СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, кафедра неврологии №1

Резюме. На основании данных отечественной и зарубежной литературы систематизированы сведения об особенностях строения и функциях сосудистого эндотелия головного мозга. В статье описаны основные причины, последствия и методы коррекции эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: эндотелий сосудов, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, аргинин.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ

ПРО ФІЗИОЛОГІЮ І ПАТОЛОГІЮ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Ю.І. Головченко, М.А. Трещинська

Резюме. На підставі даних вітчизняної та зарубіжної літератури систематизовані відомості про особливості будови і функцій судинного ендотелію головного мозку. В статті описані основні причини, наслідки і методи корекції ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: ендотелій судин, ендотеліальна дисфункція, окис азоту, аргінін.

MODERN CONCEPTION OF CEREBRAL VESSEL ENDOTHELIUM PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY

Y. Golovchenko, M. Trishchynska

Summery. The information about construction and function peculiarities of cerebral vessel endothelium from the native and foreign literature data were summarizing in this article. The principal causes, consequences and therapeutic correction of endothelium dysfunction were described in this entry.

Key words: vessel endothelium, endothelium dysfunction, NO, arginin.

Эндотелий, по классическому определению, — однослойный пласт специализированных клеток, выстилающих изнутри кровеносные, лимфатические сосуды и полости сердца. Наиболее изученными являются строение и функции эндотелия сосудов. Для человека среднего веса — это ткань весом около 1,8 кг или один триллион клеток [9].

Эндотелиальное дерево не однородно по своей архитектуре. Его гетерогенность, соответствующая гетерогенности сосудистого ложа, зависит от структуры, биохимической организации и функции органа. Эндотелий легочных, почечных, церебральных или коронарных сосудов, хотя и схожи анатомически, но существенно различаются по генной и биохимической специфичности, типам рецепторов, наборе белков-предшественников, ферментов, транзиттеров. Соответственно патологические явления также избирательно развиваются в популяциях сосудистых и капиллярных клеток: они неодинаково чувствительны к атеросклерозу, ишемическим нарушениям, развитию отека и др. [3, 10].

Стенка кровеносного сосуда, за исключением капилляров, состоит из 3 слоев. Внутренняя оболочка неоднородна: непосредственно с кровью контактирует пласт эндотелиальных клеток на внутренней эластической мембране, между которыми имеется субэндотелиальная прослойка рыхлой соединительной ткани. Средняя оболочка включает соединительнотканый матрикс с гладкомышечными клетками и эластическими волокнами, преобладание последних и определяет тип артерии — эластический или мышечный. Волокнистая соединительная ткань, сеть кровеносных сосудов (*vasa vasorum*) и нервные окончания пре-

имущественно постганглионарных волокон симпатического отдела автономной нервной системы составляют наружную оболочку сосудов [3].

Стенка капилляра имеет более простое строение и отличается отсутствием гладкомышечных клеток — это слой эндотелия на базальной мембране и серициты (адвентициальные клетки, отростки которых охватывают капилляр и, проникая сквозь базальную мембрану, контактируют с эндотелиальными клетками либо отделены от них узким пространством). Особенность строения определяет основную функцию капилляров — обменную, без возможности влиять на общее периферическое сосудистое сопротивление. В эндотелиальных клетках сосудов среднего и крупного калибра преобладают синтетическая и метаболическая (захват и инактивация ряда веществ — ацетилхолин, гистамин, брадикинин, катехоламины и др.) функции [43].

Эндотелиальные клетки капилляров, формирующих гематоэнцефалический барьер, тесно прилегают друг к другу (плотные контакты) и лежат на плотной базальной мембране. Диаметр таких капилляров составляет около 10 мкм в то время как диаметр эритроцита 17,3 мкм, что подтверждает значимость оптимальных реологических свойств крови для поддержания адекватного церебрального кровотока. Особенности строения капилляров гематоэнцефалического барьера отражаются и на механизмах трансэндотелиального транспорта — в основном активный транспорт молекул, который требует значительных энергетических затрат, а следовательно наличия достаточного количества митохондрий и окислительных ферментов.

В области сосудистого сплетения барьер между кровью и цереброспинальной жидкостью имеет некоторые структурно-функциональные особенности, обусловленные еще более плотным контактом эндотелиальных клеток, наличием малых пор (диаметр до 20А) в слое эндотелиоцитов, а также незначительным количеством транспортных систем, что определяет преимущественную однонаправленность работы барьера [3, 7].

