

**Н.В. Лысенко**Харьковский  
государственный  
медицинский университет

# ЭНДОТЕЛИН-1 И ЦИКЛИЧЕСКИЙ ГУАНОЗИНМОНОФОСФАТ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С СИНДРОМОМ РЕЙНО

**Ключевые слова:***ревматоидный артрит,  
синдром Рейно, показатели  
эндотелиальной дисфункции,  
холодовая нагрузка.*

**Резюме.** У 130 больных ревматоидным артритом (РА) в базальных условиях и после холодовой нагрузки изучены эндотелин-1 (ЭТ-1), циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), соотношение вазоконстрикторы/вазодилаторы (ЭТ-1/цГМФ). У 37 больных РА ассоциирован с синдромом Рейно (СР). Контрольная группа — 30 здоровых добровольцев. У больных РА с СР в ответ на холодную нагрузку наблюдали повышение содержания ЭТ-1 и отсутствие изменений цГМФ в плазме крови, достоверное повышение соотношения ЭТ-1/цГМФ за счет изменений ЭТ-1.

**ВВЕДЕНИЕ**

В патогенезе различных заболеваний значительную роль играют нарушения функции эндотелия (Filep J.G. et al., 1995). В настоящее время эндотелий рассматривают как многофункциональный эндокринный орган, регулирующий деятельность сердечно-сосудистой системы (Bhagat K., 1998). Эндотелиальные клетки синтезируют и высвобождают биологически активные субстанции, контролирующие тонус и рост подлежащей гладкомышечной ткани сосудов. Эти субстанции включают мощные вазодилаторы и ингибиторы факторов роста — эндотелиальный фактор релаксации, впоследствии идентифицированный как оксид азота (NO), натрийуретический пептид типа С, простаглицлин, недавно открытый пептид адреномедулин и один из самых мощных известных на сегодня вазоконстрикторов — эндотелин-1 (ЭТ-1) (Miller L.M., Morgan R.F., 1993; Filep J.G. et al., 1995; Mangiafico R.A. et al., 1996b).

Изучали роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе атеросклероза, артериальной и легочной гипертензии, почечной недостаточности, при некоторых других патологических состояниях (Filep J.G. et al., 1995; Bhagat K., 1998). Единичные работы посвящены исследованию показателей эндотелия в патогенезе синдрома Рейно (СР) (Blann A.D. et al., 1993; Bottomley W., Goodfield M., 1994). При этом, как правило, СР не выделяют в рамках одного заболевания и контрольную группу составляют здоровые лица. Недостаточно изучены нарушения вазоконстрикторных и вазодилатирующих субстанций у больных с СР при ревматоидном артрите (РА).

Цель настоящей работы заключалась в изучении содержания ЭТ-1 и вторичного мессенджера NO — циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) — в базальных условиях и после холодовой нагрузки.

**ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Всего обследовано 130 больных РА в возрасте  $49,5 \pm 14,3$  года, находившихся на лечении в артрологическом отделении медико-санитарной части № 2 Харьковского завода тракторных двигателей за период 1995–2000 г. Лиц мужского пола было 26, женского — 104. СР диагностирован у 37 пациентов (29 — женщин и 8 — мужчин). Средняя продолжительность заболевания —  $7,01 \pm 1,96$  года. Диагноз РА устанавливали на основании критериев Американской ревматологической ассоциации. Для диагностики СР применяли критерии E. Allen и G. Brown.

В соответствии с целью исследования все больные РА были разделены на две группы: 1-ю группу составили больные РА без СР, 2-ю — больные РА с СР.

Контрольная группа (КГ) представлена 30 здоровыми добровольцами, возраст и пол которых сопоставимы с таковыми больных 1-й и 2-й групп.

Количественное определение ЭТ-1 в плазме крови радиоиммунологическим методом проводили с помощью наборов фирмы DRG (США). Все предоставленные реактивы использовали согласно прилагаемой инструкции для проведения анализа. Концентрацию цГМФ определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов АО «Биоиммуноген» (Россия). Оба показателя определяли до и пос-

ле холодовой нагрузки, которую проводили по модифицированной методике Б.П. Алексеева (1970).

