

К.Ю. Николаев, И.М. Гичева, Г.И. Лифшиц, А.А. Николаева

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНАЯ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМАЯ СОСУДИСТАЯ РЕАКТИВНОСТЬ И ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

ГУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск

Обзор посвящен влиянию основных факторов риска — возраста, наследственности, курения, артериальной гипертензии, дислипидемий, ожирения и сахарного диабета 2 типа на эндотелийзависимую сосудистую реактивность микроциркуляторного русла.

Ключевые слова: сосудистая реактивность, микроциркуляция, факторы риска

Основные детерминанты микроциркуляторной эндотелийзависимой сосудистой реактивности

Величина сосудистого тонуса микроциркуляторного русла — это результирующая множественных нейрогенных, местных, гормональных влияний на сократительную активность миоцитов сосудов или стенку капилляров и посткапиллярных венул. Итоговый эффект определяется не только их активностью как факторов внешнего воздействия, но и функциональным состоянием реагирующих структур, то есть способностью реагирующего объекта (гладкой мускулатуры сосудов или стенки капилляра, венулы) отвечать на эти воздействия адекватным образом [1]. Микрососудистый тонус определяется соотношением вазоконстрикторных и дилататорных механизмов. Определяют этот баланс две группы факторов: вазоконстрикторные, антидиуретические, вызывающие пролиферацию клеток и ремоделирование сердца и сосудов (например ренин-ангиотензин-альдостероновая система, симпатно-адреналовая система, эндотелин и др.), которым противостоят вазодилатирующие, диуретические и антипролиферативные, защищающие органы-мишени от ремоделирования (оксид азота, эндотелиальный гиперполяризующий фактор, брадикинин, простагландин и др.) [2].

Взаимоотношения прессорных и депрессорных механизмов регуляции сосудистого тонуса как крупных сосудов, так и на микроциркуляторном уровне, отражает сосудистая реактивность. Сосудистая реактивность (СР) — собирательное понятие, оно определяется рядом показателей. Во-первых, чувствительностью сосуда к вазоактивным веществам (ВАВ), которая оценивается по пороговой сосудистой реакции на ВАВ. С нее начинается изменение диаметра сосуда. Во-вторых, максимальным эффектом, который оценивается по пиковому показателю вазоконстрикции

или вазодилатации [3]. Выделяют специфическую СР (определяется реакцией «вещество-рецептор») и неспецифическую, которая зависит от ряда факторов. Это объем циркулирующей крови, активность симпатно-адреналовой системы, количество специфических рецепторов и их чувствительность к ВАВ, обмен натрия в организме, система внутриклеточных посредников (цАМФ, протеинкиназа С и др.), внутриклеточный уровень ионов Са, сократительные и регуляторные белки гладких мышц, их чувствительность к ионам Са, активность АТФ-азы, количество и размеры гладкомышечных клеток и т.д. Также к этим факторам относят структуру соединительнотканного матрикса и толщину сосудистой стенки, обуславливающую соотношение стенки/просвета сосуда. Эта величина является одной из определяющих в конечном эффекте действия ВАВ, так как, согласно уравнению Пуазейля, сопротивление кровотоку пропорционально 4-й степени радиуса сосуда. [3]. Изменение соотношения стенки/просвета входит в понятие «ремоделирование сосуда». Под ним понимают адаптивную модификацию функции и морфологии сосудов. Этот процесс включает две стадии: стадию функциональных изменений сосудов, связанную с вазоконстрикцией в ответ на трансмуральное давление и нейрогуморальную стимуляцию, и морфологическую стадию, характеризующуюся структурным уменьшением просвета. При изменении величины просвета сосуда в результате его ремоделирования отмечается усиление процессов клеточной пролиферации и апоптоза, а также активации синтеза соединительнотканного матрикса и/или его деградации [4]. Большинство патологических процессов, поражающих сосуд (старение, атеросклероз и т.д.), ведет к однонаправленному сдвигу механических свойств сосудистой стенки — сосуд становится более жестким и менее растяжимым. При этом пассивный компонент жесткости сосудистой стенки

обусловлен соединительнотканными структурами, а активный — количеством поперечных актомиозиновых мостиков, образованных в миоцитах. Соответственно изменения механических свойств сосудистой стенки нарушают способность сосуда адекватно отвечать на нейрогенные влияния [1].