Таким образом, отличительная особенность в строении эндотелия церебральных капилляров, а именно уплотненные межклеточные контакты, многочисленные и более мелкие пиноцитозные пузырьки, мелкие интрацеллюлярные поры, обеспечивают столь важную возможность избирательного разнонаправленного обмена, характерного для гематоэнцефалического барьера [15, 43].

По современным представлениям, эндотелий — не просто полупроницаемая мембрана обеспечивающая несмачиваемость сосуда, а активный эндокринный орган, самый большой в теле, диффузно рассеянный по всем тканям. Он синтезирует субстанции, важные для контроля свертывания крови, регуляции тонуса и артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга. Контролирует диффузию воды, ионов, продуктов метаболизма. Реагирует на механическое воздействие текущей жидкости, кровяное давление и ответное напряжение, создаваемое мышечным слоем сосуда. Чувствителен к химическим и структурным повреждениям, которые могут приводить к повышенной агрегации и адгезии циркулирующих клеток, развитию тромбоза, оседанию липидных конгломератов [26, 41].

Эндокринная активность эндотелия зависит от его функционального состояния, которое, в значительной мере, определяется воспринимаемой им информацией. На эндотелии находятся многочисленные рецепторы к различным биологически активным веществам, он воспринимает давление и объем движущейся крови — так называемое напряжение сдвига, стимулирующее синтез противосвертывающих и сосудорасширяющих веществ. Поэтому, чем больше давление и скорость движущейся крови, тем реже образуются тромбы [9, 15].

Одна из основных функций эндотелия состоит в сбалансированном выделении регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения. Среди них факторы, контролирующие сокращение и расслабление мышц сосудистой стенки, рост клеток, регулирующие воспаление, участвующие в свертывании и фибринолизе. Существует два варианта физиологической секреторной активности эндотелия — базальная или постоянная (синтез NO, простаглицлина) и стимулированная секреция, т.е. выделение биологически активных веществ при стимуляции или повреждении эндотелия (фактор Виллибранта, активатор тканевого плазминогена и др.). К другому варианту секреторной активнос-

ти эндотелия относится выделение биологически активных веществ, почти не синтезируемых в физиологических условиях, и резко увеличивающаяся при повреждении эндотелия — эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин и др. [41].

Все вещества, синтезируемые эндотелиоцитами, можно разделить на [20]:

1. Вазоактивные субстанции (вазодилататоры и вазоконстрикторы) — оксид азота (NO), эндотелин-1, ангиотензин II (и, возможно, ангиотензин I), простаглицлин, тромбоксан и др.
2. Гемостатические и антитромботические факторы (про- и антикоагулянты) — простаглицлин, NO, тромбомодулин, гепариноподобный гликозаминогликан, тканевой активатор плазминогена, фактор Виллибранта и др.
3. Факторы роста — эндотелиальный фактор роста, гепариноподобные ингибиторы роста и др.
4. Медиаторы воспаления — интерлейкин-1 (стимулятора Т-лимфоцитов), интерлейкин 6 и др.
5. Ферменты — экспрессия на поверхности эндотелиальных клеток ангиотензинпревращающего фермента (киназа II), ответственного за конверсию ангиотензина I в ангиотензин II и деградацию брадикинина.

К эндотелиальным факторам дилатации относятся: фактор гиперполяризации эндотелия, простаглицлин I₂ (PGI₂), монооксид азота (NO), натрий-уретический пептид С типа, адреномедулин. К факторам констрикции — эндотелин, тромбоксан A₂, простаглицлин F_{2a}, эндопероксиды и др. [43].

Известно три основных фактора, стимулирующих клетки эндотелия [6, 41]:

- 1) изменение скорости кровотока — увеличение напряжения сдвига (например, повышение артериального давления);
- 2) циркулирующие и /или «внутристеночные» нейроромоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, аденозин, гистамин и др.);
- 3) факторы, выделяющиеся из тромбоцитов при их активации (серотонин, АДФ, тромбин).

В норме, в ответ на стимуляцию, эндотелий реагирует усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки и, в первую очередь NO, простаглицлина, эндотелиального фактора гиперполяризации (ЭФГ), С-пептида, адреномодулина [21, 50].

Наибольшее значение, согласно современным воззрениям, придается эндотелиальному фактору релаксации (ЭФР), который, как удалось установить, является ни чем иным как оксидом азота — NO. Оксид азота имеет большое значение в поддержании должного сосудистого тонуса и, соответственно, необходимой величины локального кровотока через сосуд [12].

