время, центральная гиперэкспрессия iNOS сопровождалась развитием оксидативного стресса с последующей активацией СНС и развитием гипертензии. Связано это с тем, что резкая активация iNOS сопряжена как с продукцией, так и СОР с последующим образованием пероксинитрита – мощного оксиданта [28].

Данные целого ряда исследований подтвердили, что развитие оксидативного стресса в стволе мозга в результате усиленной продукции СОР и гидроксильного радикала приводит к активации нейрогенных механизмов гипертензии и может быть одним из основных факторов ее развития [27]. Установлено, что гипертензия, развивающаяся при длительном введении в кровь низких доз А II, как и при усиленной секреции А II в центральной нервной системе, связана в значительной мере с повышенной продукцией СОР в ядрах ствола мозга [22]. Этому способствует также истощение локальной антиоксидантной защиты, и на фоне селективного угнетения СОД в нейронах ствола мозга системное введение А II сочеталось с резким возрастанием частоты сердечных сокращений и АД, значительно более выраженным усилением лейкоцитарной и лимфоцитарной инфильтрации сосудистой стенки и продукции в ней СОР.

На основании этих данных была сформулирована гипотеза, в соответствии с которой повышенная активность церебральной РАС и увеличенная локальная продукция СОР рассматриваются как ведущий фактор развития нейрогенной гипертензии [46].

Установлено, что основным источником активных форм кислорода как в периферических тканях, так и в ткани мозга является NAD(P)H оксидаза [18, 31, 32], а А II является ее основным активатором. В культуре нейронов гипоталамуса и ствола мозга лозартан – блокатора рецепторов А II 1-го типа (AT<sub>1</sub> рецепторов), апоцинин – ингибитор NAD(P)H оксидазы и темпол – миметик СОД значительно ослабляли продукцию СОР при действии А II и уменьшали частоту нейрональной импульсации. У мышей с блокадой NAD(P)H оксидазы А II утрачивал способность активировать продукцию СОР в ядре солитарного тракта и вызывать развитие гипертензии [24].

Другим источником СОР в ткани мозга являются митохондрии, и у генетически гипертензивных крыс в митохондриях нейронов ядра солитарного тракта установлены нарушения транспорта электронов с развитием оксидативного стресса, возрастанием симпатической активности, тогда как топическое применение коэнзима Q10, обладающего выраженным антиоксидантным потенциалом, устраняло эти эффекты и сопровождалось снижением АД [26].

Предположение о связи гипертензии, инициированной А II, с его центральным действием подтверждается тем, что разрушение области мозга в окружении третьего желудочка устраняет развитие многих экспериментальных форм АГ [6]. Помимо этого, топическая трансфекция гена СОД, как и интрацеребральное введение апоцинина значительно уменьшали выраженность АГ, вызванной как интрацеребральной, так и системной инфузией А II [13].

Углубленные фундаментальные исследования позволили подтвердить, что развитие АГ даже при системном введении А II имеет в значительной мере центральный характер и определяется активацией нейронов в ряде специализированных областей мозга. Они включают структуры, окружающие 3-й и 4-й желудочки мозга, а также гипоталамический субфорникальный орган. Эти зоны мозга не защищены гематоэнцефалическим барьером, и их разрушение ослабляло гипертензию, вызываемую как циркулирующим, так и локально продуцируемым А II [12].

В исследовании, проведенном на мышах, длительная инфузия А II в субпрессорной дозе вызывала постепенное развитие гипертензивной реакции, и АД возрастало от 105 до 145 мм рт.ст. на 5-й – 6-й дни инфузии. Селективная гиперэкспрессия СОД в ткани мозга с помощью аденовируса, как и локальное применение лозартана, предупреждали развитие гипертензивной реакции. В то же время, гипертрофия сердца, отмеченная при длительной инфузии А II, не устранялась гиперэкспрессией СОД в ткани мозга. Эти данные означали, что гипертрофия, в отличие от гипертензии, является следствием прямого влияния А II на миокард, а не отражает его центральное действие или влияние повышенного АД.