Специфическая сосудистая реактивность может быть эндотелийнезависимой и эндотелийзависимой. Так, эндотелийнезависимая вазодилатация развивается в ответ на введение некоторых нитросоединений, например нитроглицерина или нитропруссиды натрия. Эти агенты являются донорами NO, который непосредственно вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудов. Эндотелийзависимая СР является результатом действия ряда вазоконстрикторов и вазодилаторов. Известно, что некоторые прессорные (ангиотензин II, тромбин, норадреналин, адреналин и т.д.) и депрессорные (ацетилхолин, гистамин, брадикинин и т.д.) ВАВ опосредуют свое действие на сосудистый тонус через рецепторы эндотелия с выработкой вазоконстриктора — эндотелина-1, и вазодилатора — оксида азота. Оксид азота является мощным вазодилатором, модулирующим тонус сосудов, приводя к вазорелаксации опосредованно через повышение уровня цГМФ. В физиологических условиях NO постоянно вовлечен в адаптацию сосудистой системы к повышенным метаболическим потребностям и физическим нагрузкам. При заболеваниях избыток оксида азота вызывает увеличение периферической вазодилатации как при вазоплегическом шоке, а недостаток NO может приводить к тяжелым заболеваниям, включая артериальную гипертензию и атеросклероз [5, 6].

Сосудистый эндотелий является динамической изменяющейся поверхностью, структурные и функциональные свойства которой реагируют на различные стимулы, как локальные, так и системные. Фенотипические превращения в дисфункциональное состояние могут приводить к изменению реактивности сосудов и вазоспазму [7].

Снижение синтеза оксида азота является главным в развитии дисфункции эндотелия (ДЭ). Поэтому, казалось бы, нет ничего более простого, чем измерение NO в качестве маркера функции эндотелия. Однако нестабильность и короткий период жизни молекулы оксида азота резко ограничивают применение этого подхода. Изучение же стабильных метаболитов NO в плазме или моче (нитратов и нитритов) не может рутинно применяться в клинике в связи с чрезвычайно высокими требованиями к подготовке больного к исследованию. Поэтому изучение СР к эндотелийзависимым ВАВ наряду с пробой реактивной гиперемии и оценкой гемостатических маркеров

ДЭ является одним из способов определения функции эндотелия сосудов [2, 8].

В последние годы оценка СР микроциркуляторного русла к эндотелийзависимым ВАВ широко используется для детекции эндотелиальных дисфункций в клинических и экспериментальных исследованиях [9, 10]. В ряде исследований продемонстрирована высокая воспроизводимость показателей микроциркуляторной сосудистой реактивности к ацетилхолину и гистамину, что позволяет использовать их в клинических исследованиях [11, 12].

Влияние основных факторов риска на микроциркуляторную эндотелийзависимую сосудистую реактивность

Известно, что к основным факторам риска относят возраст, наследственные факторы, курение, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, ожирение и сахарный диабет 2 типа [13].

У лиц старших возрастных групп наблюдается снижение эндотелийзависимых сосудистых реакций, причем СР микроциркуляторного русла к ацетилхолину умеренно снижается даже у лиц пожилого возраста без признаков атеросклероза [14]. Следует отметить, что с возрастом снижение СР наблюдается не во всем эндотелийзависимым вазодилаторам. Так, выявлено, что у пожилых людей эндотелийзависимая вазорелаксация снижалась в ответ на тромбин и не менялась на брадикинин [15]. Предполагается, что ДЭ, выявляемая при старении, отражает нормальные изменения эндотелиальных клеток. Эти клетки имеют ограниченную продолжительность жизни, после чего в них происходит апоптоз. Однако это может быть ускорено действием других факторов риска — гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией, курением, сахарным диабетом. В сосудах образуются участки, лишенные эндотелия, что нарушает тесный контакт между эндотелиальными клетками. В отсутствие контактного торможения оставшиеся клетки начинают размножаться с целью закрыть обнаженный участок. Участвуют ли в этом циркулирующие стволовые клетки, неизвестно. После регенерации клетки являются по своей природе истинно эндотелиальными, но функция их нарушена, так как происходит частичная потеря реакций, вовлекающих рецепторы клеточной мембраны в активацию NO-синтазы. На участках, покрытых такими неполноценными клетками, возникает хроническая нехватка оксида азота и, возможно, эндотелиального гиперполяризующего фактора; она служит пусковым механизмом развития атеросклероза [16].

Эндотелиальная дисфункция является не только непременным атрибутом АГ, но и непосредственно участвует в поддержании и прогрессе

сировании артериальной гипертонии. Известно, что при артериальной гипертонии нарушается СР к эндотелийзависимым ВАВ как на макро-, так и на микроциркуляторном уровне, и основными механизмами данного феномена, по-видимому, является продукция циклогеназозависимых простагландинов (тромбоксана А₂ и простагландина Н₂) и свободных радикалов кислорода, которые вызывают снижение активности оксида азота [17].

Экспериментально показано, что СР к катехоламинам повышалась на фоне воздействия диабета, курения и АГ, а сосудистая реактивность к ацетилхолину снижалась при диабете и АГ. Кроме этого, на фоне сахарного диабета появлялась пресорная СР к гистамину [18]. Нарушение эндотелийзависимой СР к вазодилататорам при действии этих факторов риска может быть связано с ускоренным разрушением оксида азота под действием свободных радикалов [19]. Компоненты сигаретного дыма могут ингибировать эндотелиальную NO-синтазу, уменьшать биоактивность оксида азота и в результате снижать эндотелийзависимую СР микрососудистого русла к вазодилататорам [20].

