

Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза

Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, И.В. Осипова, М.А. Хорева, Р.И. Воробьев

Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, Россия

Endothelial dysfunction role in atherosclerosis pathogenesis

E.N. Vorobyeva, G.I. Shumakher, I.V. Osipova, M.A. Khoreva, R.I. Vorobyev

Altay State Medical University. Barnaul, Russia

С современных позиций ключевым звеном в патогенезе атеросклероза считается эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая проявляется дисбалансом между основными функциями эндотелия: вазодилатацией и вазоконстрикцией, ингибированием и содействием пролиферации, антитромботической и протромботической, антиокислительной и проокислительной. Свои эффекты эндотелий оказывает посредством выделения ряда вазоактивных веществ — вазодилататоров (оксид азота, простациклин, брадикинин) и вазоконстрикторов (эндотелин, свободные радикалы кислорода, тромбоксан A_2 , ангиотензин II). Доказано, что практически все факторы риска (ФР) атеросклероза реализуют свое неблагоприятное воздействие через ЭД. В связи с этим, актуально использование показателей функции эндотелия в качестве маркеров ранних атеросклеротических изменений у лиц с ФР атеросклероза еще до появления клинических признаков заболевания. Назначение патогенетической терапии на этом этапе, а также у лиц с доказанным атеросклерозом позволит значительно улучшить прогноз пациентов.

Ключевые слова: атеросклероз, дисфункция эндотелия, факторы риска, эндотелин, оксид азота.

According to modern views, the key component in atherosclerosis pathogenesis is endothelial dysfunction (ED), manifesting in dysbalance between main endothelial functions: vasodilatation and vasoconstriction, proliferation inhibition and promotion, antithrombotic and prothrombotic, antioxidant and prooxidant functions. Endothelial effects are mediated through vasoactive agents' release — vasodilators (NO, prostacyclin, bradykinin) and vasoconstrictors (endothelin, free oxygen radicals, thromboxan A_2 , angiotensin II). It has been demonstrated that virtually all atherosclerosis risk factors (RF) realize their negative effects via ED. Therefore, endothelial function parameters could be used as early atherosclerosis markers in individuals with atherosclerosis RF, at pre-clinical stage. Pathogenetic therapy, administered early or in already verified atherosclerosis, could improve patients' prognosis substantially.

Key words: Atherosclerosis, endothelial dysfunction, risk factors, endothelin, NO.

В России на долю сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в структуре общей смертности населения приходится 56,7%, главным образом, за счет потерь в трудоспособном возрасте [1]. Среди ССЗ ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (51%) и инсульт (27%), морфологической основой которых является атеросклероз [2].

С современных позиций ключевым звеном в патогенезе атеросклероза считается эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая проявляется нарушением тонкого баланса между основными функциями эндотелия — вазодилатацией и вазоконстрикцией, ингибированием и содействием пролиферации, антитромботической и протром-

ботической, антиоксидантной и прооксидантной [3, 4].

Известно, что эндотелий — сложный и многофункциональный орган площадью $> 5\,000\text{ м}^2$ и массой $\sim 2\text{--}3\text{ кг}$, который не просто образует барьер между кровью и гладкой мускулатурой сосудов, но и действует в качестве модулятора функций сосудов, вырабатывая ряд вазоактивных веществ в частности, оксид азота (NO). Он является самым мощным из известных эндогенных вазодилататоров, синтезируется из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтазы: двумя конститутивными — нейрональной (nNOS), эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) [5]. NO-синтаза находится в caveолах

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (3852) 52-52-72
e-mail: marinakhoreva@mail.ru

(колбообразные образования клеточных мембран). Белок кавеолин-1, связываясь с кальмодулином, ингибирует eNOS, в то время как кальций при соединении с кальмодулином вытесняет кавеолин-1, что приводит к активации eNOS и повышению синтеза NO. Кофакторами при этом выступают восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH) и тетрагидробиоптерин (H_4B) [3,5]. Таким образом, eNOS секретирует NO после воздействия любого стимула, вызывающего повышение концентрации кальция в клетке. К числу таких стимулов относятся ацетилхолин (АХ), брадикинин, тромбин, серотонин а также физические факторы, включая поток крови и пульсовое давление (рисунок 1).

