

Вагнер Н.Е., Долгов А.М., Денисов Е.Н., Рябченко А.Ю.

DOI 10.25694/URMJ.2020.07.13

## Связь показателей эндотелиальной функции и гипертонической энцефалопатии у пациентов с вестибулярным синдромом

ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург

Vagner N.E., Dolgov A.M., Denisov E.N., Ryabchenko A.U.

### Relationship between endothelial function and hypertensive encephalopathy in patients with vestibular syndrome

#### Резюме

В настоящей статье проводилось изучение роли эндотелийзависимых механизмов регуляции сосудистого тонуса, исследования уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) и функциональных свойств сосудов, устанавливалась вероятная связь между концентрациями ЭТ-1 в плазме крови и эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) со стадией гипертонической энцефалопатии (ГЭ), а также на наличие и выраженность вестибулярной симптоматики. Включённые в исследование пациенты были разделены на 2 группы и 4 подгруппы в зависимости от стадии ГЭ, наличия или отсутствия вестибулярного синдрома. Ультразвуковым методом измерялась толщина слоя интима-медии по задней стенке на общей сонной артерии. Проведенная проба с реактивной гиперемией позволила определить вазорегулирующую функцию эндотелия по методу D.S. Celermayer и соавт. Определение уровня ЭТ-1 в плазме крови пациентов проводилось иммуноферментным методом. Показано значение вазодилаторных эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов и роль вазоконстрикторного эффекта ЭТ-1 в развитии хронических нарушений мозгового кровообращения

**Ключевые слова:** гипертоническая энцефалопатия, вестибулярный синдром, головокружение, эндотелийзависимая вазодилатация, эндотелиальная дисфункция

**Для цитирования:** Вагнер Н.Е., Долгов А.М., Денисов Е.Н., Рябченко А.Ю., Связь показателей эндотелиальной функции и гипертонической энцефалопатии у пациентов с вестибулярным синдромом, Уральский медицинский журнал, №07 (190) 2020, с. 80 - 84, DOI 10.25694/URMJ.2020.07.13

#### Summary

In this article, the role of endothelium-dependent mechanisms of vascular tone regulation was studied, the level of endothelin-1 (ET-1) and functional properties of blood vessels were studied, and a probable relationship between the concentrations of ET-1 in blood plasma and endothelium-dependent vasodilation (EDV) with the stage of hypertensive encephalopathy (HE), as well as the presence and severity of vestibular symptoms. The patients included in the study were divided into 2 groups and 4 subgroups depending on the stage of HE, the presence or absence of vestibular syndrome. The thickness of the intima-media layer along the posterior wall of the common carotid artery was measured using ultrasound. The conducted test with reactive hyperemia allowed to determine the vasoregulatory function of the endothelium by the method of D. S. Celermayer et al. Determination of the level of ET-1 in the blood plasma of patients was carried out using an enzyme immunoassay. The significance of vasodilator endothelium-dependent mechanisms of vascular tone regulation and the role of the vasoconstrictor effect of ET-1 in the development of chronic disorders of cerebral circulation are shown

**Keywords:** hypertensive encephalopathy, vestibular syndrome, vertigo, endothelium-dependent vasodilation, endothelial dysfunction

**For citation:** Vagner N.E., Dolgov A.M., Denisov E.N., Ryabchenko A.U., Relationship between endothelial function and hypertensive encephalopathy in patients with vestibular syndrome, Ural Medical Journal, No. 07 (190) 2020, p. 80 - 84, DOI 10.25694/URMJ.2020.07.13

## Введение

Эндотелин (ЭТ)-1 представляет собой 21-аминокислотный пептид с мощными вазоактивными свойствами. Экспериментально определено, что предшественником эндотелина является препроэндотелин, состоящий из 212 аминокислотных остатков, от которого при участии специфической эндопротеазы отщепляется большой эндотелин (bigET) (проэндотелин). Под воздействием эндотелин-превращающего фермента (ЭПФ), находящегося внутри и на поверхности эндотелия, в результате расщепления 38-аминокислотного проэндотелина образуются три изоформы эндотелина. Наибольший интерес представляет изоформа ЭТ-1.