Зависимость между активностью СНС, оксидативным стрессом в регулирующих ее структурах мозга и AT<sub>1</sub> рецепторами подтверждается результатами применения как блокаторов ангиотензина, так и антиоксидантов. Применение олмесартана – блокатора AT<sub>1</sub> рецепторов, сопровождалось ослаблением оксидативного стресса в структурах мозга, угнетением симпатической активности и выраженным антигипертензивным эффектом [25]. Аналогичный эффект отмечен при интрацеребральной блокаде рецепторов ФНО-α, а также при применении аторвастатина, который оказывал депрессорное действие, уменьшал выраженность оксидативного стресса в ядре солитарного тракта и симпатической гиперактив-

ности у крыс со спонтанной гипертензией посредством возрастания биодоступности оксида азота [4].

#### Перспективы дальнейших исследований.

Исследование патогенетических механизмов участия воспаления и оксидативного стресса в ремоделировании сердца и сосудистой стенки, развитии кардиоваскулярной патологии позволит оптимизировать лечебную тактику.

#### Литература

- Abboud F.M. Cannon Memorial Award Lecture, 2009. Physiology in perspective: the wisdom of the body – in search of autonomic balance: the good, the bad, and the ugly / F.M. Abboud // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2010. – Vol. 298. – P. R1449-R146.
- A mouse model of angiotensin II slow-pressor response: role of oxidative stress / N. Kawada, E. Imai, A. Karber [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 2860-2868.
- Angiotensin in the nucleus tractus solitarius contributes to neurogenic hypertension caused by chronic nitric oxide synthase inhibition / K. Eshima, Y. Hirooka, H. Shigematsu [et al.] // *Hypertens.* – 2000. – Vol. 36. – P. 259-263.
- Atorvastatin causes depressor and sympatho-inhibitory effect with upregulation of nitric oxide synthases in stroke-prone hypertensive rats / T. Kishi, Y. Hirooka, Y. Mukai [et al.] // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 379-386.
- Bondeva T. Differential regulation of Toll-like receptor 4 gene expression in renal cells by angiotensin II: dependency on AP1 and PU1 transcriptional sites / T. Bondeva, T. Roger, G. Wolf // *Am. J. Nephrol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 308-314.
- Brody M.J. Central nervous system and mechanisms of hypertension / M.J. Brody // *Clin. Physiol. Biochem.* – 1988. – Vol. 6. – P. 230-239.
- Central and peripheral mechanisms of T-lymphocyte activation and vascular inflammation produced by angiotensin II-induced hypertension / P.J. Marvar, S.R. Thabet, T.J. Guzik [et al.] // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107. – P. 263-270.
- Efferent vagal nerve stimulation induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit / L.M. Uemura, T. Tsutsumi, T. Yamazaki [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 293. – P. H2254-H2261.
- Endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation in atherosclerosis: beneficial effects of statins / V. Lahera, M. Goicoechea, S.G. de Vinuesa [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 14. – P. 243-248.
