

ДЕСКВАМАЦИОННЫЙ АПОПТОЗ (ANOIKIS) ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БЛЯШЕЧНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

А.Ю.Афони́на, А.М.Литвяков

УО «Витебский государственный медицинский университет»,
г.Витебск, Республика Беларусь

У пациентов с ревматоидным артритом, имеющих атеросклеротические бляшки в артериях, десквамационному апоптозу (anoikis) подвергается большее количество эндотелиальных клеток, чем у пациентов с ревматоидным артритом без выявленных бляшек. Длительность заболевания ревматоидным артритом является фактором, ассоциированным с появлением атеросклеротических бляшек и увеличением десквамации эндотелия.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклеротические бляшки, циркулирующие эндотелиоциты, anoikis.

Введение. Ревматоидный артрит (РА) является мощным фактором индукции преждевременного развития атеросклероза и его катастрофических осложнений [1]. Неблагоприятные гемодинамические события при атеросклерозе обусловлены формированием атероматозных бляшек (АБ), вызывающих стенозирование просвета артерий. АБ первично формируются как моноклональные пролифераты гладкомышечных клеток [2]. В основе патогенеза РА также лежит моноклональная пролиферация [3] фибробласт-подобных клеток синовиальной оболочки сустава (паннус). При обоих заболеваниях в комплексе неблагоприятных цитокиновых сдвигов ведущую роль играют эффекты проапоптозного цитокина ФНО- α [4]. Избыточная секреция моноклонально пролиферирующими клетками ФНО- α ведет к трансрецепторной (Fas/FasI) индукции «коллатерального» мембрансохраняющего, невоспалительного апоптоза (каспаза-3 зависимого) и/или мембранразрушающего, провоспалительного (RIPK-1 и/или RIPK-3 зависимого) апонекроза (некроптоза) нормальных эндотелиальных и гладкомышечных клеток в стенке артерий при атеросклерозе и нормальных синовиоцитов и хрящевых клеток в суставах при РА. Установлено, что классическому трансрецепторно индуцируемому апоптозу фиксированных клеток, которыми являются эндотелиоциты, должен предшествовать этап нарушения их связи с матриксом сосудистой стенки и выходом в свободную циркуляцию [5]. Такой вариант апоптоза, именуемый «anoikis» (*греч.* – «бездомность»), является основной причиной появления в крови свободно циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭ). Сужение просвета артерий в местах локализации

АБ влечет за собой локальное увеличение скорости кровотока, появление турбулентностей. Тем самым, создаются условия для механической травматизации («shear stress») эндотелиоцитов, что может являться сигналом опасности, индуцирующим anoikis этих клеток [5]. При РА обнаружено увеличение количества ЦЭ [6]. Однако, связи между количеством ЦЭ, распространенностью и структурными особенностями АБ при РА до настоящего времени не установлено.

Цель исследования – изучить связь между количеством ЦЭ в крови, присутствием, количеством и структурными особенностями АБ в доступных ультразвуковому исследованию артериях у пациентов с РА.

Материалы и методы. В исследование были вовлечены 40 пациентов с РА в возрасте от 48 до 62 лет, в том числе, 11 мужчин и 29 женщин. Заболевание РА продолжалось от 1 до 24 лет (в среднем – $8,3 \pm 5,4$ лет). Серопозитивный вариант РА диагностирован у 8 (20%), серонегативный – у 32 (80%) пациентов. Активность воспалительного процесса соответствовала I ст. у 6 (15%), II ст. – у 28 (70%), III ст. – у 6 (15%) пациентов. Рентгенологически II стадия была выявлена в 24 (85%), III стадия – в 6 (15%) случаях. Функциональный класс (ФК) I установлен у 12 (30%), II – у 28 (70%) пациентов. Сопутствующие заболевания в форме НПВС-гастропатии имели место у 28 (70%), функциональные заболевания кишечника – у 12 (30%), артериальная гипертензия не выше II ст. – у 6 (15%) обследованных лиц.