В центральной нервной системе ЭТ-1 обнаруживается в нейронах, эпителиальных клетках хориоидального сплетения, а основным источником ЭТ-1 являются эндотелиальные клетки сосудов микроциркуляторного русла [1]. ЭТ-1 в норме вырабатывается в ЦНС здоровых людей, а повышается в ответ на активацию стресс-регулирующих систем при различных цереброваскулярных заболеваниях [2-3]. При многообразных патологических состояниях астроциты начинают экспрессировать высокие уровни ЭТ-1 и его рецепторов. Действие ЭТ-1 опосредуется через два G-белково-связанных рецептора ETA и ETB [4]. ЭТ-1, высвобождаемый из реактивных астроцитов, может вызывать вторичное повреждение нейронов. Противоположное пагубному влиянию астроцитарного ЭТ-1 может представлять многообещающую цель для нейропротекции [5].

Патологическое действие ЭТ-1 также ассоциируется с воспалением, активацией микроглии, разрушением гематоэнцефалического барьера, нарушением сосудистого тонуса и, вероятно, способствует развитию нейровоспалительного процесса и последующих нейрокогнитивных нарушений [6]. Таким образом ЭТ-1 участвует в механизмах развития нарушений церебрального кровотока и повреждения стенок сосудов, что приводит к возникновению цереброваскулярных заболеваний. Доказана роль ЭТ-1 в развитии легочной и системной гипертензии, сахарного диабета, сосудистой патологии почек, и может использоваться в качестве маркера для прогноза исходов данных состояний [7].

Цель исследования. Установление связи между концентрациями ЭТ-1 в плазме крови и эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) со стадией гипертонической энцефалопатии (ГЭ). А также, коррелирует ли концентрация ЭТ-1 и уровень ЭЗВД в развитии вестибулярного синдрома при ГЭ.

## Материалы и методы

Проведено обследование 82 пациентов с ГЭ, которые находились на амбулаторном лечении в клинике Оренбургского государственного медицинского университета в период 2015-2017 годы. Одобрение на выполнение работы получено в этическом комитете ФГБОУ ВО «ОрГМУ» Минздрава России. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Критериями исключения из исследования было наличие у пациента: острого нарушения мозгового кровообращения, опухоли головного мозга, соматических заболеваний в стадии декомпенсации, тяжелых форм эндокринных заболеваний, таких как сахарный диабет, гипотиреоз и гипертиреоз, гематологических и онкологических заболеваний, тяжелых психических заболеваний, а также острых и обострения хронических инфекционных заболеваний. В исследование включались пациенты в возрастном диапазоне от 50 до 60 лет. Женщин до периода менопаузы не включали в исследование, чтобы исключить возможное влияние женских половых гормонов на функцию эндотелия. Контрольная группа состояла из 20 пациентов без ГЭ, из них у 10 пациентов имел место рецидивирующий вестибулярный синдром. Контрольная группа была полностью сопоставима по полу и возрасту с основной группой исследованных пациентов. Среди исследованных пациентов было 54 (65,8%) женщин и 28 мужчин (34,2%), в возрасте от 50 до 60 лет (средний возраст составил  $56,37 \pm 3,59$  лет).

Все пациенты были разделены на 2 группы и 4 подгруппы: 1 группа - пациенты с ГЭ I стадии (29 человек) из них подгруппа с вестибулярным синдромом (15 человек) и подгруппа без вестибулярного синдрома (14 человек); 2-ю группу составили пациенты с ГЭ II стадии (53 человека), из них подгруппа с вестибулярным синдромом (33 человека), подгруппа без вестибулярного синдрома (20 человек).

Этиологическим фактором ГЭ была длительно существующая первичная АГ, продолжительность которой в среднем составила у пациентов ГЭ I стадии  $6,5 \pm 4,8$  лет, при ГЭ II стадии -  $14,7 \pm 12,4$  лет. Все пациенты, принявшие участие в исследовании, получали базисную антигипертензивную терапию.

