

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК [616.12-008.331.1:616.379-008.64]-078:57.083.3

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И АКТИВНОСТЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

ENDOTHELIAL FUNCTION AND ACTIVITY OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH HYPERTENSION ASSOCIATED WITH OBESITY

**Т.В. Ащеулова, О.Н. Ковалева, Н.Н. Герасимчук,
Н.А. Сафаргалина-Корнилова**

T.V. Ashcheulova, O.N. Kovalyova, N.N. Gerasimchuk, N.A. Safargalina-Kornilova

*Харьковский национальный медицинский университет
Украина, 61022, г. Харьков, проспект Ленина, 4*

*Kharkiv National Medical University
Ukraine, 61022, Kharkiv, Lenina Av., 4*

E-mail: pim1bioetics@gmail.com

Аннотация. В статье представлена клинически установленная взаимосвязь повышенного артериального давления с увеличением массы тела, показано, что одной из наиболее ранних фаз патогенеза данной сочетанной патологии является развитие эндотелиальной дисфункции. Дана характеристика эндотелиальной дисфункции как нарушению равновесия противоположно действующих начал, возникновение «порочных кругов», нарушающих гемоваскулярный гемостаз. Обсуждена роль активности провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли- α , в развитии эндотелиальной дисфункции.

Resume. The article presents a clinically established relationship of elevated blood pressure (BP) with an increase in body weight. It also shows that one of the earliest phase in the pathogenesis of this disease is concomitant development of endothelial dysfunction. The characteristic of endothelial dysfunction (ED) is the opposite of the imbalance of the active principles, the appearance of a "vicious circle" that violate hemovascular hemostasis.

The role of the activity of inflammatory cytokines, particularly TNF- α , in the development of endothelial dysfunction is discussed.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ожирение, оксид азота, S-нитрозотиол, фактор некроза опухоли- α , эндотелиальная NO-синтаза, индуцибельная NO-синтаза.

Keywords: hypertension, obesity, nitric oxide, S-nitrosothiol, tumor necrosis factor- α , endothelial NO-synthase, inducible NO-synthase.

Во всем мире гипертоническая болезнь (ГБ) занимает ведущее место в структуре кардиальной патологии и, в связи с распространением среди лиц трудоспособного возраста и ранним развитием осложнений, приводящие к длительной потере трудоспособности и инвалидизации, является актуальной медико-социальной проблемой. Функцию пускового и моделирующего механизма развития патологических изменений сердечно-сосудистой системы, определяющих продолжительность жизни больного, такие как коронарных и церебральных сосудов, склеротические изменения внутренних органов, развитие сердечной недостаточности, выполняет артериальная гипертония (АГ) [Blake et al., 2003; Бойцов, 2006]. В настоящее время проблема АГ выходит за рамки медицинской, принимая multidisciplinary и социально значимый характер [Денисова и др., 2008].

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается пропорционально росту систолического и диастолического артериального давления (АД). Своевременный контроль и адекватная коррекция АД позволяет снизить заболеваемость и смертность от мозговых атак и инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти.

Многочисленными клиническими исследованиями установлена взаимосвязь повышенного АД с увеличением массы тела. В частности, в исследовании INTERSALT, проведенном в 52 популяционных группах, выявлена прямая корреляция между индексом массы тела (ИМТ) и повышенным АД [Dyer et al., 1994]. В одном наиболее масштабном исследовании Hypertension Control Program установлено, что у 50% обследуемых среднего возраста с избыточной массой тела имеет место ГБ, а 2/3 случаев ГБ связаны с ожирением [Stamler et al., 1987]. По данным Фремингемского исследования 78% мужчин и 65% женщин с ГБ страдают ожирением. Так, с увеличением массы тела на 4.5 кг систолическое АД (САД) повышается в среднем на 4 мм.рт.ст. (у мужчин – на 4.4 мм.рт.ст, у женщин – 4.2 мм.рт.ст), т.е. увеличение массы тела на 1 кг сопровождается повышением АД на 1 мм.рт.ст. [Alisson et al., 1997]. Эти данные подтверждены исследованиями Swedish Obesity Study [Sjostrom, Lissner, 1997], согласно которым у 44–51% лиц с ожирением выявлена ГБ. Следовательно, увеличение массы тела является потенциальным фактором риска ГБ. В настоящее время отмечен рост числа лиц с морбидным ожирением, когда ИМТ превышает 40 кг/м². В США данное ожирение наблюдается у 2.8% мужчин и 6.9% женщин; в Украине – у 1.7% взрослого населения.

В последнее время появился термин «obesity induced hypertension» («гипертензия, индуцированная ожирением»). Благодаря достижениям в области изучения механизмов, регулирующих энергетический обмен и нейрогуморальный гомеостаз, созданы новые концепции, объясняющие патогенетическую взаимосвязь ожирения и повышенного АД. Доказана тесная корреляция сердечно-сосудистых заболеваний и их смертности с составляющими метаболического синдрома: абдоминальным ожирением, АГ, толерантностью к глюкозе, гипертриглицеридемией, получившими название «смертельный квартет» или «синдром современного образа жизни». Основная причина данной проблемы – современный малоактивный образ жизни и нерациональное питание.

Абдоминальное ожирение (син. андронидное, висцеральное) чаще, чем периферическое (син. гиноидное), сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью от них, толерантностью к глюкозе, сахарным диабетом (СД) и дислипидемией [Ковалева и др., 2009 а, б].

Первым симптомом метаболического синдрома является избыточное отложение жира в верхней части туловища (абдоминальное ожирение). Именно он является главным депо биохимического каскада развития синдрома инсулинорезистентности, играет роль независимого предиктора эндотелиальной дисфункции (ЭД) даже у здоровых лиц [Ковалева, Ащеулова, 2004].

Патогенез ГБ у лиц с ожирением представляет собой многокомпонентный процесс, включая увеличение объема циркулирующей крови, вазоконстрикцию, гиперактивность симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), метаболические нарушения. Одной из ранних фаз патогенеза данной сочетанной патологии является развитие ЭД. Повышенный уровень ангиотензина, секретируемого адипоцитами, является важным связующим звеном между висцеральным ожирением и ЭД, что подтверждается корреляцией соотношения «окружность талии/окружность бедер» с уровне мРНК ангиотензиногена висцеральной и подкожной жировой ткани. Последующее повышение продукции ангиотензина II на тканевом уровне стимулирует секрецию супероксида – лидирующего фактора в этиологии ЭД. Следовательно, активация сосудистой РААС у лиц с абдоминальным ожирением следует рассматривать как ведущий механизм ЭД [Lahera et al., 2011].

