

Эндотелиальная дисфункция и процессы апоптоза в патогенезе когнитивных нарушений у больных с артериальной гипертензией

Иванов М.В., Воскресенская О.Н., Захарова Н.Б.

Endothelial dysfunction and apoptosis in the pathogenesis of cognitive impairment in patients with arterial hypertension

Ivanov M.V., Voskresenskaya O.N., Zakharova N.B.

Саратовский государственный медицинский университет, г. Саратов

© Иванов М.В., Воскресенская О.Н., Захарова Н.Б.

Обследовано 80 больных с артериальной гипертензией (АГ), средний возраст которых составил 52,4 года. С помощью традиционного клинического метода исследования, нейропсихологического тестирования у 61 пациента с АГ выявлены умеренные когнитивные расстройства. Установлена корреляционная зависимость между уровнем когнитивных нарушений и концентраций NO, эндотелина-1 и маркеров апоптоза в исследуемых группах лиц. Полученные результаты показывают, что данные показатели могут являться предикторами развития когнитивной дисфункции у больных с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, эндотелиальная дисфункция, апоптоз.

Eighty patients with arterial hypertension (AH), aged 52.4 years, were studied. A diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) in 61 patients met traditional clinical approach, neuropsychological examination. Significant correlation between the level of cognitive dysfunction and blood concentration of NO, endothelin-1 and apoptosis markers in researching groups were found. The results obtained suggest that markers of endothelial dysfunction and apoptosis could prove to be the early predictors of cognitive impairment in patients with arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, cognitive impairment, endothelial dysfunction, apoptosis.

УДК 616.12-008.331.1-081.74-091.818-02:616.89-008.45/.48

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний, связь которого с когнитивными нарушениями была показана в долговременных эпидемиологических исследованиях [1, 3, 4, 9, 17].

В мире 20% населения старше 69 лет имеют когнитивные нарушения, причем 24 млн человек страдают деменцией. Каждые 5 лет число пациентов в возрасте старше 60 лет с деменцией удваивается [1–4, 12, 18]. Однако в последнее время эта патология является спутником не только пожилого и старческого, но и среднего возраста, в связи с чем повысилось медико-со-

циальное и экономическое значение когнитивных расстройств (КР).

В научной литературе недостаточно освещены особенности диагностики ранних когнитивных нарушений при АГ, что требует поиска специфических неврологических, нейропсихологических и биохимических маркеров [9, 10, 21, 23].

В настоящее время происходит активная разработка вопроса о недементных когнитивных нарушениях, в первую очередь умеренных когнитивных расстройствах (УКР), которые являются промежуточными между возрастными изменениями и деменцией [4, 18, 19]. Распространенность УКР среди пожилых лиц, по данным популяционных исследований, достигает 12–17% [12, 18].

Представляется целесообразным установить взаимосвязь неврологической симптоматики не только с результатами нейропсихологического обследования, но и с изменениями показателей эндотелиальной дисфункции и апоптоза, играющих важную роль в патогенезе как АГ, так и сосудистых когнитивных расстройств.

В многочисленных работах доказано, что эндотелиальная дисфункция выступает не только непременным атрибутом АГ, но и непосредственно участвует в поддержании и прогрессировании данной патологии.

Считается, что нарушение синтеза физиологических концентраций оксида азота NO играет важнейшую роль в механизмах инициации и прогрессирования эндотелиальной дисфункции [5, 7, 17, 20]. NO обладает антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия, являясь универсальным ключевым ангиопротективным фактором [5, 20].

Баланс в системе вазорегуляции обеспечивается помимо вазодилататоров активным функционированием констрикторных агентов, к которым относится эндотелин-1 (ЭТ-1). В низких концентрациях ЭТ-1 дает вазодилатирующий эффект, а в высоких опосредует вазоконстрикцию артерий и вен путем активации Ca^{2+} -каналов [20, 22].

В последние годы внимание исследователей привлекает изучение механизмов гибели нейронов при гипоксии и ишемии, генетически запрограммированной клеточной смерти – апоптоза. Экспериментально установлено, что по механизму апоптоза могут погибать клетки в зоне ишемии, что обусловлено разобщением нервных клеток с другими клетками, лишением нейротрофического фактора [13].