Оксид азота как эндотелиальный фактор расслабления был открыт в 1980 г. Р. Фешготтом и И. Завадски.

В нормально функционирующем эндотелии низкие уровни NO постоянно высвобождаются

для поддержания кровеносных сосудов в состоянии дилатации. Однако в определенных кровеносных сосудах (периферические вены и крупные церебральные артерии) нормальный эндотелий предрасположен к высвобождению сосудосуживающих веществ (супероксид анион, тромбоксан А2) [46].

Оксид азота образуется путем окисления L-аргинина при участии фермента NO-синтазы (NOS) [21]. NO-синтаза существует в виде трех основных изоформ, которые получили свое название по типу клеток, в которых они были впервые обнаружены: нейрональная NO-синтаза (nNOS или NOS I), эндотелиальная NO-синтаза (eNOS или NOS III) и NO-синтаза макрофагов или индуцибельная NO-синтаза (iNOS или NOSII) [6].

Нейрональная NO-синтаза является ферментом со стабильной активностью и экспрессируется в нервной ткани, скелетных мышцах, кардиомиоцитах, эпителии бронхов и трахеи. Синтез nNOS модулируется внутриклеточным уровнем ионов кальция и принимает участие в механизмах памяти, координации между нервной активностью и сосудистым тонусом, реализации болевого раздражения.

Макрофагальная NO-синтаза локализуется в эндотелиоцитах, кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках, гепатоцитах, но основной ее источник — макрофаги. Это индуцибельная форма NOS, не зависящая от внутриклеточной концентрации ионов кальция, следствием активации которой является гиперпродукция оксида азота вплоть до цитотоксических уровней. В индукции iNOS участвуют провоспалительные цитокины, эндотоксины.

Эндотелиальная NO-синтаза стабильно экспрессируется в эндотелиальных клетках, помимо этого, она была обнаружена в клетках эпителия почечных канальцев и в пирамидных клетках гиппокампа. Третий тип NO-синтазы — конституциональный мембраносвязанный фермент, регулируемый содержанием ионов кальция. При активации этого фермента в эндотелии происходит синтез физиологических уровней оксида азота [9, 21].

Эффекты оксида азота зависят от его концентрации, места продукции, степени диффузии через сосудистую стенку, генерации веществ с наличием оксида азота, способности взаимодействовать с кислородными радикалами, уровня инактивации [15, 50]. Существует 2 уровня секреции оксида азота:

- 1) базальная секреция NO в физиологических условиях поддерживает тонус сосудов в покое и обеспечивает неадгезивность эндотелия по отношению к форменным элементам крови;
- 2) стимулированная секреция NO обеспечивает вазодилатацию в ответ на приток крови

Синтез NO усиливается при динамическом напряжении мышечных элементов сосуда, сниженном содержании кислорода в ткани, в ответ на выброс в кровь ацетилхолина, гистамина, норадреналина, брадикинина, АТФ и др. Особенно

сильно NO расширяет мозговые сосуды. Образующиеся в эндотелии вещества находятся в функциональном равновесии с NO как часть системы обратной связи, поддерживающей статус сосудов в норме.

NO является основным стимулятором образования цГМФ. Увеличивая количество цГМФ, он уменьшает содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах. Ионы кальция — обязательные участники всех фаз гемостаза и сокращения мышц. Поэтому конечный эффект NO — антиагрегирующий, противосвертывающий и вазодилататорный.

Вазопротекторные функции NO, кроме участия в вазорегуляции, заключаются в модуляции высвобождения вазоактивных медиаторов, блокировании окисления липопротеинов низкой плотности, подавлении адгезии моноцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке. Кроме того, NO ингибирует экспрессию провоспалительных генов сосудистой стенки, в частности транскрипционного фактора NFκB. Оксид азота выполняет функции нейромедиатора, транслятора нервных импульсов, обеспечивает бактерицидный эффект [17]. Играет важную роль в процессах обучения и памяти, особенно красочной. При этом повышается активность синтазы оксида азота преимущественно в гиппокампе: специфической зоне формирования мнестических процессов, а ингибирование этого фермента, по данным ряда авторов, нарушает пространственную память [22].

Таким образом, действие NO разнонаправлено:

- NO оказывает прямое отрицательное инотропное действие на сократительную функцию сердца и влияет на адрено- и холинергическую регуляцию.