В настоящее время доказана ведущая роль эндотелия и оксида азота в генезе сердечно-сосудистых осложнений ГБ. Эндотелий сосудов рассматривается, с одной стороны, как один из первых органов-мишеней, поражающихся при ГБ, а с другой, – как источник повышения АД. Эндотелий по праву называют самой большой эндокринной железой организма. Это тонкая полупроницаемая мембрана, выстилающая изнутри сердце и сосуды, клетки которой непрерывно вырабатывают огромное количество важнейших биологически активных веществ (БАВ). Отсюда, комплекс клеток эндотелия рассматривают как гигантский паракринный орган, распределенный по всему организму человека [Малая и др., 2000]. Клетки эндотелия вырабатывают БАВ, принимающие участие в регуляции сосудистого тонуса, синтеза ростовых факторов, а также факторов неспецифического воспаления, которое определяет прогноз гипертонической васкулопатии, существенно влияет на гемостаз. У здоровых лиц действие БАВ эндотелия находится в динамическом равновесии.

Основная роль эндотелия связана с дилатацией сосудистого русла, обеспечивающего периферическую мускулатуру и внутренние органы в адекватном кровоснабжении [Hall, 2001].

В физиологических условиях преобладает секреция релаксирующих веществ, одним из которых является оксид азота (NO), контролирующей базальный тонус артериальных сосудов и, как следствие, уровень АД. NO – является универсальным регулятором физиологических функций, в частности мощным вазодилататором. Так, если способность эндотелиальных клеток вырабатывать релаксирующие вещества уменьшается, а образование сосудосуживающих веществ сохраняется или увеличивается, то формируется, так называемая, дисфункция эндотелия (ДЭ) – нарушение равновесия противоположно действующих веществ, возникновение «порочных кругов», нарушающих гемоваскулярный гемостаз. Эндотелия является динамической системой, поддерживающей нормальные

свойства циркулирующей крови, ингибируя гиперкоагуляцию и препятствуя адгезии лейкоцитов [Harrison, 1997].

В настоящее время нет единой точки зрения на первичность нарушений функции эндотелия при ГБ. Одни авторы считают первичность ЭД (ее наличие у лиц без ГБ и отсутствие четкой корреляции с величиной АД) [Aziz, 2003; Maksimowicz-McKinnon, 2004], другие – считают ее следствием ГБ [Sung et al., 2003; Cottone et al., 2005; Дмитриев и др., 2006].

При ГБ главным фактором развития ЭД является уменьшение синтеза NO при сохраненной или увеличенной секреции вазоконстрикторов (эндотелин-1, ангиотензин II), что ухудшает эндотелийзависимое расслабление, ведет к деградации и изменению цитоархитектоники сосудов. Именно достоверное повышение уровня эндотелин-1 (ЭТ-1) было отмечено в крови больных начальной стадии ГБ. Ведущая роль в уменьшении эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) принадлежит внутриклеточному оксидативному стрессу (ОС), поскольку свободнорадикальное окисление резко снижает продукцию NO эндотелиоцитами [Ковалева и др., 2005; Ащеулова и др., 2007]. Также с ЭД связан высокий риск цереброваскулярных осложнений ГБ – энцефалопатии, транзиторных ишемических атак, ишемического инсульта [Титов и др., 2009; Серкова и др., 2010].

Недостаточный синтез NO сопровождается свободнорадикальным повреждением клеточных мембран и развитием атеросклероза, а избыток NO – приводит к апоптотической гибели клеток. Оптимальная концентрация NO, необходимая для обеспечения нормальной жизнедеятельности клеток, составляет несколько наномолей [Степанов и др., 2004].

Оксид азота, обладая антиатерогенными и антитромбоцитарными свойствами, наряду с простагландинами E и простаглицлином, играет ключевую роль в предупреждении адгезии тромбоцитов, что определяет его протекторное действие при стрессовой активации тромбообразования [Michael, Gewalting, 2002]. Кроме того, NO оказывает влияние на контрактильную функцию миокарда, улучшает релаксацию желудочков, увеличивая их диастолическую растяжимость [Ванин, 2000; Hotamasligil, 2000].

Оксид азота представляет собой высокоактивное нестабильное (существует несколько секунд) соединение, в организме метаболизируется до нитритов (NO^{2-}) и нитратов (NO^{3-}), небольшая его часть взаимодействует с супероксид-анионом с образованием пероксинитрита. NO диффундирует внутрь сосудистой стенки и в тромбоциты, которые находятся в тесном контакте с эндотелием, поскольку в просвете кровеносных сосудов циркулируют по периферии потока крови [Малая, 2000].

Главная мишень NO – растворимая гуанилатциклаза, гем которой является рецептором для NO. Связанный с гемом NO индуцирует растворимую гуанилатциклазу, что ведет к усиленному синтезу циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В гладкой мускулатуре цГМФ снижает концентрацию внутриклеточного кальция, что приводит к расслаблению клетки и вазодилатации. Кроме того, NO может образовывать относительно стабильные соединения (депо) – динитрозольные серосодержащие комплексы железа и S-нитротиолы (RS-NO) [Hogg, 2000]. Так, результаты исследований показали, что сыворотка крови больных ГБ в сочетании с ожирением содержит более высокие показатели S-нитрозотиола и более низкие показатели NO^{2-} и NO^{3-} анионов, чем в группе контроля. Кроме того, выявлена отрицательная корреляция между сывороточным уровнем S-нитрозотиола и уровнем NO^{2-} и NO^{3-} анионов [Ванин, 2000; Топчий, 2006; Герасимчук, 2008].

Оксид азота образуется в эндотелиоцитах из L-аргинина под действием ферментов системы NO-синтаз – конституциональной нейрональной (NO-синтаза 1-го типа, NOS 1 или nNOS), «индуцибельной» (NO-синтаза 2-го типа, NOS 2 или iNOS) и конституциональной эндотелиальной (NO-синтаза 3-го типа, NOS 3 или eNOS).