Дислипидемия рассматривается некоторыми исследователями как основной фактор формирования ДЭ и нарушений эндотелийзависимой СР [21]. Эндотелиальный барьер не только чисто механически регулирует проникновение липопротеидов и клеток в сосудистую стенку, но и выступает как тканевой элемент, активно продуцирующий различные медиаторы, регулирующие направленную миграцию моноцитов и других клеточных и гуморальных компонентов крови в атеросклеротический очаг [22]. Поэтому в последние годы активно изучается эндотелийзависимая СР при дислипидемиях. В ряде клинических исследований выявлено, что при гиперхолестеринемии снижается кожная СР к ацетилхолину [23]. Нарушение сосудистой реактивности к эндотелийзависимым вазодилататорам при гиперхолестеринемии может быть следствием дефицита L-аргинина, нарушения активности NO-синтазы, а также результатом повышенного разрушения оксида азота на фоне оксидативного стресса. Гиперхолестеринемия уменьшает активность NO-синтазы вследствие повышения содержания блокирующего белка кавеолина, кроме этого, в условиях гиперхолестеринемии в результате действия NO-синтазы продуцируются супероксид анионы, которые быстро инактивируют оксид азота [24]. Окисленные липопротеиды низкой плотности ингибируют синтез и высвобождение NO, тем самым уменьшают эндотелийзависимую вазоди-

латацию, стимулируют продукцию эндотелина и способствуют развитию эндотелиальной дисфункции [25].

Значительные нарушения функции эндотелия могут быть следствием ожирения. Обнаружено, что при ожирении снижается СР к ацетилхолину, и это может быть связано с оксидативным стрессом, так как применение витамина С и индометацина способствовало улучшению нарушенной сосудистой реактивности у больных с ожирением [26]. Авторы приведенного выше исследования связывают это с тем, что при ожирении на фоне высокой циклооксигеназной активности в большом количестве продуцируются свободные радикалы, которые существенно снижают биологические эффекты оксида азота.

Важным механизмом формирования нарушенной эндотелийзависимой СР при сахарном диабете является повышение в крови уровня пресорных субстанций, которые в комплексе с инсулинорезистентностью способствуют снижению величины вазодилатации [26].

Наследственные факторы также могут влиять на эндотелийзависимую СР микроциркуляторного русла. Так, обнаружено, что у подростков с высоким риском развития АГ на фоне наследственной отягощенности по ССЗ отмечалась высокая СР микроциркуляторного русла к норадреналину и низкая — к гистамину [27]. Можно предположить, что это связано с генетическими детерминантами ДЭ. В последние годы появились данные об ассоциациях ДЭ с полиморфизмами гена эндотелиальной NO-синтазы (4a/4b, Glu298Asp), гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (DD генотип), гена параоксиназа (RR генотип) и т.д. [28]. Так, выявлено, что наличие D аллели гена АПФ было связано со снижением депрессорной СР на микроциркуляторном уровне в области предплечья у практически здоровых людей [29].

Таким образом, можно сделать вывод о наличии существенного влияния основных факторов риска на состояние микроциркуляторной эндотелийзависимой сосудистой реактивности.

MICROCIRCULATORY ENDOTHELIAL — DEPENDENT VASCULAR REACTIVITY AND CONVENTIONAL RISK FACTORS

K. Yu. Nikolaev, I.M. Gicheva, G.I. Lifshits, Nikolaeva A.A.

This review is dedicated to influence main risk factors — an age, heredity, smoking, arterial hypertension, dyslipidemias, obesities and sugar diabetes 2 types on microcirculatory endothelial — dependent vascular reactivity.