Активность iNOS не зависит от кальция, она не присутствует в клетках постоянно, а синтезируется при патологических состояниях, продуцируя NO в количествах, в тысячи раз превышающих его продукцию в норме. NO может диффундировать в гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов, где активирует ГЦ с образованием цГМФ, что приводит к вазодилатации [5]. NO тормозит пролиферацию ГМК, предотвращает процесс окисления липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов и ингибирует адгезию лейкоцитов на эндотелиальных клетках [3,6].

Различные стимулы, вызывающие выделение NO, также дают начало синтезу простациклина (PGI_2) — одного из конечных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, который образуется в эндотелиальных клетках, медики, адвентиции сосудов. Он активирует аденилатциклазу, следствием чего является увеличение содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который вызывает релаксацию сосудов и препятствует агрегации тромбоцитов [4].

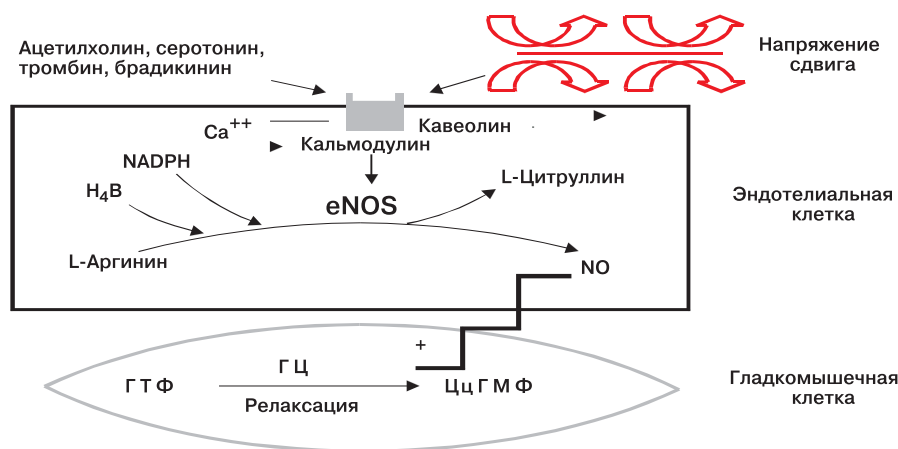
Эндотелий служит источником вазоконстрикторных факторов, которые уравнивают влия-

ние NO и простациклина на сосудистый тонус. Важнейшим из известных ныне вазоконстрикторов считается эндотелин-1 (ЕТ-1). Он способствует атеросклеротическому повреждению сосудов, развитию легочной и системной гипертензии, ишемическим повреждениям мозга, диабету (СД) и рассматривается как маркер и предиктор тяжести и исхода этих патологических состояний [7].

ЕТ представляет собой пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка. Помимо ЕТ-1, известны две его изоформы — ЕТ-2 и ЕТ-3, отличающиеся друг от друга некоторыми вариациями в аминокислотной последовательности. ЕТ-1 образуется в результате протеолиза из «большого эндотелина» («Big endothelin» — В-ЕТ), молекулы, включающей 38 аминокислотных остатков, под влиянием эндотелин-превращающего фермента (endothelin-converting enzyme — ECE) [7]. ЕТ-1 образуется не только в эндотелиальных, но и в ГМК сосудов, а также в нейронах и астроцитах головного и спинного мозга, мезангиальных клетках почек, гепатоцитах, внутриматочных клетках, клетках Сертоли и эпителиоцитах молочных желез. Стимулами для образования и секреции ЕТ-1 служат гипоксия, ангиотензин II (АТ II), тромбин, гиперхолестеринемия (ГХС), ЛНП, гипергликемия, кортизол [7].

Эндотелины являются мощными вазоконстрикторами и митогенными факторами для ГМК сосудов, фибробластов и кардиомиоцитов. ЕТ-1 действует на рецепторы ГМК, вызывая их сокращение и рост, и на эндотелиальные клетки, вызывая продукцию NO и PGI_2 , а также участвуя в регуляции их роста. Большая часть (до 70-75%) ЕТ-1 секретируется эндотелиальными клетками в направлении ГМК сосудов [4,7].