- NO тормозит клеточную пролиферацию и за счет этого оказывает антиатеросклеротическое действие, поскольку задерживает образование неоинтимы и утолщение сосудистой стенки.

- NO оказывает антитромботическое действие, так как ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов.

- NO является медиатором нитрических нервов, которые регулируют расслабление стенки кишечника, желудка, эрекцию, дилатацию трахеи, опорожнение мочевого пузыря и некоторые другие висцеральные функции.

- NO отвечает за вазодилататорный эффект релаксирующего фактора, выделяемого эндотелием. В ответ на повреждение эндотелия сосудов вырабатывает семейство аминокислотных пептидов, называемых эндотелинами. Полагают, что вазодилататорное действие NO направлено против вазоконстрикторного эффекта эндотелинов.

- NO препятствует адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию; эта функция сопряжена с простагландином, который препятствует агрегации и адгезии клеток.

В определенных ситуациях (например, острая гипоксия или кровотечение) клетки эндотелия, напротив, становятся «причиной» вазоконстрик-

ции, как за счёт снижения продукции NO, так и вследствие усиленной выработки веществ с вазоконстрикторным эффектом — эндотелина-1 (одного из наиболее мощных вазоконстрикторов эндогенного происхождения), сверхокисленных анионов, вазоконстрикторных простагландинов типа тромбоксана A2 и др. [44].

Основной механизм действия эндотелинов заключается в высвобождении кальция, что вызывает:

- 1) стимуляцию всех фаз гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба;
- 2) сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящие к утолщению стенки сосудов и уменьшению их диаметра — вазоконстрикции.

Таким образом, функции эндотелия складываются как баланс противоположно действующих начал: усиление/ослабление сосудистого тонуса, агрегация/деагрегация клеток крови, увеличение/уменьшение числа сосудистых клеток. В каждом случае результат определяется концентрацией синтезируемых веществ, между которыми существуют строгая зависимость и равновесие.

Здоровый эндотелий поддерживает интактной люминальную поверхность и регулирует антикоагулянтные, фибринолитические и антитромботические механизмы. В физиологических условиях эндотелиальный баланс сдвинут в сторону поддержания вазодилатации (за счет постоянного высвобождения низкого уровня NO) — готовности противодействовать усилению тонуса, что объясняется постоянным напряжением в циркуляторной системе и созданием перфузионного градиента, благодаря которому происходит обмен в тканях. Однако в определенных кровеносных сосудах (периферические вены и крупные церебральные артерии) нормальный эндотелий предрасположен к высвобождению сосудосуживающих веществ (супероксид анион, тромбоксан A2). При воздействии различных повреждающих факторов (механических, инфекционных, обменных, иммунокомплексных и т.п.) способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, тогда как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, т.е. формируется состояние, определяемое как дисфункция эндотелия. Другими словами эндотелиальная дисфункция это неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ.

Эндотелиальная дисфункция проходит несколько фаз [5, 31]:

- 1) повышенная секреторная активность эндотелиоцитов — фаза компенсации в условиях возрастающих требований к сосудистой системе;
- 2) нарушение баланса эндотелиальной секреции (промежуточная фаза) — сдвиг в системе продукции и инактивации, усложнение взаимоотношений эндотелиальных факторов приводят к нарушению собственно барьерной функции эндотелия, повышается его проницаемость для моноцитов, провоспалительных цитокинов, эндотелина1 и др.;
- 3) структурно-метаболическое истощение эндотелия — функциональное угасание, гибель и десквамация клеток, угнетение их регенерации — фаза декомпенсации.

Эндотелиальная дисфункция — достаточно многогранный процесс, основными проявлениями которого являются следующие моменты [26]:

1. Нарушение биодоступности NO (считается, что именно это обстоятельство играет ключевую роль в наступлении дисфункции эндотелия под влиянием факторов риска (АГ, курения, дислипидемий, сахарный диабет);

- подавление экспрессии/инактивация эндотелиальной NO-синтазы (фермента, ответственного за синтез NO из L-аргинина) и снижение синтеза NO;

- понижение плотности на поверхности эндотелиальных клеток рецепторов (в частности, мускариновых), раздражение которых в норме приводит к образованию NO;

- повышение деградации NO — разрушение NO наступает прежде, чем вещество достигнет своего места действия (так действует, например, супероксидный анион, один из продуктов оксидативного стресса).