Проводили статистическую обработку с вычислением значения среднего арифметического, его среднего квадратического отклонения и ошибки среднего арифметического. Достоверность различий (p) между сравниваемыми группами больных по изученным показателям устанавливали с помощью t-критерия.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Как следует из приведенных данных, исходное содержание ЭТ-1 (до холодовой нагрузки) у лиц 1-й и 2-й групп практически не отличалось от таковой у здоровых лиц. Данные табл. 1 свидетельствуют, что содержание ЭТ-1 у больных 2-й группы было несколько ниже, а 1-й — выше, чем у лиц КГ. Различия эти, однако, не являются статистически значимыми. Эти данные сопоставимы с результатами W. Bottomley и M. Goodfield (1994), для больных с СР.

Таблица 1

Содержание ЭТ-1 в плазме крови здоровых добровольцев и больных РА до и после холодовой нагрузки (M±SD)

Группа	Содержание ЭТ-1, пг/мл		p
	до холодовой нагрузки	после холодовой нагрузки	
КГ, n=30	5,32±1,63	5,41±1,78	>0,05
1-я, n=93	5,47±2,34	9,56±2,38	<0,001
2-я, n=37	5,27±1,79	5,93±1,83	>0,05

Реакции ЭТ-1 на холодовую нагрузку у обследуемых всех групп оказались принципиально разными. У лиц КГ содержание ЭТ-1 после холодовой нагрузки практически не изменялось. У больных 2-й группы холодовая нагрузка проявлялась статистически незначимым повышением содержания ЭТ-1. У больных 1-й группы в ответ на холодовую нагрузку отмечалось повышение содержания ЭТ-1 почти в 2 раза. Подобные данные у больных с эссенциальным акроцианозом были получены R.A. Mangiafico и соавторами (1996a).

В отличие от ЭТ-1 не установлено существенных значимых различий в содержании и реакциях на холодовую нагрузку цГМФ в плазме крови у лиц КГ и 2-й группы. Соответствующие данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Содержание ЭТ-1 в плазме крови здоровых добровольцев и больных РА до и после холодовой нагрузки (M±SD)

Группа	Уровень цГМФ, нмоль/мл		p
	до холодовой нагрузки	после холодовой нагрузки	
КГ, n=30	6,90±1,63	7,14±2,32	>0,05
1-я, n=93	7,42±1,93	7,93±2,21	>0,05
2-я, n=37	7,63±1,79	7,41±2,19	>0,05

До холодовой нагрузки содержание цГМФ у лиц КГ было недостоверно ниже по сравнению с таковым больных 1-й и 2-й групп. Его содержание у больных РА обеих групп оказалось примерно одинаковым. Реакций на холодовую нагрузку ни в одной из групп не отмечено, изме-

нения носили исключительно характер тенденции (см. табл. 2).

Принимая во внимание, что ЭТ-1 — один из самых мощных вазоконстрикторов и NO-вазодилататоров, представлялось целесообразным проанализировать соотношение ЭТ-1/цГМФ у здоровых и больных РА (рисунок).

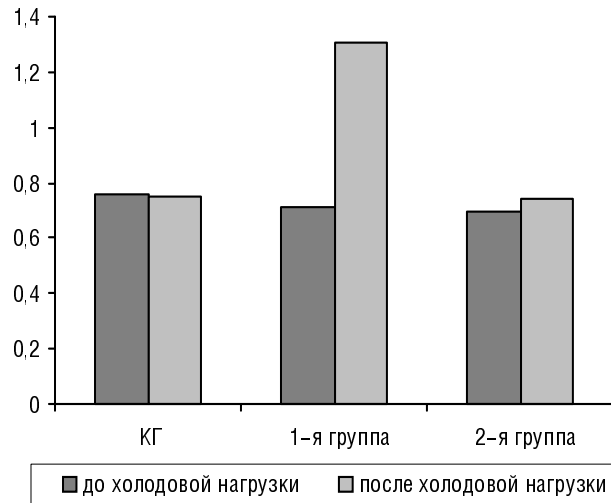


Рисунок. Соотношение ЭТ-1/цГМФ у здоровых и больных РА сравниваемых групп

У лиц КГ не отмечали реакции на холодовую нагрузку. До нагрузки соотношение ЭТ-1/цГМФ составляло 0,76±0,17, после нее — 0,75±0,24, то есть различия недостоверны. У больных 1-й группы реакции на холодовую нагрузку соответствовали таковым реакциям ЭТ-1. У больных 2-й группы значения показателя до и после холодовой нагрузки составили 0,7±0,21 и 0,74±0,24 соответственно. Как и в КГ, различия недостоверны. У больных 1-й группы на холодовую нагрузку отмечалось значимое повышение соотношения от 0,71±0,19 до 1,31±0,34 (p<0,001), обусловленное повышением содержания ЭТ-1, но не цГМФ.