Эндотелины оказывают свое действие через специфические рецепторы (рисунок 2).



Примечание: ГТФ — гуанозинтрифосфат, ГЦ — гуанилатциклаза, цГМФ — гуанозинмонофосфат циклический

Рис. 1 Образование NO эндотелиальными клетками [5].

В настоящее время точно определена химическая структура ET_A и ET_B . ET_A -рецепторы локализованы в гладкой мускулатуре сосудистых клеток, и обладают большей аффинностью к $ET-1$ и $ET-2$, опосредуя их вазоконстрикторный эффект. ET_B -рецепторы (выделяют подтипы ET_{B-1} и ET_{B-2}) не имеют предпочтительности к изоформам ET . ET_{B-1} подтип обнаруживается в эндотелиальных клетках сосудов, участвуя в эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Имеющиеся в гладкой мускулатуре ET_{B-2} -рецепторы опосредуют вазоконстрикторный эффект ET [7,8].

Кроме того, эндотелий выделяет такие факторы вазоконстрикции, как простагландин H_2 (PGH_2) и тромбоксан A_2 (TXA_2). PGH_2 синтезируется из арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы-1 (ЦО-1) (базальная секреция) и ЦО-2 (стимулированная секреция). Тромбоксансинтаза метаболизирует PGH_2 в TXA_2 . Оба вазоконстриктора угнетают активность PGI_2 , снижая концентрацию цАМФ в ГМК [4].

Мощными факторами, инактивирующими NO , рассматривают свободные радикалы, среди которых основной супероксидный радикал ($O_2^{\bullet}$) [9,10]. Его взаимодействие с NO приводит к образованию пероксинитрита, который как сильный окислитель обладает высокой степенью цитотоксичности. Повышение продукции активных форм кислорода способствует окислению H_4B , что приводит к снижению образования NO . Кроме того, происходит угнетение фермента диметиларгинин диметиламиногидролазы (DDAH), в результате чего повышается уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA) – ингибитора NO -синтазы [10]. Основными ферментами синтеза $O_2^{\bullet}$ в сосудистых клетках являются $NADPH$ -оксидаза и ксантиноксидаза. Антиоксидантным ферментом

выступает супероксиддисмутаза (СОД) (рисунок 3).

Такие проатерогенные факторы, как АТ II, тромбин, тромбоцитарный фактор роста и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) стимулируют активность $NADPH$ -оксидазы, повышая при этом уровень $O_2^{\bullet}$. Таким образом, окислительный стресс способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [9,10].

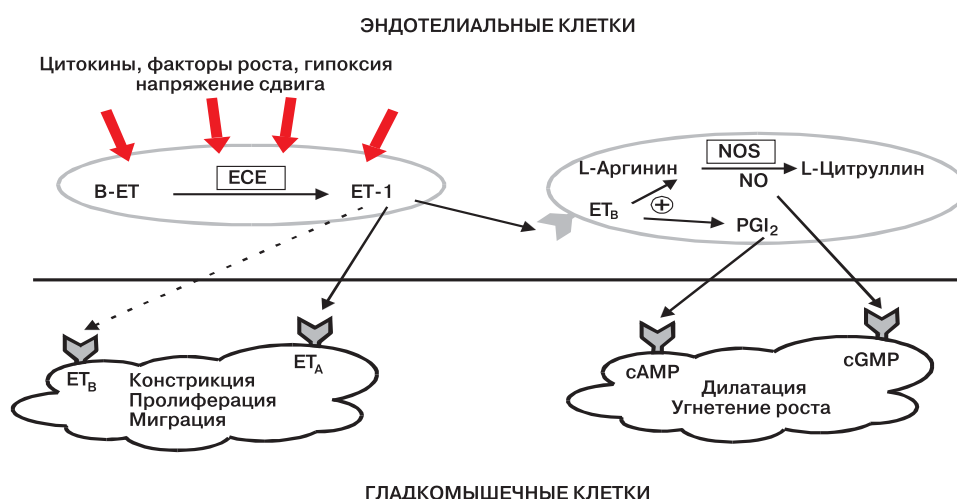
АТ II во многом обладает противоположным действием по отношению к NO . Он является сильным вазоконстриктором, а также стимулирует рост ГМК сосудов [6]. АТ II индуцирует окислительный стресс и продукцию $ET-1$ [11]. Механизмы действия АТ II на продукцию свободных радикалов кислорода связаны со стимуляцией $NADPH$ -оксидазы [9].