2. Повышение активности АПФ на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к усилению синтеза АП и активации РАС.

3. Повышение выработки клетками эндотелия эндотелина-1 и других вазоконстрикторных субстанций.

4. При тяжелом поражении эндотелия нарушается его целостность, и в интиме появляются участки, лишенные эндотелиальной выстилки (деэндотелизация). Это приводит к тому, что нейроромоны, минуя эндотелий, и тем самым непосредственно взаимодействуя с гладкомышечными клетками, вызывают их сокращение.

При нарушении функции или структуры эндотелия резко меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ. Эндотелий

Таблица

Подтипы рецепторов эндотелина-1: локализация, физиологические эффекты и участие вторичных посредников

Рецептор	Ткань	Эффект	Посредник
ЭТА	гладкая мышца сосуда	констрикция	фосфолипаза С
ЭТВ2	гладкая мышца сосуда	митогенез (пролиферация)	инозитолфосфат, диаглицерол
ЭТА	эндотелий	высвобождение NO, PGI ₂ , EDGF	фосфолипазы С, D, A2
ЭТВ1	эндотелий	высвобождение NO и других факторов	аденилат-гуанилатциклазы

начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы. При неблагоприятных условиях (гипоксия, нарушения обмена веществ, атеросклероз и т.п.) эндотелий становится инициатором (или модулятором) многих патологических процессов в организме [41].

Эндотелий начинает играть ключевую роль в патогенезе ряда системных патологий (атеросклероз, гипертония, инсульты, инфаркты и др.). Это объясняется участием эндотелия в активизации ренин-ангиотензиновой и симпатической систем, переключением активности эндотелия на синтез оксидантов, вазоконстрикторов, агрегантов и тромбогенных факторов, а также уменьшением инактивации эндотелиальных биологически активных веществ из-за повреждения эндотелия некоторых сосудистых областей (в частности, в легких) [2].

Оценить степень эндотелиальной дисфункции можно по реакции сосуда на вещество с известным влиянием на сосуд. Введение ацетилхолина в непораженное сосудистое русло сопровождается расширением сосуда и увеличением в нём скорости кровотока (за счёт стимуляции выработки NO через M-рецепторы). Такой сосудистый ответ получил название эндотелий-зависимой дилатации. Как уже было замечено, одним из проявлений эндотелиальной дисфункции является «извращенный» сосудистый ответ на вазодилатирующие стимулы (в том числе и на ацетилхолин). При этом чем более выражена эндотелиальная дисфункция исследуемой артерии, тем менее мощной будет ее дилатация (вплоть до парадоксальной реакции) [35, 45].

Биохимическими маркерами эндотелиальной функции являются стабильные метаболиты оксида азота в сыворотке крови, экспрессия и активность фермента eNOs в культуре клеток [20].

Сохранение целостности и физиологической активности эндотелия является основой эндогенной защиты от атеросклеротического повреждения сосудистой стенки.

Неоднозначна роль NO при артериальной гипертензии: происходит повышение его синтеза при высоком артериальном давлении (АД) в ответ на механические факторы (напряжение сдвига, растяжение сосудистой стенки), что определяет его компенсаторное значение (Корж А.Н., 2003). Предполагается наличие порога АД, выше которого нарушается регуляция NO-синтазы (NOS) и происходит срыв компенсации NO-вазодилатации [20].

Имеются данные, что при АГ NO не подавляет вазоспазм, вызванный эндотелином, поскольку оксид азота преимущественно синтезируется в просвет сосуда. Одновременно увеличивается синтез серотонина и АДФ в тромбоцитах, что стимулирует эндотелиальную секрецию других вазоконстрикторов (PGH₂, TXA₂) и еще больше нивелирует вазодилаторный и антиагрегантный эффект оксида азота. Еще одним механизмом,

приводящим к эндотелиальной дисфункции при АГ, является продукция циклогеназозависимых простагландинов и свободных радикалов кислорода, которые вызывают снижение активности NO [38].

Гипертензивные сосуды имеют утолщение средней оболочки, уменьшение просвета и увеличение внеклеточного матрикса. Увеличение массы гладкомышечных клеток повышает степень вазоконстрикции в ответ на нейрогормоны, приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и таким образом способствует стабилизации и усугублению артериальной гипертензии. В крупных артериях гипертрофия клеток и изменение внеклеточного матрикса уменьшают податливость и эластичность сосудистой стенки. Утолщение сосудистой стенки, лейкоцитарное пропитывание предрасполагает сосуды к развитию и прогрессированию атеросклероза [22].

