

## РОЛЬ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У РЕМОДЕЛЮВАННІ АРТЕРІАЛЬНИХ СУДИН У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Черепок О.О.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Ключові слова: артеріальні судини, ремоделювання, сполучна тканина, метаболізм, гіпертонічна хвороба

**Вступ.** На сьогоднішній день чітко встановлено, що формування гіпертонічної хвороби супроводжується структурно-функціональною перебудовою серцево-судинної системи, яка охоплює як міокард, так і різні сегменти судинного русла. Якщо процеси ремоделювання міокарду і формування гіпертензивного серця у хворих на гіпертонічну хворобу вивчені досить добре, то число робіт, присвячених вивченню структурних змін в артеріальних судинах при даній патології, обмежено і переважно присвячено вивченню процесів ремоделювання в артеріях резистивного типу. Зокрема, на даний момент встановлено, що при артеріальній гіпертензії відбувається потовщення судинної стінки і збільшення співвідношення між товщиною інтими і медії та діаметром артерій дрібного калібру й артеріол [8, 10].

На жаль, тривалий час серед дослідників панувала думка, що артерії еластичного типу відіграють у патогенезі гіпертонічної хвороби другорядну роль, а наші знання про процеси, що відбуваються в артеріях еластичного типу при артеріальній гіпертензії обмежувалися уявленнями, що розвиток артеріальної гіпертензії супроводжується прискореним старінням артеріальних судин. У той же час, структурно-функціональні зміни великих артерій еластичного типу здатні істотно впливати не тільки на подальший прогрес вже сформованої артеріальної гіпертензії, але й на розвиток ряду кардіоваскулярних ускладнень цього захворювання, таких як інфаркт міокарда, інсульт, серцева недостатність та ін. [9, 12].

Відомо, що на процес ремоделювання артеріальних судин впливає велика кількість факторів, серед яких основна роль належить зміні місцевих гемодинамічних умов, що визначають зміну сукупності біомеханічних сил, які діють на стінку артеріальної судини, і ряду гуморальних факторів, що обумовлюють кількісні і якісні зміни клітинного складу і компонентів міжклітинної речовини сполучної тканини артеріальної стінки. На сьогоднішній день немає чітких даних, що вказували б на те, як впливає зміна складу сполучнотканинних елементів судинної стінки і метаболізм сполучної тканини на процеси структурно-функціональної перебудови артеріальних судин при гіпертонічній хворобі.

**Мета дослідження:** вивчити роль змін метаболізму сполучної тканини в розвитку ремоделювання артеріальних судин у хворих на гіпертонічну хворобу.

**Матеріал і методи.** Для реалізації поставленої

мети нами було обстежено 86 хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з II-III ступенем артеріальної гіпертензії, у віці від 32 до 65 років (середній вік склав  $56,4 \pm 2,9$  років), 52 жінки і 34 чоловіка, без клінічно значимої супутньої патології. В якості контролю було обстежено 29 практично здорових осіб, що за статевим та віковим складом не відрізнялись від хворих на гіпертонічну хворобу. Всім обстеженим особам проводили доплерографію сонної та стегнової артерії з гомолатерального боку із синхронним записом ЕКГ та доплерографічної кривої. У подальшому визначали швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) по аорті й обчислювали коефіцієнт жорсткості аорти (К) оригінальним методом (Рішення про встановлення дати подання заявки на винахід реєстраційний номер 2002042604 від 25.04.2002/Спосіб визначення жорсткості артеріальної судини/Поливода С.М., Сичов Р.О., Черепок О.О., Кулинич Р.Л. (Україна)). Значення коефіцієнта жорсткості аорти використовували для оцінки ремоделювання артеріальних судин еластичного типу. Оцінку стану метаболізму сполучної тканини проводили шляхом вивчення метаболізму основного складника колагену – амінокислоти оксипроліну, метаболізм якої на рівні організму адекватно відображає метаболізм колагену. Визначали вміст вільного (ОПв) та пептидзв'язаного оксипроліну (ОПз) у сироватці крові за методом Шараєва П.Н. [6] та виражали у мкмоль/л. Одним з методів оцінки стану метаболізму сполучної тканини є визначення антитіл до структурних компонентів судинної стінки. У нормі в сироватці існує певний рівень антитіл до колагену, еластину та структурних протеогліканам, що беруть участь у процесах метаболізму даних білків [1]. При наявності патології, коли в результаті патологічного процесу оголюються антигенні детермінанти в стінках артерій, число циркулюючих антитіл у сироватці крові зменшується, що зв'язано з їхньою фіксацією в судинній стінці. Рівень циркулюючих антитіл до колагену та еластину визначали з використанням методу споживання аутокомплемента [1] та визначали рівень антитіл до колагену (ЦАк) та еластину (ЦАе). Крім того проводили визначення вмісту загальних (ЗГАГ) і сульфатированих глікозаміногліканів (СГАГ) у сечі за [5, 3], їх вміст виражали в мг на грам креатиніна сечі. При порушеннях метаболізму глікозаміногліканів, предусім при збільшення процесів їх синтезу, вміст глікозаміногліканів в сечі буде збільшуватись.