Следовательно, эндотелий сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и, наконец, сосудистый тонус. Дисбаланс между факторами, обеспечивающими эти процессы, рассматривают в настоящее время как пусковой момент в патогенезе атеросклероза.

Огромное значение в процессе атерогенеза придается роли факторов риска (ФР) ССЗ, неблагоприятное воздействие которых, согласно современным представлениям, реализуется через нарушение функции сосудистого эндотелия. В многочисленных исследованиях установлена взаимосвязь практически всех известных ФР атеросклероза с дисфункцией эндотелия.

Факторы риска атеросклероза

Большинство ССЗ как у мужчин, так и у женщин наблюдается в возрасте > 65 лет. В этом возрас-



Примечание: ET_A – эндотелиновый рецептор А, ET_B – эндотелиновый рецептор В.

Рис. 2 Специфичность и локализация рецепторов для реализации эффектов ET [8].

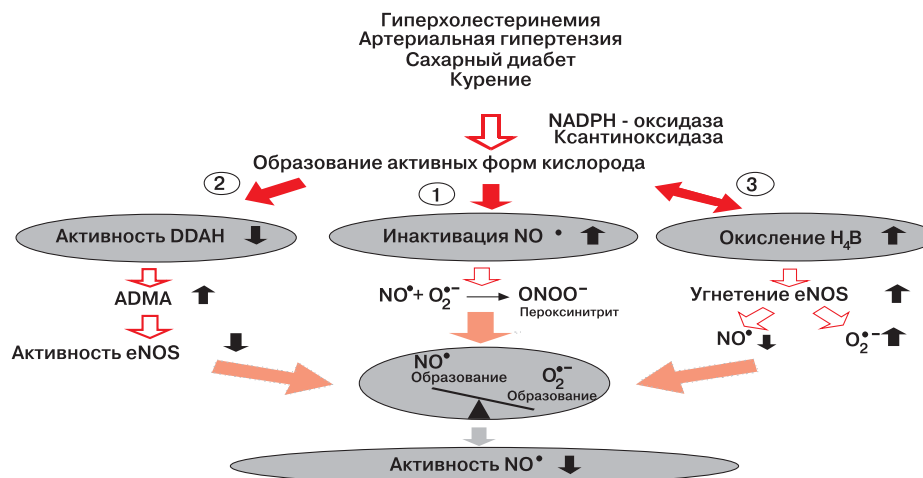


Рис. 3. Влияние факторов риска ССЗ на активность NO [10].

тном периоде они обуславливают почти 85% смертей [12].

Риск возникновения ССЗ у мужчин значительно выше, чем у женщин: 49% — мужчины, 32% — женщины в возрасте 40 лет. У мужчин в 2-5 раз выше риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), а риск инсульта в 1,25 раз выше, чем у женщин. Это различие наиболее отчетливо наблюдается в возрасте < 65 лет и значительно меняется после менопаузы, когда риск развития ССЗ у женщин становится в 2-3 раза выше риска у женщин того же возраста, но находящихся в пременопаузальном периоде [12]. Снижение уровня эстрогенов приводит к нарушению ЭЗВД вследствие уменьшения продукции NO [12,13]. Выраженная взаимосвязь между уровнем эстрогенов в крови и эндотелиальной функцией подтверждается в исследованиях, демонстрирующих изменение ЭЗВД в разные фазы менструального цикла. Назначение гормонозаместительной терапии (ГЗТ) после менопаузы корректирует ЭД [13,14].

Наследственность — независимым ФР ССЗ. Риск раннего развития ССЗ (мужчины < 55 лет, женщины < 65 лет) повышается более чем в 3 раза при наличии ближайшего родственника с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС), в 6 раз — родственника с развитием ССЗ в возрасте < 45 лет, либо — двух ближайших родственников с наличием ССЗ [12].

