ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

© Герасименко Н. Д.

УДК 616. 36-004. 2+616. 12-008. 331. 1

Герасименко Н. Д.

РОЛЬ СИСТЕМНОГО ВЯЛОТЕКУЩЕГО ВОСПАЛЕНИЯ И РЕЦЕПТОРОВ, АКТИВИРУЕМЫХ ПРОЛИФЕРАТОРАМИ ПЕРОКСИСОМ, В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Высшее государственное учебное заведение Украины

«Украинская медицинская стоматологическая академия»

(г. Полтава)

Работа является фрагментом научно-исследовательской темы «Разработка стратегии использования эпигенетических механизмов для профилактики и лечения болезней, связанных с системным воспалением», №государственной регистрации 0114U000784.

Постоянное действие повреждающих факторов (различных форм стресса, включая психосоциальный, гипокинезия, избыток насыщенных липидов вызывает состояние системного хронического вялотекущего воспаления (СВВ, low grade inflammation) [3]. СВВ характеризуется небольшим повышением уровня цитокинов воспаления (в 2-4 раза), в отличие от острого воспаления, при котором уровень цитокинов повышен в десятки или сотни раз. В последнее десятилетие установлено, что СВВ играет важную роль в патогенезе многих хронических заболеваний. В развитии СВВ основная роль принадлежит провоспалительным ядерным транскрипционным факторам (ЯТФ): NFkB, AT-1 и основным антивоспалительным ЯТФ – рецепторам, активируемым пролифераторами пероксисом (РАПП). В данном обзоре мы рассмотрим результаты исследований последних лет в отношении роли СВВ и РАПП в развитии артериальной гипертонии (АГ) [1].

СВВ предшествует возникновению и определяет тяжесть АГ. Проспективные и когортные исследования указывают на постоянное повышение уровня молекул воспаления в крови при АГ. Это касается С-реактивного протеина (СРБ), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-а), Интерлейкинов-1 и 6 (ИЛ-1 и 6) химокинов, таких как моноцитарный химоаттрактивный протеин (MCP -1), молекул адгезии: Р-селектина, ICAM-1, CD40L и других [8, 14]. Эти данные получены у лиц с явной АГ и с прегипертензией, то есть у здоровых людей с артериальным давлением 120-139/80-89 мм рт., а также при длительном наблюдении у лиц с нормальным и даже оптимальным АД, у которых АГ развилась через 7-11 лет после начала наблюдений, тогда как в аналогичных группах мужчин и женщин, не имевших в начале наблюдений признаков СВВ, сохранялось нормальное АД. У 1796 здоровых мужчин наблюдали развитие АГ только в случае высокого плазменного уровня фибриногена, α-1-антитрипсина, гаптоглобина, церулоплазмина и серомукоида. Причем, АГ была тяжелее у тех, у кого были повышены более трех молекул воспаления, что указывает на значение уровня воспаления как фактора развития АГ [5, 15]. В когорте 20525 женщин установили, что высокий уровень СРБ, определяемый высокочувствительным методом (вчСРБ), предопределяет развитие АГ в течение 7-8 лет. Показано, что у мужчин среднего возраста, у которых вчСРБ был > 3,0 мг/л в течение 11 лет развивалась АГ, по сравнению с теми, у которых этот уровень был < 1,0 мг/л [9].

Воспаление является предвестником эклампсии у беременных женщин. Гипертония беременных является иммунной болезнью, связанной с иммунным конфликтом между матерью и плодом. Гены иммунной толерантности и воспаления связаны с гипертонией, протеинурией и отеками у беременных. Многие исследования показывают, что высокий уровень молекул воспаления наблюдается при всех компонентах метаболического синдрома: ожирении, дислипидемии, АГ и инсулинорезистентности (ИР) [13]. Эти исследования свидетельствуют о тесной связи между гипертонией и воспалением. Более того, проспективные исследования указывают на то, что воспаление является первичным фактором, обуславливающим развитие гипертонии. В настоящее время изменена однозначная трактовка многих экспериментальных и клинических данных, в которых появление молекул воспаления считалось лишь следствием механического воздействия гипертонии и ангиотензина II на сосудистую стенку. С учетом проспективных данных более приемлемой следует считать точку зрения о бидирекционном взаимоотношении СВВ и гипертонии, то есть, признать СВВ

первичным фактором в возникновении АГ и, в то же время, считать, что возникшая гипертония может поддерживать СВВ, образуя порочный круг [13].

Множество причин вызывает СВВ: хронические инфекции, стрессы, избыток насыщенных жирных кислот в питании, недостаточная физическая активность и другие [6]. Воспаление инициируется через toll-подобные рецепторы и активацию ядерного транскрипционного фактора каппа В (NFkB). Противовспалительную функцию выполняют ядерные транскрипционные факторы – рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPARs). Нарушение баланса между этими факторами или другие причины гиперактивации NFkB вызывает СВВ [1]. Существует три изомера PPAR: PPARα, PPARβ/δ, PPARγ.