В настоящее время NO-синтазы, специфичные для разных тканей и клеток, достаточно хорошо изучены [Малая 2000; Кравченко, Ярмыш, 2008]. Конституциональная нейрональная NO-синтаза локализуется в клетках нервной системы и скелетных мышцах; участвует в регуляции АД, развитии процессов нейродегенерации. Экспрессируется постоянно в норме и при различных патологических состояниях. Индуцибельная NO-синтаза локализуется в макрофагах, нейтрофилах, гепатоцитах, гладкомышечных волокнах, клетках астроглии; является основой неспецифической резистентности организма благодаря своим уникальным свойствам, присущим как индуцибельной (индуцирует интерлейкин-1, фактор некроза опухолей, интерферон и липополисахарид), так и конститутивной NO-синтазе; обладает способностью прочно связывать кальмодулин даже в отсутствии кальция. Конституциональная эндотелиальная NO-синтаза локализуется в эндотелии, клетках эпителия и кардиомиоцитах; участвует в синтезе NO и регуляции сосудистого тонуса. Эндотелиальная NO-синтаза, как и нейрональная NO-синтаза, синтезируется постоянно как в норме, так и при патологических состояниях, для их активации необходимы ионы Ca^{2+} и кальмодулин. Нейрональная и макрофагальная формы фермента находятся в цитозоле клеток преимущественно в растворенном состоянии, а эндотелиальная NO-синтаза – связана с клеточными мембранами [Степанов, 2004].

Различают две секреции NO эндотелия: базальную (постоянную) и стимулируемую. Базальная секреция NO участвует в регуляции сосудистого тонуса в покое (вызывая дилатацию и препятствуя вазоконстрикции); обусловлена характером кровотока и напряжением сдвига (shear stress). Напряжение сдвига – сила, с которой движущаяся кровь действует на эндотелий, она прямо пропорциональна скорости кровотока и вязкости крови и обратно пропорциональна радиусу просвета кровеносного сосуда (формула Пуазейля).

Повышенная вязкость крови у больных ГБ способствует увеличению напряжения сдвига, уменьшению контакта эндотелиальных клеток с базальной мембраной, а следовательно, является дополнительным фактором инициации апоптоза эндотелиоцитов, усиления адгезии и агрегации клеток крови и, как следствие, развития эндотелиальной дисфункции. Уменьшение просвета сосуда при постоянном кровотоке также приводит к повышению продукции NO. Стимулированная продукция NO обусловлена различными факторами, в частности, нейрогуморальными медиаторами, гипоксией, механической деформацией сосудов и др. [Малая, 2000; Cattaruzza, 2004].

На протяжении нескольких лет учеными ведется дискуссия о роли неспецифического воспаления и клеточной пролиферации в развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ГБ [Ковалева, 2007; Sciarretta et al., 2007; Li H et al., 2012;]. Неспецифическое воспаление является одним из ведущих компонентом гипертензивного поражения сосудов. Однако, результаты клинико-экспериментальных исследований по изучению взаимосвязи ГБ и показателей неспецифического воспаления немногочисленны и противоречивы. В ряде работ [Насонов, 2002; Ковалева, Ащеулова, 2002; Von Kanel Roland, Shamini, 2004; Von Bautista et al. 2005; Veram, Arenas, 2005; Tedgui, Mallat, 2006; Волков, 2008] было обнаружено, что развитие атеросклероза, АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН) при аутоиммунных процессах определяется не только классическими факторами риска, но и иммуновоспалительными патогенетическими механизмами этих заболеваний.

Научными исследованиями последних лет доказана роль иммунного воспаления, опосредованное провоспалительными цитокинами, и оксидативного стресса (ОС) в развитии ЭД [Azra, Feely, 2005; Bautista et al, 2005, Ащеулова, 2007; Амбросова и др., 2009; Ковалева, 2015].

Цитокины – низкомолекулярные (менее 30 кД) растворимые протеины, обеспечивающие передачу сигналов между клетками. Основная масса синтезируется лимфоцитами, а также макрофагами, гранулоцитами, ретикулярными фибробластами, эндотелиальными клетками и другими. Цитокины, как биологически активные вещества, играют важную роль в развитии физиологических и патологических процессов – регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, обеспечивая согласованную эндокринной, нервной, кроветворной и иммунной системами, формируя комплексную защитную реакцию организма на внедрение болезнетворного агента. Они контролируют рост, дифференциацию и выживаемость клеток, их функциональную активность и апоптоз; процесс кроветворения; регулируют интенсивность и продолжительность иммунных, аутоиммунных, воспалительных и аллергических реакций, процессов регенерации поврежденных тканей. Цитокины активны в очень малых концентрациях. Свое биологическое действие на клетки реализуют через взаимодействие со специфическим рецептором клеточной мембраны.

По характеру действия цитокины делят на следующие группы: интерлейкины (ИЛ-1 – ИЛ-18) – регуляторы иммунной системы, интерфероны (ИФН- α , β , γ) – противовирусные иммунорегуляторы; факторы некроза опухолей (ФНО- α , ФНО- β) – обладают регуляторным и цитотоксическим действием; факторы роста (ФРЭ, ФРФ, ТФР- β) – регулируют рост, дифференцировку и функциональную активность клеток; колониестимулирующие факторы (Г-КСФ, М-КСФ, ГМ-КСФ) – стимулируют дифференцировку, рост и размножение ростков гемопоэза, хемокины (MCP-1, MIP-2, PF-4) – обеспечивают активное передвижение лейкоцитов и других клеток.

Провоспалительные цитокины активизируют иммунные процессы, воспалительные реакции, активируют эндотелиоциты, патогенез атеросклероза, ИБС и ЭД. При тяжелых стрессовых нарушениях микроциркуляции неспецифическая активация макрофагов и моноцитов является индуктором синтеза провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкина-1 α (ИЛ-1), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и др., определяющих неблагоприятное течение либо регресс ишемической или постинфарктной дисфункции миокарда, ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), прогрессирование снижения функции ЛЖ, и развитие левожелудочковой недостаточности [Ковалева, 2009; Кузник, 2012; Симбирцев, 2013], нарушение эндотелийзависимой дилатации артериол, усиление процесса апоптоза кардиомиоцитов [Ковалева, Ащеулова, 2001; Ковалева, Ащеулова, 2002; Ковалева, 2003]. Кроме того, отмечена повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов, которая напрямую связана с функциональным классом (ФК) тяжести ХСН и тесно коррелирует с концентрацией предсердного натрийуретического пептида и других нейрогормонов [Ащеулова и др., 2007; Lahera et al, 2011].

Цитокины регулируют активацию, дифференцировку, рост, смерть и эффекторные функции различных типов клеток [Ковалева, 2007; Симбирцев, 2013], что делает их важными факторами в патофизиологии ГБ, ХСН. Причины повышения уровня провоспалительных цитокинов остаются окончательно не изученными. Среди них выделяют наличие механической нагрузки на эндо-

телиоциты, характерной для ГБ, гипоксию и ишемию миокарда, увеличение концентрации в крови окисленного холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Кроме того, активация цитокинов при ГБ тесно связана с аутоиммунными механизмами, ОС, инфекционным процессом и накоплением вследствие этого эндотоксинов [Ащеулова, 2007; Кузник, 2012].