Дані представлені у вигляді: вибіркоче середнє значення  $\pm$  стандартна помилка середнього значення.

При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні значимості менш ніж 0,05. Вірогідність різниці між середніми величинами оцінювали за допомогою t-критерію Student. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак використовували коефіцієнт вибіркової кореляції Pearson K. – г. Для побудови функціональної

залежності між числовими перемінними використовували процедуру багатofакторного покрокового регресійного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати обстеження хворих представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати обстеження хворих на гіпертонічну хворобу та осіб контрольної групи

Показник	Хворі на гіпертонічну хворобу	Контрольна група
АТс, мм рт ст	168,3±4,8*	136,2±3,4
АТд, мм рт ст	103,7±2,9*	74,5±2,3
АТсер, мм рт ст	123,8±3,1*	93,8±2,7
ШРПХ, м/с	9,89±0,74*	6,94±0,89
К	11,37±0,82*	8,43±0,78
ОПв, мкмоль/л	11,85±0,67	10,64±0,83
ОПз, мкмоль/л	10,92±0,81*	7,89±0,74
ЦАк, %	2,87±0,49*	4,75±0,90
ЦАе, %	17,34±2,42*	27,68±2,53
ЗГАГ, мг/г креатиніну	5,83±0,63*	4,27±0,45
СГАГ, мг/г креатиніну	2,69±0,42*	1,71±0,25

\* –  $p < 0,05$  у порівнянні з контрольною групою

Як свідчать наведені дані, у хворих на гіпертонічну хворобу виявлялося статистично значиме збільшення ШРПХ по аорті на 42,51% та коефіцієнта жорсткості аорти на 34,88% у порівнянні з особами контрольної групи, що характеризує розвиток процесів ремоделювання артерій еластичного типу у хворих на гіпертонічну хворобу, що виявляється збільшенням жорсткості артерій. Ці дані погоджуються не тільки з результатами наших попередніх досліджень [4], але й з наявними в літературі даними про збільшення жорсткості і зменшення розтяжності аорти у хворих на гіпертонічну хворобу [2, 11]. Крім цього, нами були зареєстровані істотні зміни метаболізму сполучної тканини у хворих на гіпертонічну хворобу. Зокрема, відзначене достовірне збільшення вмісту пептидзв'язанного оксипроліну в сироватці крові на 38,40%, зменшення рівня ЦАк на 39,58% та ЦАе на 37,36%, а також збільшення вмісту в сечі ЗГАГ на 36,53% та СГАГ на 57,31%. При цьому, вміст вільного оксипроліну у хворих на гіпертонічну хворобу і осіб контрольної групи вірогідно не відрізнявся. Отримані дані свідчать про активацію синтезу колагену у хворих на гіпертонічну хворобу при відсутності змін його деградації, а також про збільшення деградації еластинових волокон. Подібні дані, що стосуються змін метаболізму сполучної тканини при розвитку артеріальної гіпертензії, були отримані J. Diez та співавт. [7], які встановили, що у SHR відбувається патологічна активація синтезу колагену в тканинах серцево-судинної системи, при цьому порушень процесів розпаду колагену не відбувається.