Накапливаются все новые данные о связи PPAR γ и α с регуляцией функции сосудов и АГ [5]. В клинических исследованиях агонистов PPARγ – тиазолидинодионов (ТЗД) выявлен их гипотензивный и ангиопротекторный эффект. В изучении редких генетических мутаций в лигандсвязывающем домене PPARγ с потерей функции и генетических экспериментах на мышах с полным или частичным удалением гена PPARγ также получены убедительные доказательства [11].

ТЗД умеренно снижают АД у лиц с ИР. Этот эффект нельзя объяснить снижением ИР, так как другие инсулинсенситайзеры и средства. увеличивающие секрецию инсулина, не обладают гипотензивным эффектом. В клинических исследованиях эффекта пиоглитазона (ПГ) PROactiveTrial, Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events [2, 12] и клиническом исследовании DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) установлено, что снижение АД на 3 мм ассоциировано с существенным снижением смертности от сердечно–сосудистых заболеваний (ССЗ), что, по мнению авторов, связано с влиянием PPARγ на структуру и рост сосудистой стенки. Эти данные подтверждены многочисленными исследованиями. В экспериментах также отмечен гипотензивный эффект ТЗД [4].

Описаны несколько различных доминантных негативных мутаций гена PPARγ (ДНМ), при которых рецепторы теряют способность связываться с лигандами. Структурной основой дефекта транскрипционной активности является дестабилизация 12 спирали лигандсвязывающего домена, что затрудняет отщепление корепрессора и присоединение коактиватора [7]. Фенотипически этот синдром описывается как парциальная липодистрофия: резкое уменьшение жира в области предплечий, бедер и ягодиц с одновременным увеличением подкожного жира в области шеи, верхней части туловища и внутриабдоминального жира. Изучение особенностей метаболизма у лиц с ДНМ гена PPARγ демонстрирует наличие тяжелого метаболического синдрома (МС): инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, АГ и дислипидемии атерогенного типа, уже в молодом возрасте, приводящем к тяжелым осложнениям, связанными с этим синдромом [2].

В европейской популяции частота полиморфизма PPARγ2 достигает 20%. Считается, что этот вариант гена PPARγ2 более слабо реагирует на естественные и синтетические лиганды. В многочисленных исследованиях и метаанализах показано, что лица с Ала аллелем менее склонны к развитию сахарного диабета 2 типа (СД2), но имеют более высокое АД. Следовательно, полное прекращения реакции PPARγ на лигандстимуляцию или ослабление этой реакции способствует развитию АГ [16].

Полное удаление гена PPARγ приводит к внутриутробной гибели плода, что преодолевается сохранением их в трофобластах. PPARγ-нуль мыши демонстрируют липодистрофию и, парадоксально, нормальную чувствительность к инсулину и гипотензию [17]. Этот парадокс был отмечен давно и, по мнению ряда авторов, объясняется наличием оптимального диапазона реакции PPARγ на стимуляцию с одинаковым эффектом, как полного прекращения функции, так и чрезмерной стимуляции. Эта гипотеза требует дальнейших исследований для своего подтверждения.

Исследования гетерозиготных мышей по P465L ДНМ, аналогичной таковой у людей, выявило липодистрофию и АГ. Эта мутация вызывает эндотелиальную дисфункцию (ЭД), ремоделирование и гипертрофию сосудов мозга. Показано, что АГ, ЭД, ремоделирование и гипертрофия сосудов не развиваются у мышей, у которых искусственно сохраняется экспрессия скавенджера супероксидных радикалов, находящаяся под контролем PPARγ и резко сниженная при P465L ДНМ [4]. Это впервые доказывает прямую связь АГ, ЭД, процессов ремоделирования и гипертрофии сосудов с процессами воспаления и оксидативного стресса и свидетельствует о протективной роли PPARγ в сосудах, осуществляемой путем контроля над экспрессией скавенджера супероксидных радикалов.

Удаление гена эндотелиальной PPARγ также показало, что протективная роль последних связана с предупреждением оксидативного стресса и воспаления. ДНМ эндотелиальных PPARγ приводит к развитию АГ только после продолжительной диеты, богатой фруктозой (25 недель) [16]. Удаление гладкомышечной PPARγ ведет к гипотензии. ДНМ этого гена ведут к АГ, связанной с тяжелой ЭД [10].

Заключение. ХВВ в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов играет важную роль в развитии и прогрессировании АГ. ХВВ индуцируется различными внешними и внутренними стрессорными факторами и контролируется ядерными транскрипционными факторами: провоспалительными (NFkB) и антивоспалительнами (PPARs). Нарушение баланса между активностью этих факторов генетического или приобретенного характера является одним из факторов, определяющих возможность возникновения и характер течения АГ.