При ГБ среди провоспалительных цитокинов особое место занимает ФНО- α . Так, [O`Zahorska-Markiewicz et al., 2001] обнаружили в крови больных с ГБ повышенное содержание С-реактивного белка (СРБ) и ФНО- α . Именно гемодинамический стресс, вызванный АГ, является стимулом повышенного выброса в кровь провоспалительных цитокинов, в том числе и ФНО- α [Ковалева, 2002; Hansson et al, 2004; Ikonomidis et al, 2009], который, в свою очередь, способен модулировать структуру и функцию сердечно-сосудистой системы. Так, ФНО- α способен подавлять сократимость миокарда путем блокады β -адренергических сигналов, увеличения содержания оксида азота в миокарде, изменения гомеостаза внутриклеточного кальция [Goldhaber et al, 2011].

ФНО- α – гликопротеин с молекулярной массой 17,4 кДа, идентифицирован в 1975 г. и в настоящее время известны два вида: ФНО- α (кахектин) и ФНО- β (лимфотоксин). Название получил по своему основному биологическому эффекту – способности оказывать цитотоксическое действие на опухолевую клетку в условиях *in vivo*, а именно: вызывать геморрагический некроз опухолевых клеток, не повреждая нормальные клетки. В сыворотке крови здоровых лиц ФНО- α практически не определяется. Его уровень возрастает и вызывает шок при инфицировании, поступлении в организм бактериальных эндотоксинов [Ковалева, 2007].

Широкий спектр активности ФНО- α объясняется наличием рецепторов (ФНО-Р) практически на всех ядерных клетках, за исключение эритроцитов, которые виртуально могут быть мишенями цитокина. Растворимые формы рецепторов, которые считаются эндогенными ингибиторами ФНО- α , образуются путем отщепления экстрацеллюлярных фрагментов активных рецепторов [Кузник, 2012]. ФНО- α рецептор I типа является основным медиатором биологической активности цитокина [Nowak, 2002; Vasan, 2006; Ковалева, 2007].

Провоспалительные цитокины, а именно ИЛ-1, ФНО- α , интерфероны, стимулируют синтез NO в кардиомиоцитах путем индукции iNOS [Zahorska-Markiewicz, et al, 2001; Топчий, 2007]. При этом оксид азота, индуцированный цитокинами, оказывает отрицательное хронотропное действие на кардиомиоциты, вызывает их гипертрофии и апоптоз [Ковалева, 2003], что приводит к прогрессированию ХСН. Другие цитокины: интерлейкин-4, интерлейкины 8, 10, тромбоцитарный фактор роста $-\beta$ – наоборот, тормозят индукцию iNOS. Таким образом, экспрессия iNOS и, следовательно, синтез оксида азота зависят от активности цитокинов и выраженности воспалительного процесса [Топчий, 2007; Кузник, 2012; Симбирцев, 2013].

Нарушение липидного обмена является существенным фактором риска развития атеросклероза. В настоящее время наиболее популярна теория, в соответствии с которой атеросклероз рассматривается как реакция на повреждение эндотелия. В качестве наиболее важного повреждающего фактора выступает гиперхолестеринемия.

При гиперхолестеринемии и развивающемся атеросклерозе, когда выработка эндотелиальными клетками и макрофагами супероксидного радикала повышена, создаются условия для непосредственного взаимодействия NO с супероксидным радикалом и образованием пероксинитрита (ONOO⁻), обладающего также сильным окислительным потенциалом. При этом переключению NO на образование пероксинитрита лишает NO возможности защитить эндотелий [Топчий, 2007; Топчий, 2006]. В свою очередь, пероксинитрит может вступать в реакцию с тирозиновыми остатками белков, образуя нитротирозин, и с тиолами альбумина или глутатиона, образуя S-нитрозотиолы [Hogg, 2000; Топчий и др., 2006] – вещества, не обладающие цитотоксическим эффектом. Следовательно, взаимодействие с тиолами может предотвратить токсическое действие пероксинитрита.

В исследованиях Liao et al. [1995], проведенных на культуре эндотелиальных клеток, впервые выявили, что окисленные ЛПНП, в зависимости от дозы и времени, вызывают снижение конститутивного уровня мРНК гена eNOS. Cattaruzza et al., [2004] показали, что данный эффект обусловлен сокращением периода полужизни мРНК гена eNOS с 36 до 10 ч., а именно: очень высокий уровень нативных ЛПНП достоверно снижал экспрессию мРНК гена eNOS.

При атеросклерозе снижение эндотелийзависимой вазорелаксации обусловлено основным медиатором воспаления – ФНО- α опосредовано снижением базального уровня мРНК гена eNOS, сокращая период полужизни мРНК с 48 до 3 ч. Молекулярные механизмы этого эффекта длительное время не удавалось выяснить. Инкубация клеток с ФНО- α повышала формирование рибонуклеопротеиновых комплексов в 3'нетранслируемом участке гена eNOS, что отрицательно коррелировало с уровнем мРНК гена eNOS. Рибонуклеопротеиновый комплекс, взаимодействуя с различными вариантами гипервариабельной области мРНК гена eNOS, обеспечивает стабильность базальных транскриптов eNOS и определяет ответ на различные стимулы [Neumann et al., 2004].

Высокочувствительным, хотя и неспецифичным показателем воспаления является С-реактивный протеин – белок острой фазы воспаления как маркер кардиоваскулярного риска

[Blake et al., 2003; BautistaL et al., 2005; Титов и др., 2009; Серкова, Махмуд Салим, 2010] У больных ГБ уровень СРБ положительно коррелировал с уровнем систолического АД и ИМТ, а также с пульсовым давлением. Некоторые исследователи объясняют механизм этой взаимосвязи развитием эндотелиальной дисфункции вазодилатации. Повышение АД может активизировать процессы неспецифического воспаления путем воздействия разных биохимических стимулов на пульсовый ток крови. Так, циклическое напряжение АД увеличивает адгезию растворимых внутриклеточных молекул (SICAM-1) и их экспрессию, а также нарушает регуляцию агрегации эндотелиальных клеток, что приводит к усилению адгезии моноцитов на эндотелии, способствуя развитию его дисфункции [Sung, 2003; Cattaruzza, 2004; Дмитриев, 2006].