Апоптоз играет важную роль в реализации механизмов адаптации организма к воздействию внешней среды. Это генетически регулируемый процесс, участвующий в дифференцировке, морфогенезе, а также в поддержании клеточного гомеостаза [11, 14, 18, 21].

Начальный этап запрограммированной клеточной гибели – прием сигнала, предвестника апоптоза в виде информации, поступающей к

клетке извне или возникающей в недрах самой клетки [11, 13]. Сигнал воспринимается рецептором и подвергается анализу. Описаны соответствующий индукторный фактор и его рецептор. Это Fas-лиганд (FasL) и Fas-рецептор (Fas, ApoFas, CD95). FasL, известный как фактор смерти, связывается с Fas-рецептором и индуцирует гибель клеток. При экспрессии FasL на клетках его растворимая форма может попадать в циркуляторное русло, провоцируя клетки, имеющие на своей поверхности Fas-рецептор, к апоптозу [8, 11, 13, 14].

Цель исследования – уточнение роли показателей

эндотелиальной дисфункции и маркеров апоптоза в патогенезе когнитивных нарушений у больных АГ.

Материал и методы

В исследование включены 80 пациентов (женщин – 43, мужчин – 37) с АГ I–III степени (по классификации ВОЗ – МОГ, 1999) в возрасте от 47 до 62 лет (средний $(52,4 \pm 4,2)$ года). Все больные были разделены на группы согласно стадиям АГ. Среди них больных АГ I степени было 19, II степени – 46, III – 15 человек. Достоверных отличий по возрасту и тяжести состояния среди мужчин и женщин внутри каждой обследованной группы не выявлено.

В исследование не включали лиц, перенесших нарушения мозгового кровообращения, травматические и воспалительные поражения головного мозга, инфаркт миокарда, а также имевших тяжелые соматические заболевания.

Всем больным проводилась ядерная магнитно-резонансная томография головного мозга. В 75% наблюдений обнаружены признаки церебральной субатрофии и атрофии, начального лейкоареоза, расширения желудочковых пространств.

В качестве группы контроля (КГ) обследованы 15 здоровых лиц (средний возраст составил $(51,0 \pm 6,1)$ года) без АГ и клинических признаков хронической ишемии мозга.

Оценка когнитивных функций проводилась с помощью краткой шкалы оценки психического

статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE)), пробы Шульте (среднее время выполнения теста), определения слуховой памяти по методу R. Meili (1969) и ассоциативной памяти по В.М. Блейхеру (1976). Анализ эмоционального фона осуществлялся с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (ГШТД). Результаты тестирования оценивались в баллах [6].

В сыворотке крови для определения общего количества NO использовали наборы реактивов Total NO/Nitrite/Nitrate Assay (R&D Systems). Результаты выражали в мкмоль/л. Содержание факторов апоптоза (ApoFas, FasL), ЭТ-1 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов фирм Biomedica Gruppe и Bender MedSystems (Австрия). Результаты выражали в пг/мл [8, 14].

Для статистического анализа данных применялась программа Statistica (2003). По каждой группе указывалось среднее арифметическое значение M и ошибка среднего значения δ , а также коэффициент корреляции r , вычисляемый ранговым методом Спирмена. Все количественные показатели обрабатывались статистически с вычислением степени достоверности по t -критерию Стьюдента для независимых выборок. За достоверные принимались корреляционные связи при значениях $r = 0,3-1,0$ ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Результаты предложенных в нейропсихологическом исследовании тестов представлены в табл. 1.

В группу пациентов с КР вошел 61 человек с АГ II-III степени, которым проведены лабораторные обследования.

Результаты изменения вазоактивных показателей и маркеров апоптоза представлены в табл. 2. Анализ значения содержания NO в крови показал его снижение у больных с КР. В то время как количество ЭТ-1 в сыворотке больных АГ с КР достоверно выше, чем у здоровых лиц.