Литература

1. Кайдашев И. П. NF-kB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза / И. П. Кайдашев // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – Т. 3 (35). – С. 35-40.
2. Agostini M. Tyrosine Agonists Reverse the Molecular Defects Associated with Dominant-Negative Mutations in Human Peroxisome Proliferator-Activated Receptor / M. Agostini, Mark Gurnell, B. Savage David [et al.] // Endocrinology. – 2004 – Vol. 145, №4. – P. 1527-1538.
3. Bastard J-P. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance / J-P. Bastard, M. Maachi, C. Lagathu [et al.] // European cytokine network. – 2006. – Vol. 17. – P. 4-11.
4. Beyer A. M. Interference with PPARgamma signaling causes cerebral vascular dysfunction, hypertrophy, and remodeling / A. M. Beyer [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 867–887.
5. Boos Christopher J. Is Hypertension an Inflammatory Process? / J. Boos Christopher, Y. H. Gregory // Current Pharmaceutical Design. – 2006. – Vol. 12. – P. 1623-1635.
6. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation / H. Bruunsgaard // Journal of leukocyte biology. – 2005. – Vol. 78. – P. 819-835.
7. Dierk H. Endemann Schiffrin Endothelial Dysfunction / Endemann Dierk H., L. Ernesto // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15. – P. 1983-1992.
8. Festa A. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome : the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) / A. Festa, Jr. R. D'Agostino, G. Howard [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102. -P. 42–47.
9. Grundy S. M. Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome / S. M. Grundy // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 3000–3002.
10. Halabi C. M. Interference with PPARγ function in smooth muscle causes vascular dysfunction and hypertension / C. M. Halabi, A. M. Beyer, W. J. de Lange [et al.] // Cell Metab. – 2008. – Vol. 7. – P. 215–226.
11. Ketsawatsomkron P. Does Peroxisome Proliferator activated Receptor-γ Protect from Hypertension. Directly through Effects in the Vasculature? / P. Ketsawatsomkron [et al.] // JBC Papers in Press. – 2010. – doi 10. 1074/jbc. R109. 025031.
12. Lewington S. For the Prospective Studies Collaboration : Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1903–1913.
13. Pauletto P. Inflammation and hypertension: the search for a link / P. Pauletto, M. Rattazzi // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21. – P. 850–853.
14. Reaven G. M. Relationships Among Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease : Similarities and Differences / G. M. Reaven / The Journal of Clinical Hypertension. – 2011. – Vol. 13. – P. 238–243.
15. Sesso H. D. C-reactive protein and the risk of developing hypertension / H. D. Sesso, J. E. Buring, N. Rifai [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 2945–2951.
16. Stefanski A. Association between the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene and increased 24-h diastolic blood pressure in obeshe patients with type II diabetes / A. Stefanski [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2006. – Vol. 20. – P. 684–692.
17. Tsai Y. S. / Y. S. Tsai, H. J. Kim, N. Takahashi [et al.] // J. Clin. Invest. -2009. – Vol. 114. – P. 240–249.

УДК 616. 36-004. 2+616. 12-008. 331. 1

РОЛЬ СИСТЕМНОГО УПОВІЛЬНЕНОГО ЗАПАЛЕННЯ І РЕЦЕПТОРІВ, ЩО АКТИВУЮТЬСЯ ПРОЛИФЕРАТОРАМИ ПЕРОКСИСОМ, В ПАТОГЕНЕЗІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТОНІЇ

Герасименко Н. Д.

Резюме. Постійна дія пошкоджуючих факторів (різних форм стресу, включаючи психосоціальний, гіпокінезія, надмір насичених ліпідів у їжі) викликає стан системного хронічного уповільненого запалення (СЗ), характеризується невеликим підвищенням рівня цитокінів запалення, на відміну від гострого запалення, при якому рівень цитокінів підвищений в десятки або сотні разів. В останнє десятиліття встановлено, що СЗ відіграє важливу роль у патогенезі багатьох хронічних захворювань. У розвитку СЗ основна роль належить прозапальним ядерним факторам транскрипції (ЯТФ): NFkB, АТ-1 і іншим, і основним антизапальнимм ЯТФ – рецепторам, що активовуються проліфераторами пероксисом. В даному огляді ми розглянемо результати досліджень останніх років щодо ролі СЗ та РАПП в розвитку артеріальної гіпертонії.

Ключові слова: артеріалная гіпертонія, запалення, рецептори, які активуються проліфераторами пероксисом.

УДК 616. 36-004. 2+616. 12-008. 331. 1

РОЛЬ СИСТЕМНОГО ВЯЛОТЕКУЩЕГО ВОСПАЛЕНИЯ И РЕЦЕПТОРОВ, АКТИВИРУЕМЫХ ПРОЛИФЕРАТОРАМИ ПЕРОКСИСОМ, В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Герасименко Н. Д.

