

# Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции

Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская

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

Стенка кровеносного сосуда, за исключением капилляров, состоит из 3 слоев (рис. 1). Непосредственно с кровью контактирует пласт эндотелиальных клеток (Endothelium), расположенный на внутренней эластической мембране (Internal elastic membrane). Средняя (Tunica media) включает соединительнотканый матрикс с гладкомышечными клетками (Smooth muscle) и эластическими волокнами. Наружную оболочку сосудов (Tunica adventitia) составляют волокнистая соединительная ткань, сеть кровеносных сосудов (Vasa vasorum) и нервные окончания (Nerve) [1].

Эндотелий, по классическому определению, – однослойный пласт специализированных клеток, выстилающих изнутри кровеносные, лимфатические сосуды и

полости сердца. Наиболее изученными являются строение и функции эндотелия сосудов. В теле человека среднего веса содержится около 1,8 кг эндотелиоцитов или один триллион клеток [2].

По современным представлениям, эндотелий – не просто полупроницаемая мембрана, обеспечивающая несмачиваемость сосуда, а активный эндокринный орган, самый большой в теле, диффузно рассеянный по всем тканям [3]. Одна из основных функций эндотелия состоит в сбалансированном выделении регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения.

Все вещества, синтезируемые эндотелиоцитами, можно классифицировать по типу действия [4] (см. табл.)

Известно три основных фактора, стимулирующих секреторную активность эндотелия [3, 5]:

1. Изменение скорости кровотока – например, повышение артериального давления.

2. Циркулирующие и/или «внутристеночные» нейрогормоны (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 [6, 7].

**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, тромбосан А<sub>2</sub>) [8].

Существует 2 уровня секреции оксида азота:

1) Базальная секреция – в физиологических условиях поддерживает тонус сосудов в покое и обеспечивает неадгезивность эндотелия по отношению к форменным элементам крови.

2) Стимулированная секреция – синтез NO усиливается при динамическом напряжении мышечных элементов сосуда, сниженном содержании кислорода в ткани, в ответ на выброс в кровь ацетилхолина, гистамина, норадреналина, брадикинина,

**Таблица. Факторы, синтезируемые эндотелиоцитами и регулирующие их функцию**

Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры сосудов	
<b>Констрикторы</b>	<b>Дилататоры</b>
Эндотелин	Оксид азота
Ангиотензин II	Простаглицлин (PGI <sub>2</sub> )
Тромбосан А <sub>2</sub>	Эндотелиальный фактор деполяризации (EDHF)
Факторы гемостаза	
<b>Протромбогенные</b>	<b>Антитромбогенные</b>
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)	Оксид азота
Ингибитор активатора плазминогена	Тканевой активатор плазминогена
Фактор Виллебранда	Простаглицлин (PGI <sub>2</sub> )
Ангиотензин IV	
Эндотелин-1	
Факторы, влияющие на рост и пролиферацию	
<b>Стимуляторы</b>	<b>Ингибиторы</b>
Эндотелин-1	Оксид азота
Ангиотензин II	Простаглицлин (PGI <sub>2</sub> )
Супероксидные радикалы	С-натриуретический пептид
Факторы, влияющие на воспаление	
<b>Стимуляторы</b>	<b>Ингибиторы</b>
Фактор некроза опухоли (TNF-α)	Оксид азота
Супероксидные радикалы	С-натриуретический пептид
Супероксидные радикалы	

