

УДК 616.12-008. 331.1:616.127-092:612.014.3

sFasL — ІНДУКТОР АПОПТОЗУ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Т.В. Ащеулова

Харківський державний медичний університет

Ключові слова: апоптоз, плазматичні маркери апоптозу, артеріальна гіпертензія.

Апоптоз, або запрограмована клітинна загибель, — це процес, який на відміну від некротичної загибелі залежить від *de novo* синтезу протеїнів, що ініціюють суїцидальну програму у відповідь на специфічні стимули [10].

У класичному розумінні апоптоз є самогубством, тобто за певних умов клітина здатна автономно ініціювати свою загибель. Виявлення екзогенних індукторів апоптозу та їхніх рецепторів на поверхні клітин свідчить про те, що процес у низці випадків стимулюється ззовні. Одними з екзогенних чинників, які запускають апоптоз, є рецептори смерті сімейства прозапального цитокіна — фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), до яких належать ФНП-Р1, Fas (Fibloblast associated), DR3 (Death Receptor 3), DR4, DR5, DR6 та інші [2, 6].

У разі Fas-залежного апоптозу рецептор Fas індукує апоптотичний сигнал шляхом зв'язування зі своїм лігандом — Fas лігандом (FasL), так звана Fas/FasL система. FasL існують у двох формах: мембранозв'язаній (mFasL) та розчинній (sFasL) [1, 8].

Тривалий час апоптоз визнавали механізмом, завдяки якому організм, з одного боку, видаляє «не потрібні» в певний момент нормальні клітини (в процесі ембріогенезу, клітини слизових оболонок, старі клітини), а з іншого — патологічні клітини. Наприклад, клітини з генетичними ураженнями або пошкоджені вірусами, небажаність яких для організму зрозуміла. Тому апоптоз у таких випадках було названо «альтруїстичним суїцидом» клітини, бо вона шляхом своєї загибелі рятує увесь організм [5, 10].

Нещодавно було встановлено, що апоптоз відіграє критичну роль при деяких серцево-судинних захворюваннях [3, 4]. Довго вважалося, що такі високодиференційовані клітини, як кардіоміоцити не гинуть унаслідок апоптозу. І лише останніми роками в експериментальних роботах показано, що кардіоміоцити підлягають апоптозу під впливом ішемії, імунозапалення й токсичних чинників [6, 11]. Незначну кількість клінічних робіт присвячено вивченню плазматичних маркерів апоптозу при серцево-судинній патології. Наприклад є дані, що циркулюючий рівень sFas, молекули, яка є інгі-

бітором апоптозу, був підвищений у хворих на застійну серцеву недостатність (СН) [7]. А в іншому дослідженні у пацієнтів із застійною СН встановлено підвищений циркулюючий рівень sFasL, молекули, яка є промотором апоптозу [7]. Визначено, що рівень sFas у плазмі крові хворих на гострий інфаркт міокарда значно перевищував аналогічний показник пацієнтів з інфарктом міокарда в анамнезі та хворих на стабільну стенокардію. Тоді як рівень sFasL не відрізнявся в цих групах хворих [8]. Значно менше є даних щодо вивчення плазматичних маркерів апоптозу при артеріальній гіпертензії (АГ) [9].

Мета дослідження — вивчення активності sFasL у хворих на артеріальну гіпертензію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 40 пацієнтів з АГ віком ($52,2 \pm 1,65$) року. Серед них жінок — 23 (57,5%), чоловіків — 17 (42,5%). Офісний артеріальний тиск (АТ) вимірювали в ранкові години в положенні пацієнта сидячи у стані спокою тричі з інтервалом дві хвилини. Аналізували середньоарифметичне значення систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ). Частоту серцевих скорочень визначали одразу після другого вимірювання АТ. Наявність, ступінь та стадію АГ встановлено за критеріями, рекомендованими Українським товариством кардіологів (2004) та Європейським товариством з артеріальної гіпертензії/Європейським товариством з кардіології (2003).

Усім хворим проведено загальноклінічне обстеження. Вміст sFasL у плазмі крові визначено за допомогою тест-системи human sFas Ligand Elisa (Bender MedSystems, Австрія). В дослідження не включали пацієнтів із вторинною АГ, супутньою онкопатологією, гострими та хронічними запальними захворюваннями, цукровим діабетом.

Статистичну обробку отриманих даних здійснено стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакета статистичних програм Statistica 6.0. Результати наведено як ($M \pm m$), де M — середнє значення показника, m — стандартна похибка. Достовірність розбіжностей між дос-

ліджуваними показниками визначали за допомогою двовибіркового t-критерію Стьюдента та критерію згоди χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Середня тривалість АГ у загальній групі хворих становила ($9,05 \pm 1,25$) року, САТ — ($176,55 \pm 3,68$) мм рт. ст., ДАТ — ($106,56 \pm 1,74$) мм рт. ст. Частота виявлення sFasL у плазмі крові — (75 ± 7) % при середньому значенні ($0,31 \pm 0,04$) нг/мл.