Доказано, что ФНО- α индуцирует процесс апоптоза кардиомиоцитов путем взаимодействия его со специфическими рецепторами кардиомиоцитов, которое приводит к активации факторов транскрипции – регуляторов генов широкого спектра медиаторов. В условиях нормальной деятельности организма апоптоз (запрограммированная клеточная смерть клеток) служит для удаления ненужных структур и поврежденных нефункционирующих клеток [Pausova et al, 2000; Ковалева, Ащеулова, 2001; Ковалева, Ащеулова, 2003]. В патологических условиях апоптоз перестает выполнять адаптивную роль и формирует одно из звеньев патогенеза сердечной недостаточности, снижая сократительную функцию миокарда [Мальшева, Монастырская, 2000; Драпкина и др., 2003;]. Индукторы апоптоза – ФНО- α , активные формы кислорода – связываются с так называемыми «рецепторами смерти» на поверхности кардиомиоцита, запуская внутриклеточный процесс, реализуемый при помощи каспаз. Каспазы – семейство цистеиновых протеаз, специфически активирующихся в апоптотических клетках и детерминирующих их запрограммированную гибель. Апоптоз эндотелиальных клеток приводит к утрате антикоагулянтных свойств эндотелия и разрежению капиллярной сети.

Усиленный апоптоз в эндотелиальных клетках сопровождается развитием ЭД. Главным фактором, обеспечивающим защиту эндотелиальных клеток от апоптоза, является низкая концентрация NO, вырабатываемого эндотелиальной NO-синтазой, тогда как гиперпродукция NO, сопровождающаяся накоплением в клетках токсичного пероксинитрита, является мощным проапоптотическим фактором [Мальшев, Монастырская, 2000; Ковалева, Ащеулова, 2003].

В литературе приводятся данные о том, что ФНО- α и растворимые рецепторы его I типа rФНО- α RI локализуются в жировых клетках и их содержание увеличивается при ожирении, а также о способности самой жировой ткани синтезировать цитокины (ФНО- α , ИЛ-6) и активировать воспалительные процессы, содействовать прогрессированию атеросклероза, независимо от эффекта на инсулинорезистентность или липопротеиды [Zahorska-Markiewicz, 2001]. Многие исследования показывают, что экспрессия iNOS возрастает в мышцах и жировой ткани генетических и диетических моделях ожирения у экспериментальных животных [Perreault, Marette, 2001].

Инсулинорезистентность (ИР) как один из компонентов метаболического синдрома X является связующим звеном ЭД и абдоминального ожирения, предположительно, через систему оксида азота, а именно: эндотелиальный NO усиливает захват глюкозы мышечными клетками [Li H et al, 2012; Ковалева и др., 2015].

Физические нагрузки, индуцируя синтез NO, являются дополнительным инсулиннезависимым путем поступления глюкозы в клетку. При ЭД наблюдается нарушение захвата глюкозы мышцами. Из трех форм NOS только две (нейрональная и эндотелиальная) индуцируются физической активностью. При сокращении скелетной мускулатуры уровень NO возрастает от 50 до 200 %. Интенсивные тренировки индуцируют хроническую NO-зависимую вазодилатацию. Ингибирование всех изоформ NOS снижает захват глюкозы скелетными мышцами и другими периферическими, чувствительными к инсулину тканями, что свидетельствует о зависимости этого механизма от NO [Кравченко, Ярмыш, 2008].

У больных ГБ найдена тесная корреляционная связь функционального состояния эндотелия и содержания ФНО- α в крови [Ковалева, Ащеулова, 2002; Vasan, 2006; Амбросова и др., 2009]. Предполагается, что ФНО- α играет важную роль в развитии атеросклероза и системного воспаления при ожирении: с одной стороны, ФНО- α активирует серинкиназу с последующим ингибированием субстрата рецептора инсулина-1, что прерывает внутриклеточный сигнальный путь инсулина и обуславливает ИР, с другой стороны, ФНО- α повышает уровень свободных жирных кислот, что благоприятствует ИР и формированию атерогенного липидного профиля. Повышенное высвобождение жирных кислот в портальный кровоток из клеток абдоминальной жировой ткани приводит к развитию ИР и к усилению продукции триглицеридов печенью. Увеличение объема жировых клеток сопровождается уменьшением плотности инсулиновых рецепторов на их поверхности, что способствует формированию ИР. Кроме того, гипертрофированные адипоциты секретируют биологически активные вещества (ФНО- α , лептин, резистин), которые также способствуют развитию ИР путем нарушения взаимодействия рецепторов клеток с инсулином [Bullo-Bonet et al , 2000; Cseh et al, 2000; Ащеулова, Амбросова, 2009].

Взаимодействие жировой ткани или адипоцитов с ФНО- α in vitro значительно подавляло экспрессию гена ключевых ферментов обмен жирных кислот и липогенез [Pausova, 2000; Амбросо-

ва, Ковалева, 2009; Ашеулова, Амбросова, 2009]. ФНО- α ингибирует дифференциацию и стимулирует апоптоз адипоцитов [Zahorska-Markiewicz et al., 2001]. У лиц с ожирением повышенная экспрессия ФНО- α в жировой ткани и мышцах положительно коррелирует с уровнем гиперинсулинемии натошак. Установлено, что ФНО- α повышает продукцию эндотелина у лиц с абдоминальным ожирением и нормальным уровнем АД, а также рассматривается как связующее звено между ЭД и формированием и прогрессированием ИР [Hotamasligil, 2000].

Таким образом, на основании выше изложенного следует, что ведущим механизмом патогенеза ГБ ассоциированной с ожирением выступает эндотелиальная дисфункция, одним из проявлений которой является снижение уровня оксида азота как главного фактора релаксации эндотелия сосудов, повышение активности iNO синтазы и снижение активности eNO синтазы [Симбирцев, 2013]. На развитие эндотелиальной дисфункции важную роль оказывают иммуновоспалительная активация опосредованная провоспалительными цитокинами, в частности фактором некроза опухолей- α , и оксидативный стресс.

Список литературы References

Амбросова Т.Н., Ковалева О.Н., Ашеулова Т.В. 2009. Взаимосвязь активности ФНО- α с развитием инсулинорезистентности у больных с артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением. Ліки України. 1(127): 120-123.

Ambrosova T.N., Kovaleva O.N., Ashheulova T.V. 2009. Vzaimosvjaz' aktivnosti FNO- α s razvitiem insulinorezistentnosti u bol'nyh s arterial'noj gipertenziej, associirovannoj s ozhireniem [Interrelation of activity ФНО- α with development of an insulinorezistentnost in patients with the arterial hypertension associated with obesity]. Liki Ukraїni. 1(127): 120-123. (in Russian)

Ашеулова Т.В., Заика М.В., Герасимчук Н.Н. 2007. Взаимосвязь иммунной активации и оксидативного стресса при прогрессировании артериальной гипертензии. Украинский терапевтический журнал. 2:12-15.