Рис. 1. Строение кровеносного сосуда

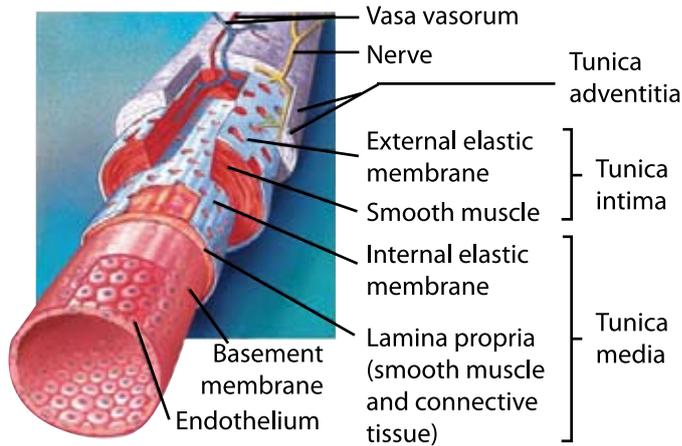


Рис. 2. Этиопатогенетические факторы атеросклероза



АТФ и др. Образующиеся в эндотелии вещества находятся в функциональном равновесии с NO как часть системы обратной связи, поддерживающей тонус сосудов в норме.

**Механизм действия NO**

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 – антиагрегантный, противосвертывающий и вазодилататорный.

Вазопротекторные функции NO 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.

Также оксид азота выполняет функции нейромедиатора, транслятора нервных импульсов, играет важную роль в процессах обучения и памяти.

Таким образом, действие NO разнонаправлено:

- прямое отрицательное инотропное действие;
- вазодилататорное действие;
- антиатеросклеротическое действие (тормозит клеточную пролиферацию);
- антитромботическое действие;
- антиадгезивное действие (препятствует адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию);
- регулирует расслабление стенки кишечника, желудка, эрекции, дилатацию трахеи, опорожнение мочевого пузыря и некоторые другие висцеральные функции.

В определённых ситуациях (например, острая гипоксия или кровотечение) клетки эндотелия, напротив, становятся «причиной» вазоконстрикции как за счёт снижения продукции NO, так и вследствие усиленной выработки ве-

ществ с вазоконстрикторным эффектом – эндотелина-1 (одного из наиболее мощных вазоконстрикторов эндогенного происхождения). 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 – дезагрегация клеток крови, увеличение – уменьшение числа сосудистых клеток. В каждом случае результат определяется концентрацией синтезируемых веществ, между которыми существуют строгая зависимость и равновесие.

При воздействии различных повреждающих факторов (механических, инфекционных, обменных, иммуннокомплексных 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 – достаточно многогранный процесс, основными проявлениями которого являются следующие моменты [9]:

**1. Нарушение биодоступности NO:**

- снижение синтеза NO;
- уменьшение на поверхности эндотелиальных клеток количества рецепторов (в частности, мускариновых), раздражение которых в норме приводит к образованию NO;
- усиление деградации NO (разрушение NO наступает прежде чем вещество достигнет своего места действия).

**2. Повышение синтеза эндотелина-1 и других вазоконстрикторных субстанций.**

При нарушении функции или структуры эндотелия резко меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ. Эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы и становится инициа-

тором (или модулятором) многих патологических процессов в организме [3].

Все вышесказанное свидетельствует о том, что эндотелиальная дисфункция является одним из патогенетических механизмов развития многих патологических состояний, особое значение среди которых имеет кардио- и цереbro-васкулярная патология (рис. 2).

## Принципы лечения

### 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 [10].

Высокое потребление соли подавляет действие NO в периферических резистивных сосудах [11]. Физические упражнения вызывают увеличение NO как у нормотоников, так и у пациентов с АГ.

Доказано нарушение вазомоторной активности эндотелия коронарных артерий у курильщиков с длительным стажем курения.

### Медикаментозная терапия

Установлено, что положительный эффект на функцию сосудистого эндотелия оказывают полиненасыщенные жирные кислоты, антиоксидантные витамины, а также L-аргинин.

#### 1. Донаторы оксида азота. L-аргинин.

Известно, что оксид азота в организме человека синтезируется из аминокислоты L-аргинина, под влиянием ферментов NO-синтаз (NOS).

Таким образом, эта незаменимая аминокислота является субстратом для синтеза NO [12].

Установлено, что применение L-аргинина оказывает положительный эффект на функцию сосудистого эндотелия, улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию как у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, так и у здоровых, без факторов риска.