Толщина слоя интима-медия измерялась ультразвуковым методом по задней стенке на общей сонной артерии. Измерения проводились на расстоянии 1,5–2 см ниже области бифуркации. Определялся индекс периферического сопротивления (RI) и линейная скорость кровотока в общей сонной артерии.

Вазорегулирующая функция эндотелия была определена методом D.S. Celermayer и соавт. [8] с определением ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией. Для измерения диаметра плечевой артерии использовали линейный датчик 7 МГц на ультразвуковой системе Medison SonoAce X8. Нормальной реакцией считали дилатацию плечевой артерии на 10% и более от исходного диаметра. Реакция расценивалась как патологическая при величине прироста диаметра менее 10%.

Исследование уровня ЭТ-1 в плазме крови пациентов проводилось иммуноферментным методом с помощью набора для количественного определения ЭТ 1–21 в биологических жидкостях Endothelin 1–21 фирмы «Biomedica» (Австрия).

Для большей объективности результатов перед забором крови в течение 3 дней всем пациентам была назначена низконитратная диета, которая включает ограни-

чение потребления овощей, зеленых листовых салатов, фруктов, копченостей и консервов, продуктов с высоким содержанием белка, молочных и мясных продуктов. Также были исключены и другие источников нитратов, такие как курение, нитроглицерин и его производные. Соблюдение данных рекомендаций в течение указанного времени позволяет нивелировать экзогенное поступление нитрита/нитрата и ожидать, что уровень ЭТ-1 в сыворотке будет более достоверным отражением регулятора эндотелиальной функции.

Обработка полученных данных проводилась с помощью программы “Statistica 9.0” с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Определение артериального давления (АД) показало, что в первой группе пациентов систолическое артериальное давление составило в среднем  $133,12 \pm 2,45$

мм рт.ст., диастолическое АД в среднем -  $81,71 \pm 3,11$  мм рт.ст., а среднее АД -  $99,62 \pm 1,23$  мм рт.ст. Систолическое АД во второй группе равнялось  $138,21 \pm 2,15$  мм рт.ст., диастолическое АД в среднем -  $83,7 \pm 1,15$  мм рт.ст., а среднее артериальное давление АД -  $101,02 \pm 1,75$  мм рт.ст. Статистически достоверных отличий в уровне АД в группе пациентов с ГЭ 1 стадии и в группе пациентов с ГЭ 2 ст не выявлено.

Данные полученные при проведении пробы на ЭЗВД (рис 1) показали достоверное снижение величины прироста диаметра плечевой артерии в 1-й и 2-й группах по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ). В 1-й группе ЭЗВД была больше на 28,5% по сравнению со 2-й группой ( $p < 0,05$ ), однако, не было обнаружено достоверных отличий величины ЭЗВД у пациентов в подгруппах с вестибулярным синдромом и без вестибулярного синдрома. (рис. 1).

Данные полученные при исследовании уровня ЭТ-1 в плазме крови (рис 2) показали достоверное снижение

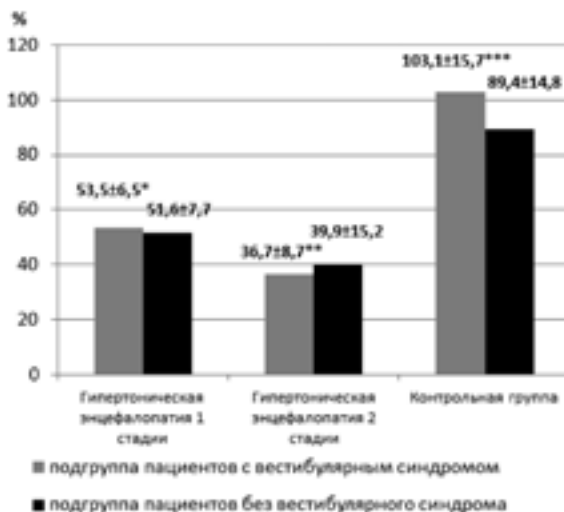


Рисунок 1. Зависимость уровня ЭЗВД от стадии ГЭ (%)

Примечание: \*  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,05$ .