Все 40 пациенты регулярно принимали метотрексат в дозе от 12,5 до 15 мг 1 раз в неделю, фолиевую кислоту, нестероидные противовоспа-

лительные средства (диклофенак, нимесулид, мелоксикам) в обычной дозировке ежедневно, кроме дня приема метотрексата. 20 (50%) из них, все с высокой (II–III ст.) активностью заболевания, получали ежедневно метилпреднизолон в дозе от 4 до 10 мг per os.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) артерий выполнялось с помощью ультразвукового аппарата “Сономед-400С” с частотой излучения датчика 6,0–9,0 МГц. В ходе УЗИ оценивалось наличие, количество, структурные особенности атеросклеротических бляшек в сонных, подвздошных артериях, аорте (абдоминальный отдел).

Морфологическая идентификация и количественная оценка ЦЭ в периферической крови производилась с использованием метода J.Hladovec. Выполнялись мазки крови на предметных стеклах с последующими фиксацией, окрашиванием и микроскопическим анализом. Эндотелиоциты подсчитывались в камере Горяева с помощью светового микроскопа, оборудованного оптикоэлектронным преобразователем с выводом изображения на дисплей компьютера.

Результаты и их обсуждение. При ультразвуковом исследовании брюшного отдела аорты признаки атеросклеротического поражения выявлены у 28 (70%) пациентов. Изменение контура сосуда в виде извитости обнаружено в 14 (35%) случаях. Неоднородная по плотности структура сосудистой стенки была характерной для 28 (70%) пациентов. АБ на стенке брюшной аорты выявлены у 24 (60%) человек. В большинстве случаев (20 из 24) обнаруживалось несколько АБ – плоских, умеренно экзогенных, выступающих в просвет аорты на 3–4 мм.

При проведении ультразвукового исследования сонных и подвздошных артерий атеросклеротические изменения выявлены у 18 (45%) пациентов. Определялись: извитость контура сосуда у 6 (15%), структурная неоднородность стенки у 14 (35%), трехслойное акустическое изображение артериальной стенки у 2 (5%) обследованных лиц. Бляшки в сонных и подвздошных артериях обнаружены у 8 (20%) пациентов. Во всех случаях это были одиночные АБ – плоские, гомогенной структуры, с ровной поверхностью, не вызывающие сужение просвета сосуда более чем на 20%.

Имело место существенное различие по продолжительности заболевания РА между пациентами с АБ и без них. Продолжительность РА у пациентов с очагами атероматоза составила $12 \pm 2,4$ лет, у пациентов без АБ – $5 \pm 2,7$ лет ($p < 0,05$).

При выполнении определения ЦЭ, после фиксации и окраски мазков, свободные эндотелио-

циты представляли собой достаточно крупные клетки. Форма ЦЭ отличалась полиморфизмом: они выглядели округлыми, овальными, полигональными, что, вероятно, зависело от стадии их вовлечения в механизм апоптоза. Наиболее часто обнаруживались полигональные ЦЭ с одним ядром. Присутствие атеросклеротических бляшек сопровождалось достоверно более высоким уровнем ЦЭ. В крови пациентов с коротким анамнезом заболевания без выявленных АБ обнаружено 57 ± 17 ЦЭ/100 мкл, с наличием атеросклеротических бляшек – 112 ± 11 ЦЭ/100 мкл ($p < 0,05$).

Заключение. Проведенное исследование позволило установить, что наличие атеросклеротических бляшек в артериальных сосудах и продолжительность заболевания РА являются факторами, тесно связанными с индукцией anoikis эндотелия, что проявляется избыточным присутствием ЦЭ в смешанной периферической крови. Результаты исследования количества ЦЭ могут быть полезными в диагностическом процессе и прогностической оценке возможных неблагоприятных гемодинамических эксцессов, обусловленных развитием бляшечного атеросклероза магистральных артерий у пациентов с РА.

Выводы:

1. У пациентов, страдающих ревматоидным артритом, имеющих выявляемые ультразвуковым методом атеросклеротические бляшки в аорте и крупных артериях, десквамационному апоптозу (anoikis) подвергается большее количество эндотелиальных клеток, чем у пациентов с ревматоидным артритом без выявленных бляшек.