Повышение экспрессии ЭТ-1 у больных 1-й группы вначале является, по-видимому, компенсаторным, так как первоначально незначительное повышение содержания ЭТ-1 через его рецепторы, расположенные в эндотелии, способствует вазодилатации путем активации синтеза NO, простаглицина и других эндотелиальных факторов релаксации.

Однако с повышением содержания концентрации ЭТ-1 он достигает гладкомышечных клеток и активирует эндотелиновые рецепторы гладких мышц, вызывая вазоконстрикцию и гипертрофию этих клеток. Таким образом формируется порочный круг вазоконстрикции и клеточного повреждения.

В нашем исследовании в КГ холодовая нагрузка не приводила к изменению содержания ЭТ-1 и цГМФ, возможно, вследствие компенсаторного взаимодействия этих биологических субстанций. У больных 2-й груп-

пы повышение содержания уровня ЭТ-1 сопровождалось повышением содержания цГМФ. При этом соотношение ЭТ-1/цГМФ существенно не изменялось, что позволяет считать компенсаторные механизмы достаточными.

У больных 1-й группы при значительном повышении содержания ЭТ-1 изменения содержания цГМФ в плазме крови не происходило. Это может свидетельствовать о том, что у таких пациентов компенсаторные механизмы, отвечающие за вазорелаксацию, исчерпаны или изначально несовершенны. Соответственно повышается соотношение ЭТ-1/цГМФ.

Для последующего анализа больные 1-й группы были разделены на подгруппы в зависимости от отсутствия (подгруппа 2А, n=23) или наличия (подгруппа 2В, n=14) трофических нарушений.

Содержание ЭТ-1 у больных подгруппы 2А исходно составило  $5,41 \pm 1,64$  пг/мл, а подгруппы 2В —  $5,52 \pm 1,72$  пг/мл. Различия между показателями в подгруппах по сравнению с таковыми в КГ и 2-й группе — недостоверны.

Проведение холодовой нагрузки привело к повышению содержания ЭТ-1 у больных обеих подгрупп. В подгруппе 2А — до  $8,32 \pm 2,41$  пг/мл ( $p < 0,001$  по сравнению с данными обследованных КГ и 2-й группы), в подгруппе 2В — до  $11,3 \pm 2,74$  пг/мл ( $p < 0,01$  по сравнению с данными у больных подгруппы 2А,  $p < 0,001$  по сравнению с данными у лиц КГ и 2-й группы).

Содержание цГМФ у пациентов подгруппы 2А после холодовой нагрузки снизилось с  $7,7 \pm 2,5$  нмоль/л до  $7,2 \pm 2,67$  нмоль/л, различия по сравнению с данными у лиц КГ и 2-й группы — недостоверны; в подгруппе 2В — с  $7,4 \pm 2,93$  нмоль/л до  $7 \pm 2,63$  нмоль/л, различия между показателями у пациентов в подгруппах по сравнению с данными у лиц КГ и 2-й группы недостоверны.

При определении соотношения ЭТ-1/цГМФ установлено, что достоверное его повышение, связанное с повышением содержания ЭТ-1, происходило у больных обеих подгрупп.

Так, у лиц подгруппы 2А этот показатель изменялся от  $0,72 \pm 0,17$  до  $1,03 \pm 0,26$  ( $p < 0,001$  при сравнении данных у пациентов подгруппы до и после холодовой нагрузки и при сравнении данных у лиц КГ и 2-й группы после холодовой нагрузки).

У пациентов подгруппы 2В после холодовой нагрузки соотношение повысилось с  $0,7 \pm 0,21$  до  $1,39 \pm 0,32$  ( $p < 0,001$  соответственно). Примечательно, что показатель в данной пробе у лиц КГ и 2-й группы практически не изменялся.