- Harrison D.G. Role of the adaptive immune system in hypertension / D.G. Harrison, A. Vinh, H. Lob // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 203-207.
- Harwani S.C. Autonomic dysregulation of innate immunity in genetic hypertension [abstract] / S.C. Harwani, M.W. Chapleau, K. Legge // *Hypertens.* – 2011. – Vol. 58. – P. e50.
- Hendel M.D. Contribution of the subfornical organ to angiotensin II-induced hypertension / M.D. Hendel, J.P. Collister // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – H680-H685.
- Hypertension caused by angiotensin II infusion involves increased superoxide production in the central nervous system / M.C. Zimmerman, E. Lazartigues, R.V. Sharma [et al.] // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 95. – P. 210-216.
- IL-17 enhances chemokine gene expression through mRNA stabilization / J. Hartupee, C. Liu, M. Novotny [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179. – P. 4135-4141.
- Imbalance of central nitric oxide and reactive oxygen species in the regulation of sympathetic activity and neural mechanisms of hypertension / Y. Hirooka, T. Kishi, K. Sakai [et al.] // *AJP – Regu. Physiol.* – 2011. – Vol. 300. – P. R818-R826.
- Immunosuppressive treatment protects against angiotensin II induced renal damage / D.N. Muller, E. Shagdarsuren, J.K. Park [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2002. – Vol. 161. – P. 1679-1693.
- Inflammation, immunity, and hypertension / D.G. Harrison, T.J. Guzik, H.E. Lob [et al.] // *Hypertens.* – 2011. – Vol. 57. – P. 132-140.
- Inhibition of Rac-1 derived reactive oxygen species in nucleus tractus solitarius decreases blood pressure and heart rate in stroke-prone spontaneously hypertensive rats / M. Nozoe, Y. Hirooka, Y. Koga [et al.] // *Hypertens.* – 2007. – Vol. 50. – P. 62-68.
- Involvement of the nicotinamide adenosine dinucleotide phosphate oxidase isoform Nox2 in cardiac contractile dysfunction occurring in response to pressure overload / D.J. Grieve, J.A. Byrne, A. Siva [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 817-826.
- Lazartigues E. Inflammation and Neurogenic Hypertension. A New Role for the Circumventricular Organs? / E. Lazartigues // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107. – P. 166-167.
- Loss of vagal anti-inflammatory effect: in vivo visualization and adoptive transfer / C. O'Mahony, H. van der Kleij, J. Bienenstock [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2009. – Vol. 297. – P. R1118-R1126.
- Meta-analysis of the association between the insertion/deletion polymorphism in ACE gene and coronary heart disease among the Chinese population / L. Zhou, B. Xi, Y. Wei [et al.] // *JRAAS.* – 2012. – Vol. 13. – P. 296-304.
- Nance D.M. Autonomic innervation and regulation of the immune system / D.M. Nance, V.M. Sanders // *Brain Behav. Immun.* – 2007. – Vol. 21. – P. 736-745.
- Nox2, Ca<sup>2+</sup>, and protein kinase C play a role in angiotensin II-induced free radical production in