Однако изменения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных артериальной гипертензией далеко не однозначны. Существуют различные точки зрения на вопрос первичности эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии [20]. По данным некоторых авторов, наблюдаемая при АГ дисфункция эндотелия является, скорее, следствием заболевания, чем его причиной, представляя преждевременное старение кровеносных сосудов из-за хронического воздействия высокого АД [6]. Другие исследователи считают, что нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации при артериальной гипертензии является первичным феноменом, так как, во-первых, обнаруживается у потомков пациентов с эссенциальной гипертензией без повышенного артериального давления, во-вторых, отсутствует четкая корреляция с величиной артериального давления, в третьих, не нормализуется при снижении артериального давления [10, 22].

Изменение структуры сосудов с нарушением функции ведет к таким осложнениям, как ишемия миокарда, инсульт, почечная недостаточность и т.д.

Эндотелиальная дисфункция и инсулинорезистентность. Существует множество исследований, рассматривающих тонкие механизмы влияния инсулинорезистентности и гиперинсулинемии на уровень АД. Установлено, что симпатическая нервная система и путь L-аргинина-NO играют одну из главных ролей в действии инсулина на сердечно-сосудистую систему [21].

Инсулин обладает сосудистопротективным эффектом за счет активации фосфатидил-инозитол-3-киназы в эндотелиальных клетках мелких сосудов, что приводит к экспрессии гена эндотелиальной NO-синтазы и высвобождению NO эндотелиальными клетками и инсулин-обусловленной вазодилатации. Инсулин также содействует повреждающим сосудистым эффектам через митоген-активированную протеинкиназу за счет стимуляции различных факторов роста, что ведет к пролиферации и миграции гладкомышечных

клеток, продукции ими активатора плазминогена-1 и усилению процессов сосудистого ремоделирования и атеросклероза [27].

В настоящее время установлен и тот факт, что инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция, в том числе продукция NO, являются тесно ассоциированными состояниями. При инсулинорезистентности показано уменьшение инсулин-опосредованной и поражение эндотелий-зависимой вазодилатации. Однако, четко проследить причинно-следственные связи этих процессов пока не удается.

Дискутируется вопрос о причинно-следственных взаимосвязях синдрома инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции. Несомненно, инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция, в том числе продукция NO, тесно связаны друг с другом и формируют порочный круг, приводящий к метаболическим и сердечно-сосудистым заболеваниям [49].

Выше сказанное показывает, что эндотелиальная дисфункция является одним из патогенетических механизмов развития многих патологических состояний, особое значение среди которых имеет цереброваскулярная патология. Таким образом, эндотелий является новой терапевтической мишенью при лечении кардио- и цереброваскулярных заболеваний.

1. Немедикаментозные методы воздействия

В экспериментальных исследованиях было выявлено, что диета с высоким содержанием жира приводит к развитию гипертонии за счет повышенного образования свободных радикалов кислорода (супероксид анионов), инактивирующих NO [1].

Установлено, что благоприятный эффект на функцию сосудистого эндотелия оказывают полиненасыщенные жирные кислоты, антиоксиданты, витамины (особенно токоферол и аскорбиновая кислота), фолиевая кислота, а также L-аргинин. Они улучшают эндотелий-зависимую вазодилатацию как у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, так и у здоровых без факторов риска [25].

Высокое потребление соли подавляет действие NO в периферических резистивных сосудах на моделях АГ у животных. В клинических исследованиях у пациентов с сольчувствительной АГ показано снижение продукции NO [22].

Физические упражнения вызывают увеличение NO, как у нормотоников, так и у пациентов с АГ [73, 74]. В экспериментальных исследованиях на животных выявлено, что после физических нагрузок происходит повышение эндотелиальной NO-синтазы, увеличение продукции NO. Также на фоне физических нагрузок было выявлено существование обратной связи: увеличение концентрации эндотелиального NO стимулировало экспрессию супероксиддисмутазы, которая защищает

NO от разрушения свободными радикалами кислорода [49].