Дислипидемия (ДЛП) служит одним из основных ФР ССЗ, связанных с атеросклерозом [15,16]. Многочисленные международные исследования: 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), Framingham (Фремингемское исследование), MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study) убедительно доказали, что смертность от ССЗ напрямую зависит от гиперхолестеринемии (ГХС). В частности, повышенное содержание в плазме ЛНП отчетливо связано с раз-

витием коронарного, каротидного и периферического атеросклероза. Причем атерогенными свойствами обладают модифицированные окисленные ЛНП (окси-ЛНП) [15]. Они способствуют повышению синтеза кавеолина-1, что приводит к снижению образования NO эндотелием [3]. Окси-ЛНП активируют адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, способствуя их миграции в субэндотелиальное пространство и трансформации в макрофаги, которые фагоцитируют их и превращаются в пенстые клетки. Активированные макрофаги и пенстые клетки высвобождают биологически активные вещества — факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы клеточной адгезии, которые способствуют агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и адгезии лейкоцитов, а, следовательно, развитию атеросклероза [6,16]. Окси-ЛНП также индуцируют пролиферацию ГМК сосудов [15]. Рядом эпидемиологических исследований установлено, что повышение уровня липопротеина(а) [ЛП(а)] в плазме крови > 25-30 мг/дл тесно коррелирует с развитием и прогрессированием атеросклероза [17,18]. Молекула ЛП(а) состоит из липидного компонента, по структуре подобного ЛНП, и гликопротеина — аполипопротеина(А) (апо А), который в свою очередь имеет структурное сходство с молекулой плазминогена. Согласно результатам исследований ЛП(а) способствует развитию ССЗ, усиливая эффекты повышенных уровней ЛНП, причем эта связь более отчетлива на ранних стадиях атеросклероза [17]. Имеются данные, что ЛП(а) синергично взаимодействует с С-реактивным белком (СРБ) и фибриногеном в повышении риска ССЗ. ЛП(а), ингибируя фибринолиз, обладает сильным протромботическим эффектом независимо от наличия или отсутствия атеросклероза [17].

Сахарный диабет (СД) значимо повышает риск развития ССЗ и смертность от них [19]. Гипергликемия ведет к гликозилированию белков, активи-

рующих свободнорадикальные процессы в эндотелиальных и ГМК сосудов, нейронах, макрофагах и других клетках [20]. Усиление свободнорадикальных процессов является одним из триггерных моментов, ведущих к развитию и прогрессированию атеросклероза [9]. Гипергликемия приводит к дефициту NO, а также к активации продукции ET-1 и факторов роста, участвующих в процессе ремоделирования сосудов [15]. Эти процессы вместе оказывают мощное атерогенное действие, стимулируя вазоконстрикцию и пролиферацию ГМК.

В возрасте > 50 лет при повышении артериального давления (АД) > 115/75 мм рт.ст. на каждые 10-20 мм рт.ст. риск смертности от ИБС или инсульта повышается вдвое [21]. При артериальной гипертензии (АГ) было доказано наличие ЭД для системы периферической, коронарной микро- и макроциркуляции [22]. Установлено снижение ЭЗВД при эссенциальной АГ, которое, по-видимому, обусловлено нарушением синтеза и освобождения NO в результате повреждения в системе L-аргинин-NO и продукцией констрикторных простагландинов под действием свободных радикалов кислорода [11,22]. При этом ДЭ с дефицитом NO, повышением экспрессии факторов роста, локальных вазоактивных веществ, протеинов и протеиназ матрикса приводит к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда, адгезии моноцитов, что вызывает развитие и прогрессирование атеросклероза [6].

Ожирение служит независимым ФР развития ССЗ; оно связано с ассоциацией ФР – ДЛП, АГ, СД 2 типа (СД-2). Ожирение часто сопровождается инсулинорезистентностью (ИР), повышающей риск ССЗ [15,23]. Ожирению сопутствует увеличение таких провоспалительных факторов как СРБ, цитокины, фибриноген, а также уровня ренина в плазме и активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС); все это способствует ЭД, развитию и прогрессированию атеросклероза [15].