- nucleus tractus solitarius / G. Wang, J. Anrather, M.J. Glass [et al.] // *Hypertens.* – 2006. – Vol. 48. – P. 482-489.
25. Olmesartan reduces oxidative stress in the brain of stroke-prone spontaneously hypertensive rats assessed by an in vivo ESR method / S. Araki, Y. Hirooka, T. Kishi [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2009. – Vol. 32. – P. 1091-1096.
26. Oxidative impairment of mitochondrial electron transport chain complexes in rostral ventrolateral medulla contributes to neurogenic hypertension / S.H. Chan, K.L. Wu, A.Y. Chang [et al.] // *Hypertens.* – 2009. – Vol. 53. – P. 217-227.
27. Oxidative stress and central cardiovascular regulation: pathogenesis of hypertension and therapeutic aspects / Y. Hirooka, Y. Sagara, T. Kishi, K. Sunagawa // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 74. – P. 827-835.
28. Overexpression of inducible nitric oxide synthase in rostral ventrolateral medulla causes hypertension and sympathoexcitation via an increase in oxidative stress / Y. Kimura, Y. Hirooka, Y. Sagara [et al.] // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 96. – P. 252-260.
29. Pivotal role of a gp91(phox)-containing NADPH oxidase in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in mice / J.K. Bendall, A.C. Cave, C. Heymes [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 293-296.
30. Pressure overload-induced myocardial hypertrophy in mice does not require gp91phox / M. Maytin, D.A. Siwik, M. Ito [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1168-1171.
31. Regional expression of NO synthase, NAD(P)H oxidase and superoxide dismutase in the rat brain / V.M. Campese, R.K. Sindhu, S. Ye [et al.] // *Brain Res.* – 2007. – Vol. 1134. – P. 27-32.
32. Regional expression of NAD(P)H oxidase and superoxide dismutase in the brain of rats with neurogenic hypertension / Y. Bai, B. Jabbari, S. Ye [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 483-492.
33. Regulatory T cells ameliorate angiotensin II-induced cardiac damage / H. Kvakan, M. Kleinewietfeld, F. Qadri [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 2904-2912.
34. Robinson T.G. Cardiac baroreceptor sensitivity predicts longterm outcome after acute ischemic stroke / T.G. Robinson, S.L. Dawson, P.J. Eames // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34. – P. 705-712.
35. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction / T.J. Guzik, N.E. Hoch, K.A. Brown [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 204. – P. 2449-2460.
36. Role of NAD(P)H oxidase on vascular alterations in angiotensin II-infused mice / A. Viridis, M.F. Neves, F. Amiri [et al.] // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22. – P. 535-542.
37. Sakai K. Overexpression of eNOS in NTS causes hypotension and bradycardia in vivo / K. Sakai, Y. Hirooka, I. Matsuo // *Hypertens.* – 2000. – Vol. 36. – P. 1023-1028.
38. Sander M. A large blood pressure-raising effect of nitric oxide synthase inhibition in humans / M. Sander, B. Chavoshan, R.G. Victor // *Hypertens.* – 1999. – Vol. 33. – P. 937-942.
39. Shokoji T. Renal sympathetic nerve responses to tempol in spontaneously hypertensive rats / T. Shokoji, A. Nishiyama, Y. Fujisawa // *Hypertens.* – 2003. – Vol. 41. – P. 266-273.
40. Simvastatin prevents angiotensin II-induced cardiac alteration and oxidative stress / S. Delbosco, J.P. Cristol, B. Descomps [et al.] // *Hypertens.* – 2002. – Vol. 40. – P. 142-147.
41. Takimoto E. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling / E. Takimoto, D.A. Kass // *Hypertens.* – 2007. – Vol. 49. – P. 241-248.
42. The antioxidant tempol reverses and partially prevents adrenocorticotrophic hormone-induced hypertension in the rat / Y. Zhang, R. Jang, T.A. Mori [et al.] // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1513-1518.
43. Tran L.T. Chronic etanercept treatment prevents the development of hypertension in fructose-fed rats / L.T. Tran, K.M. MacLeod, J.H. McNeill // *Mol. Cell. Biochem.* – 2009. – Vol. 330. – P. 219-228.
44. Tumor necrosis factor-alpha antagonist etanercept decreases blood pressure and protects the kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus / M. Venegas-Pont, M.B. Manigrasso, S.C. Grifoni [et al.] // *Hypertens.* – 2010. – Vol. 56. – P. 643-649.
45. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats / M. Li, C. Zheng, T. Sato [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 120-124.
46. Vascular endothelial cell-specific NF-kappaB suppression attenuates hypertension-induced renal damage / N. Henke, R. Schmidt-Ullrich, R. Dechend [et al.] // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 101. – P. 268-276.