Различия в реакциях больных подгрупп 2А, 2В состоят в том, что у лиц подгруппы 2В описанные изменения соотношения достоверно выше ( $p < 0,001$ ).

Данные свидетельствуют, что у больных 1-й группы с сопутствующими трофическими нарушениями отмечена более выраженная эндотелиальная дисфункция, которая проявляется, как минимум, более существенным нарушением контроля за гиперпродукцией ЭТ-1 и, как следствие, более высоким соотношением ЭТ-1/цГМФ.

Таким образом, в патогенезе СР при РА важное место занимает нарушение функции эндотелия, о чем свидетельствует достоверное повышение содержания ЭТ-1 в плазме крови больных после холодовой нагрузки. Стимулирующее влияние на выработку вторичного мессенджера NO — цГМФ — у таких больных отсутствует. Поэтому содержание цГМФ у больных 1-й группы не изменялось, и повышение соотношения вазоконстрикторы/вазодилаторы (ЭТ-1/цГМФ) происходит только за счет повышения содержания ЭТ-1. У лиц КГ и 2-й группы не наблюдали изменения данного соотношения.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Bhagat K.** (1998) Endothelial function and myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.*, 39: 312–317.
- Blann A.D., Illingworth K., Jayson M.I.** (1993) Mechanisms of endothelial cell damage in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *J. Rheumatol.*, 20(8): 1325–1330.
- Bottomley W., Goodfield M.** (1994) A pathogenic role for endothelin in Raynaud's phenomenon? *Acta Derm. Venereol.*, 74(6): 433–434.
- Bunker C.B., Goldsmith P.C., Leslie T.A., Hayes N., Foreman J.C., Dowd P.M.** (1996) Calcitonin gene-related peptide, endothelin-1, the cutaneous microvasculature and Raynaud's phenomenon. *Br. J. Dermatol.*, 134(3): 399–406.
- Filep J.G., Bodolay E., Sipka S., Gyimesi E., Csipo I., Szegedi G.** (1995) Plasma endothelin correlates with antiendothelial antibodies in patients with mixed connective tissue disease. *Circulation*, 92(10): 2969–2974.
- Mangiafico R.A., Malatino L.S., Santonocito M., Spada R.S., Tamburino G.** (1996a) Plasma endothelin-1 concentrations during cold exposure in essential acrocyanosis. *Angiology*, 47(11): 1033–1038.
- Mangiafico R.A., Malatino L.S., Spada R.S., Santonocito M.** (1996b) Circulating endothelin-1 levels in patients with «a frigore» vascular acrosyndromes. *Panminerva Med.*, 38(4): 229–233.
- Miller L.M., Morgan R.F.** (1993) Vasospastic disorders. Etiology, recognition and treatment. *Hand. Clin.*, 9(1): 171–187.

#### ЕНДОТЕЛІН-1 ТА ЦИКЛІЧНИЙ ГУАНОЗИНМОНОФОСФАТ У ПЛАЗМІ КРОВІ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, АСОЦІЙОВАНИЙ ІЗ СИНДРОМОМ РЕЙНО

*Н.В. Лисенко*

**Резюме.** У 130 хворих на ревматоїдний артрит (РА) у базальних умовах та після навантаження холодом вивчені ендотелін-1 (ЕТ-1) та циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ), співвідношення ЕТ-1/цГМФ. У 37 хворих РА асоційований із синдромом Рейно (СР). Контрольна група — 30 здорових добровольців. У хворих на РА з СР у відповідь на навантаження холодом спостерігали підвищення ЕТ-1 та відсутність змін цГМФ у плазмі крові, достовірне підвищення співвідношення ЕТ-1/цГМФ за рахунок змін ЕТ-1.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, синдром Рейно, показники ендотеліальної дисфункції, навантаження холодом.

**ENDOTHELIN-1 AND CYCLIC GUANOZINMONOPHOSPHATE IN THE PLASMA OF THE RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH RAYNAUD'S PHENOMEN**

*N.V. Lysenko*

**Summary.** Endothelin-1 (ET1), cyclic guanosinomonophosphate (cGMF), vasoconstrictor/vasodilator (ET1/cGMF) balance in basal condition and after cold stress were studied in 130 patients with rheumatoid arthritis. Raynaud's phenomenon have 37 of these patients. Control group included 30 pa-

tients. In the Rheumatoid Arthritis patients with Raynaud's Phenomen cold stress led to increasing of ET1 and there were no changes in cGMF plasma level. Significant increasing of ET1/cGMF balance after the cold stress in the patients with Raynaud's Phenomen was observed.