Без статистически достоверного прироста выраженности вестибулярного синдрома.

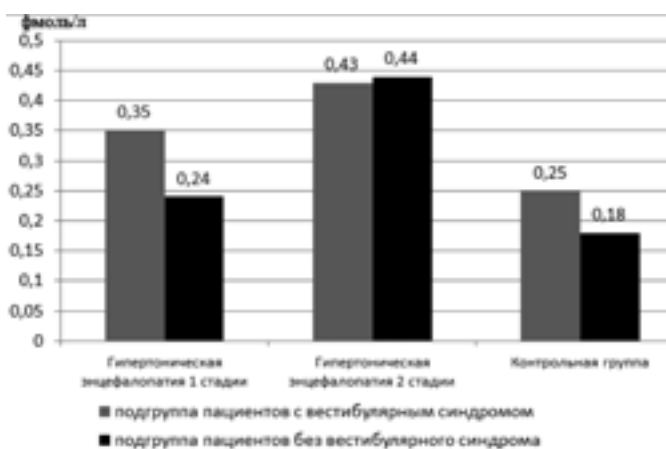


Рисунок 2. Изменение уровня ЭТ-1 в зависимости от стадии ГЭ

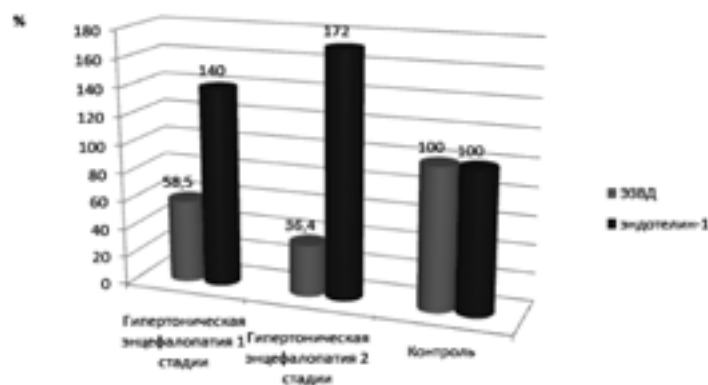


Рисунок 3. Изменение уровня ЭТ-1(фмоль/л) и уровня ЭЗВД у пациентов с вестибулярным синдромом в зависимости от стадии ГЭ

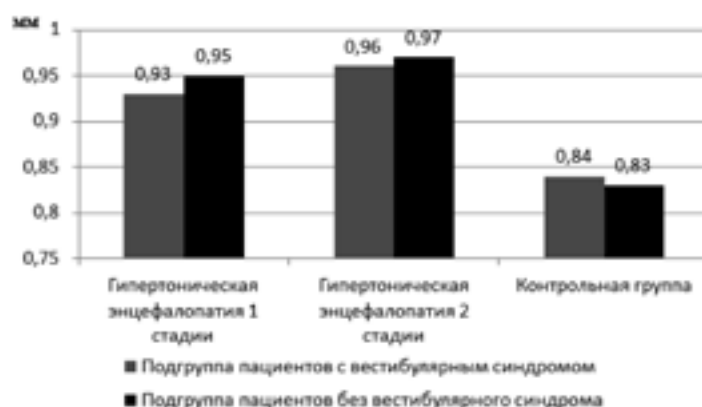


Рисунок 4. Толщина слоя интима-медия в зависимости от стадии ГЭ

повышение уровня в 1-й и 2-й группах по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ). В 1-й группе в подгруппе с вестибулярным синдромом уровень ЭТ-1 был меньше на 22,9% по сравнению со 2-й группой ( $p < 0,05$ ), в подгруппе без вестибулярного синдрома разница в уровне ЭТ-1 между 1 и 2 группой была еще более значительной и составила 83,3 % однако, не было обнаружено достоверных отличий уровня ЭТ-1 у пациентов в подгруппах с вестибулярным синдромом и без вестибулярного синдрома.