Для того щоб оцінити значимість порушень

метаболізму сполучної тканини у розвитку процесів ремоделювання артеріальних судин еластичного типу, а також для оцінки ролі інших факторів нами був проведений регресійний аналіз методом покрокового виключення з підсумкової моделі найменш значимих факторів. У якості залежної перемінної був обраний коефіцієнт жорсткості аорти, а в якості незалежних перемінних – рівень систолічного артеріального тиску, вік пацієнтів, рівень пептидзв'язанного оксипроліну, антитіл до колагену, антитіл до еластину, рівня сульфатованих глікозаміногліканів у сечі. Отримана нами у процесі аналізу регресійна модель з достатнім ступенем точності відображувала взаємозв'язок між перемінними, що були вказані раніше, а отримана залежність носила характер логарифмічної. Результати регресійного аналізу продемонстрували, що факторами, які спричиняють статистично значимий вплив на величину коефіцієнта жорсткості аорти, є вік пацієнтів, рівень пептидзв'язанного оксипроліну, рівень антитіл до колагену і рівень антитіл до еластину. При цьому найбільший вплив на значення К спричиняли вік пацієнтів ( $\beta=0,47$ ) та рівень пептидзв'язаного оксипроліну ( $\beta=0,39$ ), тоді як вплив рівню антитіл до колагену та антитіл до еластину на жорсткість аорти був менш вираженим (відповідні значення  $\beta$  склали -0,28 та -0,33). Слід відзначити також важливий факт, що вік пацієнтів та показники, що характеризують метаболізм сполучної тканини, були незалежними факторами, що детермінують процеси ремоделювання артеріальних судин.

**Висновки.** У хворих на гіпертонічну хворобу відбувається ремоделювання артеріальних судин, яке

виражається в збільшенні жорсткості артерій великого калібру.

Поряд з структурно-функційною перебудовою артеріальних судин у хворих на гіпертонічну хворобу істотно порушується метаболізм сполучної тканини.

При цьому порушення метаболізму сполучної тканини є незалежним чинником, що детермінує процес ремоделювання артеріальних судин у хворих на гіпертонічну хворобу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ивановский Ю.В. Количественное определение циркулирующих противосудистых антител при атеросклерозе методом потребления аутокомплемента. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-1980.-№ 12.-С. 690-692
2. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Синицын В.Е., и др. Растяжимость аорты при артериальной гипертензии // Кардиология. – 2001. – №2. – С. 59-65.
3. Определение сульфатированных гликозаминогликанов в моче // Клиническая лабораторная диагностика. – 1995. – №2. – С. 13-14.
4. Поливода С.Н., Черепок А.А., Сычев Р.А., Трофименко В.В. Изменение эластических свойств артериальных сосудов у больных гипертонической болезнью // Врачебное дело. – 2001. – №1. – С. 139-140.
5. Шараев Н.П., Пишков В.Н., Соловьева Н.И. и др. Метод определения гликозаминогликанов в биологических жидкостях // Лабораторное дело. – 1987. – №5. – С. 330-332.
6. Шараев П.Н. Метод определения свободного и протеинсвязанного оксипролина в сыворотке крови // Лабораторное дело. – 1981. – №5. – С. 284-285.
7. Diez J., Panizo A., Gil M., et al. Serum Markers of Collagen Type I Metabolism in Spontaneously Hypertensive Rats. Relation to Myocardial Fibrosis // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1026-1032.
8. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension // Physiol Rev. – 1982. – Vol. 62. – P. 347-504.
9. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients // Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – P. 1236-1241.
10. Mulvany M.M., Aalkjaer C. Structure and function of small arteries // Physiol Rev. – 1990. – Vol. 70. – P. 921-961.
11. O'Rourke M.F. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension // Hypertension. – 1990. – Vol. 15. – P. 339-347.
12. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension // JAMA. – 1991. – Vol. 265. – P. 3255-3264.

## SUMMARY

### ROLE OF CONNECTIVE TISSUE METABOLISM DISORDERS IN REMODELING OF ARTERIAL VESSELS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

**Cherepok A.A.**

The aim of the study was to assess the role of connective tissue metabolism disorders in development of arterial vessels remodeling in patients with essential hypertension. 86 patients with essential hypertension and 29 persons of control group were examined. Arterial vessels remodeling was assessed using aorta stiffness coefficient, connective tissue metabolism – using plasma content of free and peptid-associated oxyproline, the level of circulating antibodies to collagen and elastin, and general and sulphated glycosaminoglycans content in urine. Aorta stiffness was augmented in patients with essential hypertension and the following connective tissue metabolism disorders were found: augmentation of collagen synthesis and elastin degradation. Moreover, it was fixed, that connective tissue metabolism disorders is the significant and independent factor of development of arterial vessels remodeling in patients with essential hypertension.

**Keywords:** arterial vessels, remodeling, connective tissue, metabolism, hypertension