Ashheulova T.V., Zaika M.V., Gerasimchuk N.N. 2007. Vzaimosvjaz' immunnoj aktivacii i oksidativnogo stressa pri progressirovanii arterial'noj gipertenzii [Interrelation of immune activation and oxidative stress when progressing arterial hypertension]. Ukrainskij terapevticheskij zhurnal. 2:12-15. (in Russian)

Ашеулова Т.В., Амбросова Т.Н. 2009. Нарушение углеводного обмена и активности фактора некроза опухолей- α у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением. Украинский кардиологический журнал. 3: 59-62.

Ashheulova T.V., Ambrosova T.N. 2009. Narushenie uglevodnogo obmena i aktivnosti faktora nekroza opuholej- α u pacientov s arterial'noj gipertenziej, associirovannoj s ozhireniem [Violation of a carbohydrate exchange and activity of a factor of a necrosis опухолей- α at patients with the arterial hypertension associated with obesity]. Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal. 3: 59-62. (in Russian)

Бойцов С.А. Изучение патогенеза гипертонической болезни продолжается. Терапевтический архив, 2006. 78 (9):5-12.

Bojcov S.A. Izuchenie patogeneza gipertonicheskoj bolezni prodolzhaetsja [Studying of pathogenesis of a hypertensive illness continues]. Terapevticheskij arhiv, 2006. 78 (9):5-12. (in Russian)

Ванин А.Ф. 2000. Оксид азота в биомедицинских исследованиях. Вест. РАМН. 4: 3-5.

Vanin A.F. 2000. Oksid azota v biomedicinskih issledovanijah [Nitrogen oxide in biomedical researches]. Vest. RAMN. 4: 3-5. (in Russian)

Волкова С.Ю. 2008. Диагностические возможности ряда нейрогуморальных медиаторов в определении систолической дисфункции левого желудочка у больных ИБС с сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность. 9 (1): 25-30.

Volkova S.Ju. 2008. Diagnosticheskie vozmozhnosti rjada nejrogumoral'nyh mediatorov v opredelenii sistolicheskoi disfunkcii levogo zheludochka u bol'nyh IBS s serdechnoj nedostatochnost'ju [Diagnostic opportunities of a number of neurohumoral mediators in definition of systolic dysfunction of the left ventricle at sick IBS with heart failure]. Serdechnaja nedostatochnost'. 9 (1): 25-30. (in Russian)

Герасимчук Н.Н. 2008. Вазоактивный пул оксида азота у больных с артериальной гипертензией и избыточной массой тела. Кровообіг та гемостаз. 3: 21-26.

Gerasimchuk N.N. 2008. Vazoaktivnyj pul oksida azota u bol'nyh s arterial'noj gipertenziej i izbytochnoj massoj tela [Vazoaktivny pool of nitrogen oxide at patients with arterial hypertension and excess body weight]. Krovoobig ta gemostaz. 3: 21-26. (in Russian)

Денисова Е.А., Кириченко Л.Л., Стручкова П.В. 2008. Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией. Терапевтический архив. 80 (9): 84-86.

Denisova E.A., Kirichenko L.L., Struchkova P.V. 2008. Strukturno-funkcional'noe sostojanie serdechno-sosudistoi sistemy u bol'nyh arterial'noj gipertenzij [Structurally functional condition of cardiovascular system at patients with an arterial hypertension]. Terapevticheskij arhiv. 80 (9): 84-86. (in Russian)

Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т. 2003. Апоптоз кардиомиоцитов и роль ингибиторов АПФ. Российский кардиологический журнал. 1:81-86.

Drapkina O.M., Klimenkov A.V., Ivashkin V.T. 2003. Apoptoz kardiomiocitov i rol' ingibitorov APF [Apoptosis of kardiomiocit and role of APF inhibitors]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 1:81-86. (in Russian)

Дмитриев В.А., Ощепкова Е. В., Титов В.Н. 2006. С-реактивный белок и артериальная гипертензия: существует ли связь? Терапевтический архив. 78 (5): 86-89.