Резюме. Постоянное действие повреждающих факторов (различные формы стресса, включая психосоциальный, гипокинезия, избыток насыщенных липидов) вызывает состояние системного хронического вялотекущего воспаления (СВВ), характеризуется небольшим повышением уровня цитокинов воспаления, в отличие от острого воспаления, при котором уровень цитокинов повышен в десятки или сотни раз. В последнее десятилетие установлено, что СВВ играет важную роль в патогенезе многих хронических заболеваний.

В развитии СВВ основная роль принадлежит провоспалительным ядерным транскрипционным факторам (ЯТФ): NFkB, AT-1 и другим, и основным антивоспалительным ЯТФ – рецепторам, активируемых пролифераторами пероксисом (РАПП). В данном обзоре мы рассмотрим результаты исследований последних лет в отношении роли СВВ и РАПП в развитии артериальной гипертонии (АГ).

Ключевые слова: артериалная гипертония, воспаление, рецептори, активируемые проиферaторами пероксидом

UDC 616. 36-004. 2+616. 12-008. 331. 1

The Role of Systemic Inflammation and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors, in the Pathogenesis of Hypertension

Gerasymenko N. D.

Abstract. Constant action of damaging factors (various forms of stress, including psychosocial, hypokinesia, excess saturated lipids induces a state of chronic systemic low grade inflammation (LGI), characterized by a slight increase in the level of inflammatory cytokines (2-4 times), as opposed to acute inflammation whereby elevated levels of cytokines in the tens or hundreds of times. In the last decade revealed that LGI plays an important role in the pathogenesis of many chronic diseases. In the development of LGI main role is played by proinflammatory nuclear transcription factors (NTF): NFkB, AT-1 and others, and the main anti-inflammatory NTF – peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR). In this review we will consider the results of recent research concerning the role of LGI and PPAR in the development of arterial hypertension (AH). Prospective and cohort studies indicate a constant increase in the level of molecules of inflammation in the blood angiography. This applies to C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor-alpha (TNF-a), Interleukins-1 and 6 (IL-1 and 6) of chemokines, such as macrophage chemoattractant protein (MCP -1), adhesion molecules: P-selectin, ICAM-1, CD40L, and others. These data were obtained in individuals with explicit AH and prehypertensive state, that is, healthy people with a blood pressure of 120-139/80-89 mm Hg, prolonged observation in individuals with normal and even optimal blood pressure (BP), whose AH has developed 7-11 years after the start of the observations, whereas in the groups of men and women who have not had early observations of signs of systemic LGI, remained normal AD. Taking into account prospective data more acceptable should be considered the point of view of bidirectionnal the relationship between LGI and hypertension, that is, to recognize LGI as a primary factor in the emergence of AH and, at the same time, to believe that emerged hypertension can support LGI, forming a vicious circle. Inflammation is initiated through toll-like receptors and activation of NFkB. PPARs are the anti-inflammatory NTF.

The imbalance between these factors are cause of AH. There are three isomers PPAR: PPARα, PPARβ/δ, PPARγ. They all have anti-inflammatory activity. In clinical studies of PPARγ agonists – thiazolidinedione (TZD) identified their hypotensive and angioprotective effect. In the study of rare genetic mutations in based domain of PPARγ with loss of function and genetic experiments in mice with complete or partial deletion of the gene PPARγ also obtained convincing evidence. Describes several different dominant negative mutations of the gene PPARγ (DNM), in which the receptors are losing the ability to bind to ligands. The structural basis of the defect in the transcriptional activity is to destabilise 12 spiral of based domain, which complicates the removal of corepressor and attaching coactivator. This phenotypic syndrome is described as a partial lipodystrophy: a sharp reduction of fat in the upper arms, thighs and buttocks with a simultaneous increase in subcutaneous fat in the neck, upper trunk and intraabdominal fat. The study of metabolism in persons with DNM PPARγ gene shows the presence of severe metabolic syndrome (MS): insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertension and atherogenic dyslipidemia type, already at a young age leading to severe complications associated with this syndrome. In the European population the frequency of the polymorphism of PPARγ2 Pro12Ala reaches 20%. It is considered that this option PPARγ2 gene more weakly responds to natural and synthetic ligands. In numerous studies and meta-analyses shows that those with the Ala allele are less likely to develop T2DM, but have a higher AH. Therefore, the full cessation of PPARγ response to ligandstimulating or weakening of this reaction contributes to the development of hypertension.

LGI in the endothelium and smooth muscle of blood vessels plays an important role in the development and progression of hypertension.

Keywords: hypertension, inflammation, receptors, peroxisome proliferator-activated.

Рецензент – проф. Расін М. С.

Стаття надійшла 25. 02. 2015 р.