Вазомоторные реакции сосудов отражающиеся в достоверном снижении ЭЗВД у пациентов с ГЭ 1 на 41,4% и у пациентов с ГЭ 2 ст. на 63,6 % по сравнению с контрольной группой во многом согласованы были с повышением уровня важнейшего вазоконстриктора ЭТ-1 в группах с ГЭ 1 и ГЭ 2 ст. на 40 % и 72 % соответственно по сравнению контрольной группой (рис 3.)

Изменение функциональных свойств сосудов, склонность к вазоспастическим реакциям и развитию дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилаторных агентов с преобладанием первых отражается в развитии ремоделирования сосудистой стенки, определяемое как утолщения комплекса интима-медия. При оценке данных церебрального кровотока при помощи ультразвука выявлена тенденция увеличения толщины комплекса

интима-медия общей сонной артерии во второй группе пациентов в сравнении с пациентами первой группы, но она не достигала достоверных значений. Толщина слоя интима-медия в первой группе составила  $0,93 \pm 0,06$  мм, у пациентов во второй группе  $-0,960 \pm 0,081$  мм. При определении индекса периферического сопротивления (RI) в общей сонной артерии были выявлены аналогичные изменения. Так у пациентов в первой группе RI составил  $0,70 \pm 0,04$ , а у пациентов во второй группе  $-0,720 \pm 0,021$ . Имеющиеся данные свидетельствуют о вероятной взаимосвязи ремоделирования церебральных сосудов с тяжестью и развитием хронической цереброваскулярной патологии, но не отражает тяжести вестибулярного синдрома.

### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о несомненном влиянии снижения вазодилаторных эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов и повышения роли вазоконстрикторного эффектов ЭТ-1 в развитии хронических нарушений мозгового кровообращения и снижающих адаптационные возможности регуляторных механизмов поддержания адекватного мозгового кровотока, что проявляется в усугубление описанных нарушений при ГЭ 2 ст. по сравнению с ГЭ

1 ст., однако, не выявлено достаточных доказательств влияния некоторых изменений функций эндотелия на наличие и выраженность вестибулярной симптоматики. По видимому, отсутствие влияния снижение ЭЗВД и повышения ЭТ-1 на возникновение вестибулярного синдрома связано с наличием других механизмов развития данной симптоматики. ■

**Вагнер Николай Евгеньевич, Долгов Александр Михайлович, Денисов Евгений Николаевич, Рябченко Александр Юрьевич**, ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург. Автор, ответственный за переписку: Вагнер Н. Е. e-mail: new809@yandex.ru

## Литература:

1. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, et al. *Endothelin*. *Pharmacol Rev*. 2016; 68: 357–418. doi: 10.1124/pr.115.0118.
2. McCarron RM, Wang L, Stanimirovic DB, Spatz M. *Endothelin induction of adhesion molecule expression on human brain microvascular endothelial cells*. *Neurosci Lett*. 1993; 156 (1-2): 31-4. PMID: 7692362.
3. Wu Q, Zheng R, Wang J, Wang J, Li S. *CT perfusion imaging of cerebral microcirculatory changes following subarachnoid hemorrhage in rabbits: Specific role of endothelin-1 receptor antagonist*. *Brain Res*. 2018; 1701: 196-203. PMID: 30244111.
4. Stanimirovic DB, McCarron R, Bertrand N, Spatz M. *Endothelins release 51Cr from cultured human cerebromicrovascular endothelium*. *BiochemBiophys Res Commun*. 1993; 191(1): 1-8. PMID: 8447814.
5. Hostenbach S, D'haeseleer M, Kooijman R, De Keyser J. *The pathophysiological role of astrocytic endothelin-1*. *ProgNeurobiol*. 2016; 144: 88-102. PMID: 27132521.
6. Fouda AY, Fagan SC, Ergul A. *Brain Vasculature and Cognition*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019; 39(4): 593-602. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311906. PMID: 30816798; PMCID: PMC6540805.
7. Рябченко А.Ю. *Клинико-патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции у больных с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 2015.*
8. Celermayer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., et al. *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*. *Lancet*. 1992. vol. 340. P. 111–115.