Таблица 1

Показатели нейропсихологического тестирования у пациентов с АГ и здоровых лиц

Группа	Тест				ГШТД	
	MMSE	Вербальные ассоциации	Слухоречевая память	Тест Шульте	Тревожность	Депрессия
I степень АГ	27,5 ± 1,6	31,4 ± 4,2	9,75 ± 1,1*	45,6 ± 8,8	9,4 ± 2,5*	7,3 ± 3,8
II степень АГ	25,3 ± 1,4*	25,8 ± 5,2**	9,63 ± 3,9	54,1 ± 6,2**	9,1 ± 2,8*	6,9 ± 4,8
III степень АГ	24,8 ± 1,2*	24,0 ± 2,1*	9,1 ± 1,9*	59,1 ± 10,1*	10,1 ± 4,1*	7,0 ± 2,9*
КГ	28,6 ± 0,3	35,2 ± 3,8	14,5 ± 2,6	45,2 ± 3,5	5,4 ± 1,8	6,0 ± 2,1

* Достоверность различий с группой контроля $p < 0,05$.

** Достоверность различий между группами с I и II степенью АГ $p < 0,05$.

По результатам теста Mini-Mental State Examination было выявлено достоверно более низкое количество баллов у больных АГ II–III степени по сравнению со здоровыми лицами. Результаты выполнения задания «Вербальные ассоциации» группой здоровых лиц достоверно лучше, чем у пациентов с АГ II–III степени. Значения результатов теста на слухоречевую память при $p < 0,05$ позволяют выявить снижение данной мнестической модальности у страдающих АГ больных. Среднее время выполнения пробы Шульте у больных АГ I степени и здоровых лиц было достоверно меньше по сравнению с пациентами с АГ II–III степени, что отражает ухудшение способности к концентрации внимания, нарушение всех этапов переработки информации у последних. В группе больных АГ I степени достоверные различия по сравнению с КГ наблюдались только по тесту на слухоречевую память.

Нельзя игнорировать важность своевременного выявления тревожно-депрессивных симптомов у больных с КР. Анализ данных госпитальной шкалы тревоги и депрессии позволил констатировать достоверное нарастание тревожности в группах пациентов с АГ по сравнению с КГ. Однако отсутствовали верифицируемые критерии наличия депрессии у лиц в исследуемых группах.

Таблица 2

Показатели вазоактивных медиаторов и маркеров апоптоза у больных с когнитивными расстройствами и здоровых лиц

Группа	NO, мкмоль/л	Эндотелин, пг/мл	ApoFas	FasL
Больные с КР	4,33 ± 0,93*	1,91 ± 0,96*	488,8 ± 57,9*	0,55 ± 0,17*
КГ	5,92 ± 0,74	0,37 ± 0,08	64,4 ± 17,9	0,01 ± 0,03

* Достоверность различия с группой контроля $p < 0,05$.

Такое соотношение можно объяснить тем, что основная часть NO находится в субэндотелиальном слое сосудистой стенки, и в условиях развития АГ его активность ингибируется нарастающим синтезом вазоконстрикторов, что приводит к усугублению возникшей уже эндотелиальной дисфункции.

В сыворотке больных из группы с КР выявлено достоверно повышенное содержание маркеров апоптоза, что может говорить о прогрессировании эндотелиальной дисфункции и истощении ресурса ангиопротективных систем.

В табл. 3 и 4 представлены результаты корреляционного анализа с использованием коэффициента r , вычисленного между результатами, полученными при проведении нейропсихологических тестов и исследовании функциональной активности эндотелия.

В норме у лиц из КГ корреляционные связи между NO и ЭТ-1 (вазоактивные медиаторы) установлены с показателями теста на вербальные ассоциации ($r = -0,7$; $r = -0,67$ соответственно), теста Шульте ($-0,79$ и $0,65$) и на слухоречевую память ($-0,684$ и $0,625$). При наличии КР и АГ эти корреляционные связи меняются. Они выявлены между содержанием названных медиаторов с результатами тестов на вербальную ассоциацию ($r = 0,64$; $r = -0,88$ при $p < 0,05$) и между ЭТ-1 и тестом Шульте ($r = 0,07$ при $p < 0,05$). Обращает на себя внимание, что достоверные корреляционные связи существуют также между содержанием Fas-рецептора и результатами тестов Шульте и MMSE. Корреляционные связи между такими показателями, как слухоречевая память и содержание Fas-рецептора, утрачиваются, однако появляется нарастание корреляции между содержанием Fas-лиганда и результатами тестов на вербальные ассоциации, слухоречевую память и MMSE.