З метою вивчення впливу АТ на вміст sFasL пацієнтів було розділено на групи залежно від рівня підвищення АТ: 1-ша група ($n = 21$) САТ < 180 мм рт. ст., ДАТ < 110 мм рт. ст. (1—2 ступінь АГ); 2-га група ($n = 19$) САТ \geq 180 мм рт. ст., ДАТ \geq 110 мм рт. ст. (3 ступінь АГ). Результати порівняльної характеристики цих груп хворих наведено в табл. 1.

У значній кількості хворих на АГ визначено sFasL: в 1-й групі — у 16 пацієнтів із 21 (76 ± 10) % та в 2-й групі — у 14 пацієнтів із 19 (74 ± 10) %, що узгоджується з іншими експериментальними даними. Механічні сили, які є в перевантаженому тиском серці, є однією з основних форм клітинного пошкодження, що може бути причиною апоптотичної загибелі клітин. Встановлено, що ізометричне розтягування папілярних м'язів або кардіоміоцитів, ізольованих із дорослих щурів, підвищує відсоток апоптотичних клітин [2].

Підвищену кількість апоптотичних клітин продемонстровано під час вивчення експериментальних моделей гіпертензії у тварин: щурів, мишей та хом'яків [5].

На відміну від цих результатів у генетичних моделях гіпертензії показано, що механічних стрес не є головним індуктором апоптозу, оскільки феномен апоптозу спостерігався незалежно від рівня АТ [5, 11]. У цих дослідженнях не простежується чіткий взаємозв'язок між апоптозом кардіоміоцитів та рівнем кров'яного тиску при генетичній гіпертензії. Подібні дані одержано і у нашому клінічному дослідженні хворих на АГ. Середні значення та частота виявлення sFasL достовірно не відрізнялися ($P = 0,52$ за t-критерієм Стьюдента; $P = 0,87$ за критерієм згоди χ^2 відповідно) у пацієнтів з різним ступенем підвищення АТ. Тенденцію щодо незначного зниження цих показників у разі збіль-

шення величини АТ можна пояснити довшою тривалістю захворювання та віком хворих. На нашу думку, не виключена можливість того, що активність маркера апоптозу — sFasL знижується з віком та терміном перебігу АГ, на кшталт регуляції продукції прозапального цитокіна — фактора некрозу пухлин α . З іншого боку, АТ — величина непостійна та коливається протягом доби, чим, можливо, і пояснюється відсутність взаємозв'язку між рівнем АТ та sFasL.

Серцева недостатність є маніфестацією погіршення перебігу серцево-судинних захворювань та характеризується втратою контрактильних елементів міокарда та/або перевантаженням об'ємом або тиском. Однією з головних причин розвитку СН є артеріальна гіпертензія [3, 6]. Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) компенсує перевантаження тиском та нормалізує систолічний стрес стінки, тому серцева функція зберігається. Однак у подальшому ця адаптивна гіпертрофія супроводжується структурними модифікаціями в серцевому м'язі, до яких належать порушення експресії генів, недостатня васкуляризація, фіброз та втрата кардіоміоцитів. Таким чином, компенсаторна відповідь неминуче зумовлює перехід до СН та прогрес контрактильної дисфункції. Оскільки некроз кардіоміоцитів не є характерним явищем для гістологічної картини СН, виникло припущення, що втрата функціонуючих клітин, яка спостерігається у разі переходу від компенсаторної гіпертрофії до СН, спричинена саме апоптозом [3, 7, 10].

У цьому дослідженні проаналізовано динаміку активності індуктора апоптозу sFasL залежно від ступеня СН у хворих на АГ (табл. 2).

Отримані нами результати підтверджують ці експериментальні спостереження та дані клінічних досліджень щодо підвищення плазматичного вмісту sFasL при СН [2, 6]. Як видно з таблиці, частота виявлення та середній рівень sFasL у плазмі крові хворих 2-ї групи достовірно ($P = 0,045$ згідно з критерієм згоди χ^2 ; $P = 0,042$ згідно з t-критерієм Стьюдента відповідно) перевищували аналогічні показники хворих 1-ї групи незалежно від рівня підвищення АТ. Значення АТ при цьому суттєво у групах не відрізнялися ($P > 0,05$ за t-критерієм Стьюдента в усіх випадках).