Литература

1. Крупаткин А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А.И. Крупаткин, В.В.Сидоров. — М., 2005. — 256 с.
2. Петрищев Н.Н. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия / Н.Н. Петрищев // Омский научный вестник. — 2005. — №1. — С. 20-22.
3. Периферические механизмы регуляции артериального давления / И.Ш. Штеренталь, В.Ф. Золотова, В.М. Мерзиевская и др. — Новосибирск, 1988. — 176 с.
4. Шляхто Е.В. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии / Е.В. Шляхто, О.М. Моисеева // Артериальная гипертензия. — 2002. — Т. 8. — №2. — С. 32-37.
5. Migliacci R. Endothelial dysfunction in patients with kidney failure and vascular risk factors: acute effects of hemodialysis / R. Migliacci, F. Falcinelli, P. Imperiali // Ital. Heart J. — 2004. — Vol. 5. — №5. — P. 371-377.
6. Verma S. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist / S. Verma, T.J. Anderson // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 546-549.
7. Голевцова З.Ш. Микроциркуляция как стратегическая мишень в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Новые перспективы использования триметазидина в клинике / З.Ш. Голевцова // Омский научный вестник (Приложение). — 2003. — №3. — С. 17-20.
8. Николаев К.Ю. Эндотелиальные дисфункции и сосудистая реактивность при сердечно-сосудистой патологии / К.Ю. Николаев // Омский научный вестник (приложение). — 2003. — №3. — С. 123-126.
9. Delaney C. Acute, local effects of iontophoresed insulin and C-peptide on cutaneous microvascular function in Type 1 diabetes mellitus / C. Delaney, J. Shaw, T. Day // Diabet. Med. — 2004. — Vol. 21. — №5. — P. 428-433.
10. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin / R.G. IJzerman, R.T. de Jongh, M.A. Beijl et al. // Eur. J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 33. — №7. — P. 536-542.
11. Николаев К.Ю. Воспроизводимость показателей эндотелийзависимой сосудистой реактивности микроциркуляторного русла / К.Ю. Николаев, Е.И. Пархоменко, Г.И. Лифшиц и др. // Омский научный вестник (приложение). — 2005. — №1. — С. 198-200.
12. Newton D.J. Assessment of microvascular endothelial function in human skin / D.J. Newton, F. Khan, J.F. Belch // Clinical Science. — 2001. — Vol. 101. — P. 567-572.
13. Кухарчук В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. (Российские рекомендации) / В.В. Кухарчук // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — №2. — С. 133-144.
14. Rossi M. Endothelium-dependent and endothelium-independent skin vasoreactivity in the elderly / M. Rossi, A. Cupisti, S. Mariani // Aging. Clin. Exp. Res. — 2002. — Vol. 14. — № 5. — P. 343-346.
15. Effect of aging on endothelium-dependent vascular relaxation of isolated human basilar artery to trombin and bradykinin / K. Hatake, E. Kakishita, I. Wakabayashi et al. // Stroke. — 1990. — Vol. 21. — P. 1039-1043.
16. Остроумова О.Д. Старение и дисфункция эндотелия / О.Д. Остроумова, Р.Э. Дубинская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — №4. — С. 83-89.
17. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension / S. Taddei, A. Vardis, P. Mattei, A. Salvetti // Hypertension. — 1993. — Vol. 21. — P. 929-933.
18. Risk factors of atherosclerosis and saphenous vein endothelial function / C. Sessa, M.D. Morasch, M. Friedland, R.A. Kline // Angiol. — 2001. — Vol. 20. — №2. — P. 152-163.
19. Cai H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress / H. Cai, D.G. Harrison // Circulation Research. — 2000. — Vol. 87. — P. 840.
20. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation / R.S. Barua, J.A. Ambrose, L.J. Eales-Reynolds et al. // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 1905-1910.
21. Esenabhalu V.E. Free fatty acid overload attenuates Ca²⁺ signaling and NO production in endothelial cells / V.E. Esenabhalu, G. Schaeffer, W.F. Graier // Antioxid. Redox. Signal. — 2003. — Vol. 5. — №2. — P. 147-153.
22. Вопросы атерогенеза / Ю.П. Никитин, Л.Е. Панин, М.М. Боевода и др. — Новосибирск, 2005. — 371 с.
23. Lipid-lowering and skin vascular responses in patients with hypercholesterolaemia and peripheral arterial obstructive disease / F. Khan, S.J. Litchfield, P.A. Stonebridge, J.J. Belch // Vasc. Med. — 1999. — Vol. 4. — №4. — P. 233-238.
24. Vogel R.A. Cholesterol lowering and endothelial function / R.A. Vogel // Am. J. Med. — 1999. — Vol. 107. — P. 479-487.
25. Kunz J. Initial lesion of vascular aging disease (Atherosclerosis) / J. Kunz // Gerontology. — 2000. — Vol. 46. — P. 295-299.
26. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress. Protective effect of vitamin C / F. Perticone, R. Ceravolo, M. Candigliota et al. // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — P. 159-165.
27. Коптева Л.М. Оценка здоровья подростков и подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в условиях поликлиники: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.М. Коптева. — Новосибирск, 2004. — 24 с.
28. Генетические факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста / С.Н. Пчелина, О.В. Сироткина, А.М. Шейдина и др. // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Выпуск 6. — Новосибирск, 2004. — С. 24-58.
29. Arcaro G. ACE Genotype and endothelium-dependent vasodilation of conduit arteries and forearm microcirculation in humans / G. Arcaro, A. Solini, T. Monauni // Atheroscler. Tromb. Vasc. Biol. — 2001. — Vol. 21. — P. 1313.