- Dmitriev V.A., Oshhepkova E.V., Titov V.N. 2006. S-reaktivnyj belok i arterial'naja gipertonija: sushhestvuet li svjaz'? [S-jet protein and arterial hypertension: whether there is a communication?] *Terapevticheskiy arhiv*. 78 (5): 86–89. (in Russian)
- Ковалева О.Н., Беловол А.Н., Заика М.В. 2005. Роль оксидативного стресса в кардиоваскулярной патологии. *Журн. АМН України*. 11 (4): 660–670.
- Kovaljova O.N., Belovol A.N., Zaika M.V. 2005. Rol' oksidativnogo stressa v kardiovaskuljarnoj patologii [Role of an oxidative stress in cardiovascular pathology]. *Zhurn. AMN Ukraïni*. 11 (4): 660–670. (in Russian)
- Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В. 2003. Фактор некроза опухолей- α , апоптоз при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Оригинал. 170.
- Kovaleva O.N., Ashheulova T.V. 2003. Faktor nekroza opuholej- α , apoptoz pri patologii serdechno-sosudistoj sistemy [Necrosis factor опухолей- α , apoptosis at pathology of cardiovascular system]. Har'kov: Original. 170. (in Russian)
- Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В., Амбросова Т.Н., Лесовая М.А., Сорокин Д.И. 2009. Морфофункциональные изменения сердца при ожирении. Харьков. 151.
- Kovaleva O.N., Ashheulova T.V., Ambrosova T.N., Lesovaja M.A., Sorokin D.I. 2009. Morfofunkcional'nye izmenenija serdca pri ozhirenii [Morfofunktsionalny changes of heart at obesity]. Har'kov. 151. (in Russian)
- Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Демьянец С.В. 2007. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты. Харьков. 227.
- Kovaleva O.N., Ambrosova T.N., Ashheulova T.V., Dem'janec S.V. 2007. Citokiny: obshhebiologicheskie i kardial'nye jeffekty [Tsitokina: all-biological and kardialny effects]. Har'kov. 227. (in Russian)
- Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В. 2001. Апоптоз и сердечнососудистые заболевания. *Жур. АМН Украины*. 7(4): 660–669.
- Kovaleva O.N., Ashheulova T.V. 2001. Apoptoz i serdechnososudistye zabolevanija [Apoptosis and cardiovascular diseases]. *Zhur. AMN Ukrainy*. 7(4): 660–669. (in Russian)
- Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В. 2002. Фактор некроза опухолей- α . Клиническое исследование активности при артериальной гипертензии. *Имунологія та алергологія*. 4: 64–66.
- Kovaleva O.N., Ashheulova T.V. 2002. Faktor nekroza opuholej- α . Klinicheskoe issledovanie aktivnosti pri arterial'noj gipertenzii [Necrosis factor опухолей- α . Clinical trial of activity at arterial hypertension]. *Imunologija ta alergologija*. 4: 64–66. (in Russian)
- Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В. 2004. Влияние инсулинорезистентности на течение артериальной гипертензии. *Украинский кардиологический журнал*. 6: 42–44.
- Kovaleva O.N., Ashheulova T.V. 2004. Vlijanie insulinorezistentnosti na techenie arterial'noj gipertenzii [Influence of an insulinorezistentnost on the course of arterial hypertension]. *Ukrainskiy kardiologicheskij zhurnal*. 6: 42–44. (in Russian)
- Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В., Сорокин Д.И. 2009. Влияние избыточной массы тела, ожирения и абдоминального типа распределения жировой ткани на формирование гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией. *Украинский кардиологический журнал*. 2: 39–44.
- Kovaleva O.N., Ashheulova T.V., Sorokin D.I. 2009. Vlijanie izbytochnoj massy tela, ozhirenija i abdominal'nogo tipa raspredelenija zhirovoj tkani na formirovanie gipertrofii miokarda levogo zheludochka u pacientov s arterial'noj gipertenziej [Influence of excess body weight, obesity and abdominal type of distribution of fatty tissue to formation of a hypertrophy of a myocardium of the left ventricle at patients with arterial hypertension]. *Ukrainskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2: 39–44. (in Russian)
- Кравченко Н.А., Ярмыш Н.В. 2008. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии. *Цитология и генетика*. 4: 69–79.
- Kravchenko N.A., Jarmysh N.V. 2008. Reguljacija jekspressii jendotelial'noj NO-sintazy i disfunkcija sosudistogo jendotelija pri serdechno-sosudistoj patologii [Regulation of an expression endotelialny NO синтазы and dysfunction vascular an endotelija at cardiovascular pathology]. *Citologija i genetika*. 4: 69–79. (in Russian)
- Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В., Герасимчук Н.Н. 2015. Взаимосвязь иммунной активации и оксидативного стресса у больных гипертонической болезнью и их коррекция комбинированной антигипертензивной терапией. *Научные ведомости Белгородского государственного университета Медицина Фармация*. 16(213): 52–59.
- Kovaleva O.N., Ashheulova T.V., Gerasimchuk N.N. 2015. Vzaimosvjaz' immunnoj aktivacii i oksidativnogo stressa u bol'nyh gipertonicheskoj bolezni i ih korrekcija kombinirovannoj antigipertenzivnoj terapij [Interrelation of immune activation and oxidative stress at patients with a hypertensive illness and their correction by the combined antigipertenzivny therapy]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta Medicina Farmacija*. 16(213): 52–59. (in Russian)
- Кузник Б.И. 2012. Цитокины, атеросклероз, инфаркт миокарда и атеротромбоз. *Проблемы клинической медицины*. 1:18–26.
- Kuznik B.I. 2012. Citokiny, ateroskleroz, infarkt miokarda i atherotromboz [Cytokines, atherosclerosis, myocardial infarction and atherothrombosis]. *Problemy klinicheskoy mediciny*. 1:18–26. (in Russian)
- Мальшев И.Ю., Монастырская Е.А. 2000. Апоптоз и его особенности в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. *Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования*. Витебск. 4–11.
- Malyshev I.Ju., Monastyrskaja E.A. 2000. Apoptoz i ego osobennosti v jendotelial'nyh i gladkomyshechnyh kletkah sosudov. Disfunkcija jendotelija: jeksperimental'nye i klinicheskie issledovanija [Apoptosis and especially in endothelial and smooth muscle vascular cells. Dysfunction of endothelium: experimental and clinical studies]. Vitebsk. 4–11. (in Russian)
- Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. 2000. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков, Торсинг. 355.