## РОЛЬ ЗАПАЛЕННЯ ТА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В КАРДІОВАСКУЛЯРНІЙ ПАТОЛОГІЇ

*Т.В. Талаєва, В.В. Шишкін, Л.Л. Вавілова*

**Резюме.** Стаття присвячена проблемі значимості та механізмів участі запалення та оксидативного стресу в розвитку кардіоваскулярної патології, перш за все – у пошкодженні та ремоделюванні серця та судинної стінки, розвитку артеріальної гіпертензії. Детально простежений зв'язок між ренін-ангіотензиною, симпато-

адреналовою та імунної системами в розвитку оксидативного стресу як компонента природженої набутої імунної відповіді.

**Ключові слова:** запалення, оксидативний стрес, ремоделювання серця та судин, гіпертензія, ренін-ангіотензинова система, імунний статус.

## THE ROLE OF INFLAMMATION AND OXIDATIVE STRESS IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

*T.V. Talayeva, V.V. Shishkin, L.L. Vavilova*

**Abstract.** The paper is devoted to an analysis of the problem of the significance and mechanisms of inflammation and oxidative stress participation in the development of cardiovascular pathology, first of all – in heart and vascular wall damaging and remodeling and in the development of arterial hypertension. An interrelation is traced between the renin-angiotensin, sympathoadrenal and immune systems in the development of oxidative stress as a component of innate and adaptive immune responses.

**Key words:** inflammation, oxidative stress, cardiac and vascular remodelling, hypertension, renin-angiotensin system, immune status.

National Scientific Center “N.D.Straszhesko Institute of Cardiology” of Ukrainian  
National Academy of Medical Sciences (Kyiv),  
National Medical University (Odessa)

Рецензент – проф. В.К. Ташук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 156-163

Надійшла до редакції 10.12.2012 року

© Т.В. Талаєва, В.В. Шишкин, Л.Л. Вавилова, 2013

УДК 616.33-002-008-091.8

*О.І. Федів, І.О. Сіцінська*

## ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, ПОЄДНАНУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** В оглядовій статті узагальнено основні відомості про роль ендотеліальної дисфункції при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки в процесі виникнення і становлення метаболічного синдрому. Наведено дані про вплив ендотеліальних чинників на розвиток ремоделювання судинної стінки при

виразці шлунка і дванадцятипалої кишки та метаболічному синдромі.

**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція, пероксидне окиснення ліпідів, оксид азоту, метаболічний синдром, виразкова хвороба шлунка, дванадцятипала кишка, гіпертонічна хвороба, гіперглікемія.

Виразкова хвороба шлунка (ВХШ) та дванадцятипалої кишки (ДПК) – одне із найбільш розповсюджених захворювань органів травлення. Основним чинником розвитку ВХ є інфекція *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) та гіперпродукція хлористоводневої кислоти [1]. Більше ніж 95 % хворих на дуоденальну виразку (ДВ) і близько 80 % хворих на виразку шлунка (ВШ) є інфікованими *H.pylori* [2]. Наявність хронічного гелікобактерного антрального гастриту збільшує ризик виникнення виразки в 10 разів [3]. У хворих, що страждають на ВХ ДПК, асоційовану з *H. pylori*, інтенсивність обсіювання слизової оболонки не залежить від віку, а змінюється залежно від наростання атрофії слизової оболонки і зменшення кислотної продукції.

Захворювання органів травлення, асоційовані з *H.pylori*, у 70,8 % випадків спричинені *CagA* – позитивними, у 83,3 % випадків – *vasA* – позитив-

ними, у 16,7 % випадків *iceA* – позитивними, у 12,5 % випадків – *babA* – позитивними штамми *H.pylori*. Причому ерозивно – виразкові захворювання шлунка та ДПК у 75,0-100,0 % випадків асоційовані з *CagA* – позитивними серотипами *H.pylori*. При інфікуванні *CagA* – і *iceA* – позитивними *H.pylori* психосоматичний статус страждає більшою мірою, ніж у решти хворих [4].

Клінічно значимими на сьогоднішній день визнані цитотоксичні штами *CagA* і *vasA*, які також мають широкий діапазон екстрадигестивних проявів.

В осіб, інфікованих *CagA*, асоційованих штамми *H.pylori*, спостерігається вища активність антрального гастриту і більший ступінь вираженості кишкової метаплазії. Вони спричиняють виражену лімфоцитарну реакцію зі збільшенням кількості лімфоїдних фолікулів [5].

© О.І. Федів, І.О. Сіцінська, 2013