2. Длительность клинического течения ревматоидного артрита является существенным фактором, связанным с формированием атеросклеротических бляшек и увеличением интенсивности десквамации эндотелия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Quyyumi A.A. Is Rheumatoid Arthritis a Cardiovascular Risk Factor? // *Circulation*. – 2006. – Vol.114. – P.1137-1139.
2. Schwartz S.M., Murry C.E. Proliferation and the monoclonal origins of atherosclerotic lesions // *Annu Rev Med*. – 1998. – Vol.49. – P.437-460.
3. Imamura F. Monoclonal expansion of synovocytes in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*. – 1998. – Vol.41, Iss.11. – P.1979-1986.
4. Montecucco F., Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis // *Rheumatology*. – 2009. – Vol.48, Iss.1. – P.11-22.
5. Jia Hu [et al.]. Pressure shift mediated anoikis of endothelial cells in the flow field in vitro // *J. Biomedical Science and Engineering*. – 2010. – Vol.3. – P.206-212.
6. Vaudo G. [et al.]. Endothelial dysfunction in young

patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol.63. – P.31-35.

DESQUAMATION APOPTOSIS (ANOIKIS) OF ENDOTHELIAL CELLS AND PREVALENCE OF ARTERIAL PLAQUE ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Afonina A.Yu., Litvyakov A.M.

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

In patients with rheumatoid arthritis and atherosclerotic plaques in the arteries, a greater number of endothelial cells are susceptible to desquamation apoptosis (anoikis) as compared to those with rheumatoid arthritis without identified plaques. Duration of rheumatoid arthritis is a factor associated with the appearance of atherosclerotic plaques and increased desquamation of endothelium.

Keywords: rheumatoid arthritis, atherosclerotic plaques, circulating endothelial cells, anoikis.

УРОВЕНЬ НИКОТИНАМИД-ФОСФОРИБОЗИЛТРАНСФЕРАЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ

Ю.Р.Ахвердян, Б.В.Заводовский, Ю.В.Полякова, Л.Е.Сивордова, И.А.Зборовская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии» (ФГБНУ «НИИ КиЭР»), г.Волгоград, Российская Федерация

В статье рассматривается проблема остеоартроза (ОА) в контексте с системной воспалительной реакцией. Показана связь развития системного воспаления с провоспалительными цитокинами, продуцируемыми белой жировой тканью. Приведены литературные данные о роли никотинамид-фосфорилтрансферазы (НФРТ) в развитии ОА. Изучен уровень НФРТ в сыворотке крови у здоровых лиц и у пациентов с ОА. Показана связь между повышенным уровнем НФРТ и клиническими проявлениями ОА.

Ключевые слова: никотинамид-фосфорилтрансфераза, висфатин, Natp1, адипокины, остеоартроз.

Введение. Проблема остеоартроза (ОА) становится все более актуальной в связи с ростом частоты заболеваемости и поражением населения трудоспособного возраста. Патогенез данной патологии переосмыслен, и в настоящее время считается, что при ОА ведущее значение имеет хроническое синовиальное воспаление, которое приводит к дегенерации суставного хряща и изменениям субхондральной кости, а также является причиной болевого синдрома. Наличие воспалительной реакции при ОА подтверждено гистологически.

На наш взгляд, логично и правильно рассматривать воспалительную реакцию при ОА как частное проявление системного воспаления, которое является хроническим вялотекущим воспалительным процессом и тесно связано с выделением

белой жировой тканью целого ряда факторов, часть из которых имеет провоспалительную природу. К настоящему времени накоплены обширные сведения о цитокинах - молекулах, которые являются посредниками межклеточных взаимодействий и участвуют во многих физиологических и патологических процессах. К ним относят классические цитокины, такие как IL-6, IL-1 и TNF- α , а также адипокины (также являющиеся разновидностью цитокинов): лептин, адипонектин, резистин, висфатин и др.

Известно, что основным источником адипокинов являются инфильтрирующие жировую ткань макрофаги. Накопленные в литературе данные показывают, что адипокины вырабатывают практически весь перечень компонентов, активизирующих дегенеративные процессы и воспаление.