- Malaja L.T., Korzh A.N., Balkovaja L.B. 2000. Jendotelial'naja disfunkcija pri patologii serdečno-sosudistoj sistemy [Endothelial dysfunction in the pathology of the cardiovascular system]. Har'kov, Torsing. 355. (in Russian)
- Насонов Е. Л. 2002. Иммунологические маркеры атеросклероза. Терапевтический архив. 74 (5):80–85.
- Nasonov E. L. 2002. Immunologicheskie markery ateroskleroza [Immunological markers of atherosclerosis]. Terapevticheskij arhiv. 74 (5):80–85. (in Russian)
- Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Филишова А.Ю. 2004. Аргинин в медицинской практике. Журн АМН України. 10(2): 339-351.
- Stepanov Ju.M., Kononov I.N., Zhurbina A.I., Filippova A.Ju. 2004. Arginin v medicinskoj praktike [Arginine in medical practice]. Zhurn AMN Ukraïni. 10(2): 339-351. (in Russian)
- Симбирцев А.С. 2013. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. Медицинский академический журнал. 3:18-41.
- Simbircev A.S. 2013. Citokiny v patogeneze infekcionnyh i neinfekcionnyh zabolevanij cheloveka [Cytokines in the pathogenesis of infectious and non-communicable diseases]. Medicinskij akademicheskij zhurnal. 3:18-41. (in Russian)
- Серкова В.К., Махмуд Салим Альзуби Амер. 2010. С-реактивный белок как критерий неспецифической воспалительной реакции у пациентов с гипертонической болезнью. Кровообиг та гемостаз, 3: 33–37.
- Serkova V.K., Mahmud Salim Al'zubi Amer. 2010. C-reaktivnyj protein kak kriterij nespecificheskoj vospalitel'noj reakcii u pacientov s gipertonicheskoj bolezni'ju [C-reactive protein as a criterion of nonspecific inflammatory response in patients with essential hypertension]. Kровоobig ta gemostaz. 3: 33–37. (in Russian)
- Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. 2009. С-реактивный белок, микроальбуминурия, эндогенное воспаление и артериальная гипертония. М., РГГУ.
- Titov V.N., Oshhepkova E.V., Dmitriev V.A. 2009. S-reaktivnyj belok, mikroal'buminuriya, jendogennoe vospalenie i arterial'naja gipertonija [C-reactive protein, microalbuminuria, endogenous inflammation and arterial hypertension]. М., RGGU. (in Russian)
- Топчий И.И. 2007. Окислительный стресс, повышение содержания асимметричного диметиларгина и разобщенность NO-синтаз как факторы развития артериальной гипертензии при хронической болезни почек. Украинский терапевтический журнал. 3:8-14.
- Topchij I.I. 2007. Okislitel'nyj stress, povyshenie sodержanija asimmetrichnogo dimetilarginina i razobshhennost' NO-sintaz kak faktory razvitiya arterial'noj gipertenzii pri hronicheskoj bolezni почек [Oxidative stress, elevated levels of asymmetric dimethylarginine and dissociation of NO-synthase as factors in the development of hypertension in chronic kidney disease]. Ukrainskij terapevticheskij zhurnal. 3:8-14. (in Russian)
- Топчий И.И., Горбач Т.В., Бондарь Т.Н. 2006. Взаимосвязь изменений антиоксидантной системы и метаболизма азота оксида у больных хронической болезнью почек с артериальной гипертензией. Серце і судини. 1: 89-94.
- Topchij I.I., Gorbach T.V., Bondar' T.N. 2006. Vzaimosvjaz' izmenenij antioksidantnoj sistemy i metabolizma azota oksida u bol'nyh hronicheskoj bolezni'ju почек s arterial'noj gipertenziej [The interrelation between the changes in antioxidant system and the metabolism of nitric oxide in patients with chronic kidney disease with hypertension]. Serce i sudini. 1: 89-94. (in Russian)
- Azra M., Feely J. 2005. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. Hypertension. 46: 1118–1122.
- Aziz N., Fahey J.L., Detels R. 2003. Analytical performance of a highly sensitive C-reactive protein-based immunoassay and the effects of laboratory variables on levels of protein in blood. J Clin Vaccine Immunol. 10 (4): 652-657.
- Alisson D.B., Gallagher D., Heo M. 1997. Body mass index and all-cause mortality among people age 70 and over the longitudinal study of aging. Int. J. Obes. 21: 424-431.
- Bautista L.E., Veram L.M., Arenas I.A. 2005. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin 6 and TNF-alpha) and essential hypertension. J. Hum. Hypertens. 19: 149–154.
- Blake G.J., Rifai N., Buring J. E., Ridker P. M. 2003. Blood pressure, C-reactive protein and risk of future cardiovascular events. 108 : 2993–2999.
- Bullo-Bonet M., Garsia-Lorda P., Argiles J.M., Salas-Salvado J. 2000. The role of tumor necrosis factor in the control of fat reverse and obesity. Med. Clin. (Barc). 114 (16):624-630.
- Cottone S., Vadala L., Guarnery M. Relation of C-reactive to oxidative stress and to endothelial dysfunction in essential hypertension. 2005; J Hypertens. 2: 58.
- Cattaruzza M., Guzik T.J., Slodowski W. 2004. Shear stress insensitivity of endothelial nitric oxide synthase expression as a genetic risk factor for coronary heart disease. Circ. Res.. 95: 841–847.
- Cseh K, Winkler G., Melczer Z., Baranyi E. 2000. The role of tumor necrosis factor (TNF)-alpha resistance in obesity and insulin resistance. Diabetologia. 43 (4): 525.
- Dyer A.R., Elliott P., Shipley M. 1994. Body mass index and association of sodium and potassium with blood pressure in Intersalt. Hypertension. 23:729-736.
- Goldhaber J.I., Kim K.H., Natterson P.D. 2011. Effects of TNF-alpha on [Ca²⁺]_i and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes. Amer. J. Physiology, 271: 1449-1455.
- Hansson G.K., Grainger D.J., Grainger R.J. 2004. TGF-β in atherosclerosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 24:e137 – e138.
- Hall C. 2001. The value of natriuretic peptides for the management of heart failure: current state of play. European Journal of Heart Failure. 3(4): 395–397.
- Harrison G.G. 1997. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. J. Clin. Invest. 19: 23–27.
- Hogg N. 2000. Biological chemistry and clinical potential of S-nitrosothiols. Free Radic. Biol. Med. 28: 1478 – 1486.



- Hotamasligil G.S. 2000. Molecular mechanism of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int. J. Obes.* 24 (4): 23-27.
- Ikonomidis I., Androetti F., Economou E. 2009. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. 100: 793-798.
- Liao J.K., Shin W.S., Lee W.Y., Clark S.L. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. 1995. *J. Biol. Chem.* 270: 319-324.
- Li H., Zhu X., Wang A. 2012. Co effect of insulin resistance and biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction on hypertension. *Hypertens Res.*, 35: 513-517.
- Lahera V, Cachafeiro V, Heras N. Interplay of Hypertension, Inflammation, and Angiotensin II . 2011. *Am J Hypertens.* 24: 1059-1059.
- Maksimowicz-McKinnon K, Bhatt L, Calabrese LH. 2004. Recent advances in vascular inflammation: C-reactive protein and other inflammatory biomarkers. *Curr Opin Rheum.* 16:18-24.
- Michael T, Gewalting G.K. 2002. Vasoprotection by nitric oxide: mechanism and therapeutic potential. *Cardiovasc Res.* 55: 250-260.
- Nowak J, Rozentryt P, Szewczyk M. 2002. Tumor necrosis factor receptors sTNF-RI and sTNFRII in advanced chronic heart failure. *Pol Arch Med Wewn.* 107 (3): 223-229.
- Neumann P., Gertzberg N., Johnson A. 2004. TNF- α induces a decrease in eNOS_promoter activity. *A J P Lung Cellular and Molecular Physiology.* 286(2): 452-459.
- Olshansky S J, Passaro D, Hershov R. 2005. Peerin into the future of American Longevity . *Disc Med.* 5(26): 130-134.
- Perreault M, Marette A. 2001. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protection against obesity-linked insulin resistance in muscle. *Nat Med.* 7: 1138-1143.
- Pausova Z, Deslauriers B, Gauder D. 2000 Role of tumor necrosis factor- α gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians. *Hypertension.* 36: 14-19.
- Sciarretta S, Ferrucci A, Ciavarella GM, De Paolis P, Venturelli V, Tocci G, De Biase L, Sciarretta S. 2007. Markers of Inflammation and Fibrosis Are Related to Cardiovascular Damage in Hypertensive Patients with Metabolic Syndrome . *Am J Hypertens.* 20 (7): 784-791.
- Sjostrom CD, Lissner L 1997. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS International Study. *Obes Res.* 5(6): 519-530.
- Stamler R, Stamler J, Griim R. 1987. Nutritional therapy for high blood pressure: final report of a four-year randomized controlled trial – the Hypertension Control Program. *J Am Med Assoc.* 257(11):1484-1491.
- Sung K, Suh J, Kim B. 2003. High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. *Am J Hypertens.* 16: 429-433.
- Tedgui A, Mallat Z 2006. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol. Rev.* 86 (2): 515-581.
- Vasan RS. 2006. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation.* 113: 2335-2362.
- Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J. Serum NO (nitric oxide) and TNF- α in obesity. *Int J Obes.* 2001. 25 (suppl 2, abstr), 129.