**Key words:** rheumatoid arthritis, Raynaud's phenomenon, markers of endothelial dysfunction, cold stress.

**Адрес для переписки:**

Лысенко Наталья Владимировна  
61022, Харьков, просп. Ленина, 4  
Харьковский государственный медицинский университет

**РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ**

**Новозеландські змішані лінії: генетична модель системного червоного вовчачка для оцінки впливу екологічних чинників**

*Rudofsky U.H., Lawrence D.A. (1999) New Zeland mixed mice: a genetic systemic lupus erythematosus model for assessing environmental effects. Evn. Helth Perspective, 107(5): 713–721.*

Системний червоний вовчак (СЧВ) — це множинно-фенотипове аутоімунне (AI) захворювання. Ознакою СЧВ є утворення аутоантитіл з антидволанцюговою ДНК та накопичення імунних комплексів у нирках, шкірі та головному мозку. Іншими фенотиповими факторами є артрит, анемія, різна патологія центральної нервової системи, а також різноманітні аутоімунні тіла. Серйозний ризик розвитку патології існує у жінок дотородного віку. Проведений аналіз мишачого СЧВ свідчить про те, що схильність — це чинник цілого полігенетичного комплексу, який також впливає на процес виникнення та розвитку СЧВ. Автори обговорюють гено- та фенотипові характеристики групи рекомбінантних спадкових ознак мишей зі схильністю до СЧВ, які вилучені з мишей-попередників ліній NZB або NZW (тобто класичної моделі вовчачка материнських ліній жіночого гібриду F<sub>1</sub>). Рекомбінація та ресортування таких спадкових геномів призводять до народження мишей ліній NZM (новозеландських змішаних) зі специфічним характером проникнення захворювання нирок та інших аутоімунних ознак (наприклад, позитивна анемія Кумбза та неврологічні дефіцити). Локуси множинної схильності спадкових ліній свідчать про те, що СЧВ успадковується як порогова ознака. Оскільки деякі з таких локусів локалізовані разом з локусами схильності до інсуліно-залежного цукрового діабету діабетичних ліній без ожиріння, очевидно, що вони є хворобоспецифічними та аутоімуннопромоторними генами. Автори припускають, що миші лінії NZM,

особливо такі, що характеризуються більш слабким проникненням захворювання або частковими генотипами, є кращою генетичною моделлю для оцінки ефектів екологічних чинників на розвиток СЧВ та аутоімунності.

**Острый интерстициальный нефрит, осложняющий IgA-нефропатию**

*Johnson D.W., Axelsen R.A., Hawley C.M. (1995) Acute interstitial nephritis complicating IgA nephropathy. Clin. Nephrol., 5: 342–343.*

Впервые описывается случай развития тяжелого, не вызванного с олигурией, острого поражения почек при сочетании IgA-нефропатии и острого интерстициального нефрита у мужчины 39 лет. Быстрое улучшение клинической картины болезни и показателей биохимических наблюдалось после терапии этилпреднизолоном.

**Модифицированный режим перорального применения ондансетрона при индуцированной циклофосфамидом рвоте у больных волчаночным нефритом**

*Yarboro Ch.H., Wesley R., Amantea M.A., Klippel J.H., Pucino F. (1996) Modified oral ondansetron regimen for cyclophosphamide-induced emesis in lupus nephritis. Ann. Pharmacother., 7–8: 752–755.*

Модифицированный режим применения ондансетрона (по 8 мг 3 раза в сутки каждые 4 ч внутрь) и дексаметазона (10 мг однократно внутрь) исследовали у 14 больных волчаночным нефритом, получавших циклофосфамид. Антиэметическую терапию начинали через 4 ч после инфузии циклофосфамидом. Ни у кого из 14 больных не отмечалось тошноты или рвоты (при 95% доверительном интервале частота эметического действия циклофосфамида составила 0–19,3%). Стандартные антиэметические схемы, ранее применявшиеся у этих больных, были неэффективными.