Таблиця 1. Плазматичний рівень sFasL залежно від ступеня підвищення артеріального тиску

Показник	1-ша група (n = 21)		2-га група (n = 19)	
	САТ < 180 мм рт. ст., ДАТ < 110 мм рт. ст.		САТ \geq 180 мм рт. ст., ДАТ \geq 110 мм рт. ст.	
Вік, роки	50,57 \pm 2,47		54,00 \pm 2,17	
Тривалість АГ, роки	6,43 \pm 1,34		11,95 \pm 2,00	
САТ, мм рт. ст.	158,46 \pm 2,19		196,54 \pm 3,73	
ДАТ, мм рт. ст.	99,72 \pm 1,51		114,12 \pm 2,25	
ЧСС, уд./хв	85,30 \pm 2,66		78,42 \pm 3,10	
sFasL, нг/мл	0,32 \pm 0,05		0,30 \pm 0,05	
Частота виявлення sFasL, %	76 \pm 10		74 \pm 10	

Таблиця 2. Плазматичний рівень sFasL залежно від ступеня серцевої недостатності

Показник	1-ша група (n = 18) СН 0-I ст.	2-га група (n = 22) СН IIa ст.
САТ, мм рт. ст.	172,69 ± 4,75	179,70 ± 5,48
ДАТ, мм рт. ст.	106,71 ± 2,29	106,44 ± 2,61
ЧСС, уд./хв	85,97 ± 3,47	78,80 ± 2,35
sFasL, нг/мл	0,29 ± 0,06	0,33 ± 0,04
Частота виявлення sFasL, %	67 ± 11	82 ± 8

ВИСНОВКИ

Встановлено високу частоту виявлення індуктора апоптозу — sFasL у плазмі крові, що свідчить про можливість наявності Fas-залежного апоптозу у хворих на АГ. Максимальний рівень та частота sFasL спостерігалися при СН IIa ст. порівняно з

СН 0 ст. та СН I ст. Це може бути підтвердженням того, що апоптоз є однією з причин, які призводять до розвитку серцевої дисфункції при АГ. Циркулюючий sFasL може відігравати важливу роль як маркер патофізіологічних станів, пов'язаних з апоптозом при АГ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Степанов Ю.М., Фильченков А.А., Кушлинский Н.Е. Система Fas/Fas-лиганд. — К.: ДІА, 2000. — 48 с.
2. Bang S., Jeong E.J., Kim I.K. et al. Fas- and tumor necrosis factor-mediated apoptosis uses the same binding surface of FADD to trigger signal transduction. A typical model for convergent signal transduction // J. Biol. Chem.— 2000.— Vol. 275.— P. 36217—36222.
3. Bozkurt B. Activation of cytokines as a mechanism of disease progression in heart failure // Ann. Rheumatol. Dis.— 2000.— Vol. 59.— P. 90—93.
4. Feldmann A.M., Combes A., Wagner D. et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure // J. Am. Coll. Cardiol.— 2000.— N 35.— P. 537—544.
5. Fortuno M.A., Ravassa S., Fortuno A. et al. Cardiomyocyte apoptotic cell death in arterial hypertension. Mechanisms and potential management // Hypertens.— 2001.— Vol. 38.— P. 1406—1412.

6. Mann D.L. Recent insights into the role of tumor necrosis factor in the failing heart // Heart Failure Reviews.— 2001.— N 6.— P. 71—80.
7. Niebauer J. Inflammatory mediators in heart failure // Int. J. Cardiol.— 2000.— N 72.— P. 209—213.
8. Ohtsuka T., Hamada M., Sasaki O. et al. Clinical implications of circulating soluble Fas and Fas ligand in patients with acute myocardial infarction // Coron. Artery Dis.— 1999.— Vol. 10 (4).— P. 221—225.
9. Okura T., Watanabe S., Jiang Y. et al. Soluble FAS ligand and atherosclerosis in hypertensive patients // J. Hypertens.— 2002.— Vol. 20.— P. 895—898.
10. Sabbah H.N. Apoptotic cell death in heart failure // Cardiovasc. Res.— 2000.— Vol. 45.— P.704—712.
11. Tabet J.Y., Lopes M.E., Champagne S. et al. Inflammation, cytokines and anti-inflammatory therapies in heart failure // Arch. Mal Coeur.— 2002.— N 95.— P. 204—212.

sFasL — ИНДУКТОР АПОПТОЗА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Т.В. Ащеулова

Изучена активность индуктора апоптоза — sFasL у больных с артериальной гипертензией. Полученные результаты свидетельствуют о возможном вовлечении Fas-медиаторного апоптоза в патогенез артериальной гипертензии и развитие сердечной дисфункции. Циркулирующий sFasL может играть важную роль как маркер патофизиологических состояний, связанных с апоптозом при артериальной гипертензии.

sFasL — APOPTOSIS INDUCITOR AT ARTERIAL HYPERTENSION

Т.В. Ashcheulova

Apoptosis inducer sFasL activity in the patients with arterial hypertension has been studied. The obtained data suggest possible involving of Fas-mediated apoptosis in the pathogenesis of arterial hypertension and development of heart dysfunction. Circulating sFasL could play an important role as a marker of pathophysiological conditions associated with apoptosis in arterial hypertension.