Как утверждают исследователи, L-аргинин можно применять в комплексной терапии ХСН с целью повышения толерантности к физической нагрузке [5, 13].

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 способствует выведению из организма

аммиака за счет участия в орнитинном цикле синтеза мочевины, поэтому может использоваться при сопутствующей патологии печени [6].

L-аргинин – один из самых эффективных стимуляторов продукции соматотропного гормона гипофиза (гормона роста), способствует улучшению настроения, делает человека более активным, инициативным и выносливым.

**В Украине L-аргинин зарегистрирован в виде 4,2% раствора для инфузий (Тивортин®). Препарат обеспечивает организм строительным материалом (субстратом) для синтеза NO.**

**2. Нитратсодержащие препараты** компенсируют дефицит эндогенного NO, что позволяет в некоторой мере выровнять дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилаторами, наблюдаемый при эндотелиальной недостаточности [5].

**3. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.**

**4. Диуретики.** Имеются данные, доказывающие, что индапамид обладает эффектами, позволяющими, помимо диуретического действия, оказывать прямое вазодилатирующее влияние за счет своих антиоксидантных свойств, повышая биодоступность NO, уменьшая его разрушение [5, 13].

**5. Ингибиторы рецепторов ангиотензина II.**

**6. Антитромбоцитарные препараты.**

**7. Антагонисты кальция.**

**8. Статины.**

**9. Эстрогензаместительная терапия у женщин в менопаузе.**

### Выводы

Эндотелий сосудов является единым органом, регулирующим гемодинамику и перфузию соответственно потребностям каждого органа или ткани.

Основным рычагом влияния эндотелия является выделение ряда биологически активных веществ.

От адекватного функционирования эндотелиоцитов зависят тонус сосудов (общее сосудистое сопротивление, артериальное давление), атромбогенность сосудистой стенки, активность тромбоцитов и свертывающей системы крови, воспалительного, оксидантного процесса, а также структурная сохранность слоев сосудистой стенки и проявления атерогенеза.

Очевидно, что нарушение этих регуляторных влияний приведет к изменениям в органах и системах, которые служат патогенетической основой для многих пато-

логических 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

1. Биологические мембраны. Методы: Пер. с англ./Под ред. Дж.Б. Финдлея, У.Г. Эванза.–М.: Мир, 1990.–424 с.
2. Гомазков О.А. Эндотелий – «эндокринное дерево»// Природа.–2000. – №5. – С. 38-46.
3. Inagami T, Naruse M, Hoover R. Endothelium as an endocrine organ // Annu. Rev. Physiol. – 1995. – Vol. 57. – P. 171-189.
4. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Харьков: Форсинг, 2000. – 432 с.
5. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереbroваскулярной патологии.– Харьков, 2006. – 92 с.
6. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин – оксид азота// Пат. физиология и эксперимент. терапия. – 1996. – №1. – С. 34-39.
7. Vanbouitte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis // Eur. Heart J. – 1997. – №18 (Suppl. E). – P. 19-29.
8. Role of Adenosine and Nitric Oxide on the Mechanisms of Action of Dipyridamole/ A.Gamboa, R. Abraham, A. Diedrich et al. // Stroke.– 2005. – Vol.36. – P. 2170-2175.
9. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе/ Шлякто Е.В., Беркович О.А., Беляева Л.Б. и др.// Международный невролог. журнал. – 2002. – №3. – С. 9-13.
10. Арутюнов Г.П. Статины и острый коронарный синдром. Мы на пороге нового стандарта лечения // Сердце. – 2002. – №1. – С. 44-47.
11. Нарушение продукции оксида азота у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией и немедикаментозный метод коррекции / Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Покидышев Д.А., Манухина Е.Б.//Кардиология. – 2001. – №9. – С.17-21.
12. Michael T, Gewaltig M, Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential// Cardiovascular research.– 2002. – Vol.55. – P. 205-260.
13. Зебрино Д.Д. Курение: не фактор риска, но эндотелиальный стимул поражения сосудов // Medicus Amicus. – 2004. – №6. – С.13.