Таблица 3

Корреляционные связи между результатами нейропсихологического тестирования, концентрацией вазоактивных медиаторов и маркеров апоптоза в крови у здоровых лиц

Тест	NO	Эндотелин-1	FasL	ApoFas
MMSE	-0,223	-0,480	0,358	0,615*
Вербальные ассоциации	-0,7*	-0,67*	0,222	0,156
Слухоречевая память	-0,684	0,625	-0,208	-0,771*
Шульте	-0,794*	0,65*	0,175	-0,087*

* Достоверность корреляции $p < 0,05$.

Таблица 4

Корреляционные связи между результатами
нейропсихологического тестирования, концентрацией
вазоактивных медиаторов и маркеров апоптоза в крови у
больных с КР

Тест	NO	Эндотелин-1	FasL	ApoFas
MMSE	-0,434	-0,623	-0,8122*	0,408*
Вербальные ассоциации	0,64*	-0,88*	0,7455*	0,802
Слухоречевая память Шульте	-0,222	-0,647	-0,7805**	0,456
	-0,026	0,07*	0,4853*	-0,759**

* Достоверность корреляции $p < 0,05$.

** Достоверность корреляции $p < 0,01$.

Основой для настоящего исследования послужило предположение о наличии обоснованной взаимосвязи развития ранней когнитивной дисфункции у больных АГ с динамикой выбранных в качестве диагностических критериев лабораторных маркеров.

Прежде всего в представленной работе проведена ранняя верификация степени когнитивных нарушений у больных АГ II–III степени без острых цереброваскулярных эпизодов в анамнезе. Соотношения между данными нейропсихологических тестов и содержанием вазоактивных медиаторов показали, что нарастание выброса ЭТ-1 в кровоток у больных с КР, по-видимому, связано с процессами ремоделирования сосудистого русла, в основе которого лежат процессы дисфункции и активации эндотелия одновременно с вовлечением моноцитов в процессы хронического воспаления сосудистой стенки. Вероятно, данные процессы становятся причиной активации перекисной активации липидов, тканевой гипоксии и апоптоза, которые усиливаются как на уровне сосудистой стенки, так и ткани головного мозга [14, 15, 16, 18, 20].

Поступление ЭТ-1 в кровь становится причиной нарастания хронической гипоксии ткани мозга с появлением когнитивных нарушений [22]. На этом фоне у больных с КР в развитие нейродегенеративных процессов определен вклад вносит Fas-опосредованный апоптоз. Нарастание корреляционных взаимосвязей между показателями когнитивных нарушений и содержанием Fas-лиганда свидетельствует об активации процессов апоптоза нейрональной ткани на

Экспериментальные и клинические исследования

фоне возрастных изменений ткани головного мозга и церебральных сосудов.

Однако в основе развития УКР лежит гибель нейронов, которая связана не только с нейродегенеративными изменениями, но и с судистыми нарушениями, энергетическим дефицитом, нарушением нейропластичности и оксидантным стрессом [16].

Заключение

Полученные результаты подтверждают гипотезу, что повреждение головного мозга, являющегося органом-мишенью при АГ, способствует развитию когнитивных нарушений [4, 10, 11, 12, 21, 23]. Диагностика связанных с возрастом когнитивных расстройств в значительной степени базируется на результатах нейропсихологического тестирования. Нарушения памяти и других когнитивных функций у больных АГ часто развиваются постепенно, в связи с чем представляется актуальной диагностика и прогнозирование течения когнитивной дисфункции на ранних стадиях с использованием найденных соотношений между молекулярными маркерами, характеризующими функциональные свойства эндотелия сосудистого русла и процессами апоптоза, что в последующем может служить основой индивидуализации терапевтической тактики данной категории пациентов.

Поскольку возможности лечения и реабилитации больных с деменцией в настоящее время довольно ограничены, представляется очень важным изучение додементных форм когнитивных расстройств, когда терапевтические мероприятия могут быть наиболее эффективными.