Курение является одним из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и вызывает повреждение эндотелиальной функции. Доказано, нарушение вазомоторной активности эндотелия коронарных артерий у курильщиков с длительным стажем курения. Эндотелиальная дисфункция коронарных артерий курильщиков восстанавливалась при назначении L-аргинина, являющегося субстратом синтеза NO. При гиперхолестеринемии длительное курение усиливает эндотелиальную дисфункцию за счет увеличения окисления ЛПНП. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, вызванное курением, может быть обратимым у начинающих курильщиков. Пассивное курение также повышает кардио- и цереброваскулярный риск. В эксперименте показано, что эндотелиальная дисфункция, вызванная пассивным курением, уменьшалась при применении L-аргинина [17].

2. Медикаментозная терапия.

2.1. L-аргинин.

Эта незаменимая аминокислота является одним из главных компонентов организма — донором азота. Он снабжает азотом систему ферментов, называемых NO-синтазами и является субстратом для синтеза NO [44].

Установлено, что применение L-аргинина оказывает благоприятный эффект на функцию сосудистого эндотелия, улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию как у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, так и у здоровых, без факторов риска. Особенно эффективным оказалось назначение L-аргинина при заболеваниях сердца у курильщиков и лиц, подвергающихся влиянию пассивного курения. Как показали результаты исследования, использование L-аргинина позволяет повысить толерантность пациента с ХСН к физической нагрузке, снизить частоту сердечных сокращений и уменьшить количество лактата, выбрасываемого в плазму крови после нагрузки. Как утверждают исследователи, L-аргинин можно применять в комплексной терапии ХСН с целью повышения толерантности к физической нагрузке [6, 17].

Таким образом, благодаря увеличению выработки NO, L-аргинин может использоваться для профилактики атеросклероза, улучшения реологических свойств крови, как антиагрегантное средство и для повышения толерантности к физической нагрузке.

Кроме того, L-аргинин участвует в цикле переаминирования и выведения из организма конечного азота. От мощности работы цикла (орнитин-цитрулин-аргинин) зависит синтез мочевины [21].

L-аргинин один из самых эффективных стимуляторов продукции соматотропного гормона гипофиза (гормона роста), способствует улучшению

настроения, делает человека более активным, инициативным и выносливым. L-аргинин увеличивает скорость застывания поврежденных тканей — ран, сухожилий, переломов костей, служит носителем и донором азота в синтезе мышечной ткани [41].

Есть наблюдения, что L-аргинин активизирует иммунитет, замедляет рост опухолей. Механизмом такого действия считается способность активировать противоопухолевую цитотоксичность макрофагов; увеличивать число и функциональную активность Т-хелперов; увеличивать число и активность натуральных и лимфокин активированных киллеров в их прямой противоопухолевой агрессии [49].

Так же, L-аргинин используется в лечении и профилактике таких болезней, как цирроз и жировое перерождение печени.

2.2 Нитрат-содержащие препараты компенсируют дефицит эндогенного NO, что позволяет в некоторой мере выравнять дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилататорами, наблюдаемый при эндотелиальной недостаточности [6].

2.3 Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

2.4. Диуретики.

Есть данные, которые доказывают, что индапамид, обладает эффектами, позволяющими помимо диуретического действия оказывать прямое вазодилатирующее влияние за счет своих антиоксидантных свойств, повышая биодоступность NO, уменьшая его разрушение [6, 37].

2.5. Ингибиторы рецепторов ангиотензина II (БРА)

2.6. Антитромбоцитарные препараты.

2.7. Антагонисты кальция.

2.8 Статины.

2.9 Эстрогензаместительная терапия у женщин в менопаузе.

ВЫВОДЫ

Эндотелий сосудов является единым органом, регулирующим гемодинамику и перфузию адекватно потребностям каждого органа или ткани, что отражается на разнообразии строения сосудов.

Основным рычагом влияния эндотелия является выделение ряда биологически активных веществ в ответ на определенные стимулы, которые и определяют необходимость той или иной реакции сосуда.

Другими словами от адекватного функционирования эндотелиоцитов зависят тонус сосудов (общее сосудистое сопротивление, артериальное давление), атерогенность сосудистой стенки, активность тромбоцитов и свертывающей системы крови, воспалительного, оксидантного процесса, а так же структурная сохранность слоев сосудистой стенки и проявления атерогенеза. Очевидно, что нарушение этих регуляторных влияний приведут к изменениям в органах и системах, которые служат патогенетической основой для многих патологических процессов, таких как церебро- и кардиоваскулярная патология. Следовательно, уменьшение повреждения, коррекция и поддержание адекватного функционирования эндотелия является одной из наиболее актуальных задач современной терапии сосудистой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

(в редакции)