Для прогностической оценки развития деменции у больных с АГ необходим анализ показателей эндотелиальной дисфункции и апоптоза нейрональной ткани, позволяющий наряду с нейропсихологическими характеристиками сделать обоснованное предположение о роли тех или иных факторов в патогенезе когнитивных нарушений в каждом конкретном случае, что имеет решающее значение для выбора индивидуальной терапевтической тактики.

Доказанная связь между уровнем АД и наличием деменции в позднем возрасте предпо-

Иванов М.В., Воскресенская О.Н., Захарова Н.Б. Эндотелиальная дисфункция и процессы апоптоза в патогенезе...

лагает рассматривать АГ как поддающийся коррекции фактор для предотвращения беспомощной старости.

Литература

1. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения // Consilium medicum. 2004. Т. 6. № 2. С. 149–153.
2. Завалишин И.А., Яхно Н.Н., Гаврилова С.И. Нейродегенеративные болезни и старение. М.: Медицина, 2001. 350 С.
3. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАРМед, 2003. 150 С.
4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Методическое пособие для врачей. М.: Медицина, 2005. 71 С.
5. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов // Терапевт. арх. 1997. Т. 6. С. 75–78.
6. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Изд-во МГУ, 1973. 320 С.
7. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия. 1998. Т. 63. № 7. С. 992–1006.
8. Рытикова Н.С., Смирнова М.А., Уголькова Н.В. Каталог: наборы и оборудование для клинической лабораторной диагностики. М.: ГЭОТАРМед, 2007. 544 С.
9. Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е. и др. Когнитивные функции и эмоциональное состояние больных, перенесших инсульт, на фоне антигипертензивной терапии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. 2005. № 15. С. 39–44.
10. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Особенности антигипертензивной терапии при цереброваскулярных заболеваниях // Клинич. фармакология и терапия. 2002. Т. 11. С. 1–5.
11. Cacciatore F., Abete P., Ferrara N. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population // J. of Hypertension. 2002. V. 15. P. 135–142.
12. Di Carlo A., Baldereschi M., Amaducci L. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging // J. Am. Ger. Soc. 2000. V. 48. P. 775–782.
13. Hamet P., Richard L., Dam T. Apoptosis in target organs of hypertension // Hypertension. 1995. V. 26. P. 642–648.
14. Johnson G.D., Stevenson T., Ahn K.H. // J. Biol. Chem. V. 274 (7). P. 4053–4058.
15. Kockx M.M., Knaapen M.W. The role of apoptosis in vascular disease // J. Pathol. 2000. V. 190. P. 267–280.
16. Lovestone S., Gauthier S. Management of dementia. Blood pressure and cognitive functions in healthy old people // J. Am. Geriatr. Soc. 1993. V. 41. P. 153–156.
17. Mombouli J.-V., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy // J. Mol. Cell. Cardiol. 1999. V. 31. P. 61–74.
18. Petersen R.S., Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment // Research and Practice in Alzheimer's disease. 2005. V. 10. P. 24–32.
19. Petersen R.S. Current concepts in mild cognitive impairment // Arch. Neurol. 2001. V. 58. P. 1985–1992.
20. Puddu P., Puddu G.M., Zaca R., Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension // Act. Cardiol. 2000. V. 55. P. 221–232.
21. Ruitenberg A., Skoog I., Ott A. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg Study // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2001. V. 12 (1). P. 33–39.
22. Shichiri M., Kato H., Marumo F. Endothelin-1 as an autocrine/paracrine apoptosis survival factor for endothelial cells // Hypertension. 1997. V. 30. P. 1198–1203.
23. Starr J.M., Whalley I.J., Inch S., Shering P.A. Blood pressure and cognitive functions in healthy old people // J. Am. Geriatr. Soc. 1993. V. 41. P. 153–156.

Поступила в редакцию 07.04.2009 г.

Сведения об авторах

О.Н. Воскресенская – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии ФПК и ППС СарГМУ (г. Саратов).

Н. Б. Захарова – д-р мед. наук, профессор, зав. ЦНИЛ СарГМУ (г. Саратов).

М.В. Иванов – аспирант кафедры неврологии ФПК и ППС СарГМУ (г. Саратов).

Для корреспонденции

Иванов Михаил Вячеславович, тел. (8452) 22–15–66, +7–902–717–80–27, e-mail: mvivanov82@yandex.ru