Курение является одним из основных ФР ССЗ [24]. В России с этой вредной привычкой связаны 40% случаев смерти от ИБС среди мужчин и 10% случаев смерти от инсульта среди женщин. В табачном дыме содержится > 4 тыс. вредных веществ, многие из которых токсичны для ССС: монооксид углерода, нитрозамины, полициклические ароматические углеводороды и др. Курение вызывает ЭД вследствие повреждения эндотелия токсинами и свободными радикалами табачного дыма [4]. Компоненты дыма активируют тромбоциты и нейтрофилы, что в свою очередь усиливает продукцию свободных радикалов, усиливается адгезия моноцитов к эндотелиоцитам, что является ранним проявлением атеросклероза [24]. Курение сочетается с повышением уровней маркеров воспаления: СРБ, интерлейкина-8 (ИЛ-8), ФНО-α и межклеточных молекул адгезии [18]. У курильщиков чаще наблюдается гипергомоцистеинемия, выраженность кото-

рой прямо коррелирует с интенсивностью курения. Курение в 3 раза увеличивает риск развития мозгового инсульта как ишемического, так и геморрагического [24].

Относительный риск для развития ССЗ, связанный с гиподинамией, сравним с риском, от АГ, курения, ГХС [12].

В последние годы по результатам многих исследований представлен ряд маркеров воспаления, оцениваемых как современные значимые ФР ССЗ [18]. Фибриноген стимулирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, участвует в формировании фибринового тромба и повышении вязкости плазмы. Он является белком острой фазы при воспалительных процессах, что определяет его патофизиологическую роль в развитии ССЗ. На повышение уровня фибриногена сыворотки крови влияют такие факторы, как мужской пол, пожилой возраст, курение, СД, менопауза, увеличение содержания ЛНП и ЛП(а), ожирение [18].

Большую роль в атерогенезе играют селектины, особенно на ранних стадиях сосудистого воспаления [18]. Считают, что они стимулируют адгезию моноцитов к сосудистой стенке и их миграцию в эндотелий. Продемонстрирован в 2 раза больший риск развития ССЗ при повышении уровня Р-селектина [25].

Молекулы клеточной адгезии – ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) и VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule-1) имеют прямое отношение к процессу атеросклеротического повреждения сосудов. Вместе с селектинами они способствуют адгезии макрофагов и их миграции в сосудистый эндотелий [18,25]. Рядом исследований доказано, что повышение уровня ICAM-1 в сыворотке является независимым ФР ССЗ [26].

Высокое содержание ФНО-α коррелирует с повышенным риском ССЗ [18,27]. В последние годы установлена взаимосвязь между риском развития атеросклероза и высокими концентрациями в крови ИЛ-6 и ИЛ-18 [18]. ФНО-α вырабатывается большим разнообразием клеток, включая макрофаги, эндотелиальные и ГМК. Вместе с ИЛ-1 и интерфероном-γ, ФНО-α стимулирует продукцию ИЛ-6, основного индуктора синтеза СРБ в печени; он вовлечен в процесс накопления окси-ЛНП в атеросклеротической бляшке и связан с ее нестабильностью [27].

СРБ признан независимым ФР ССЗ [28]. Он оказывает патогенный эффект на сосуды, вызывая ЭД, индуцируя экспрессию и синтез провоспалительных факторов: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, ICAM-1 и VCAM-1, а также регулируя фагоцитоз макрофагами ЛНП в пределах атеросклеротической бляшки [18].

Доказано, что риск развития ЭД повышается в зависимости от увеличения общего числа ФР у пациента и их комбинации [12]. Отсюда ясна актуальность вопроса о разработке и применении в клинической практике методов, позволяющих качественно и количественно оценивать функцию

эндотелия как у пациентов с доказанным атеросклерозом, так и у лиц с ФР, еще до появления клинических признаков заболевания.

Методы исследования эндотелиальной функции

Эндотелиальная функция коронарных артерий (КА) может быть оценена инвазивно во время коронарографии (КАГ) с использованием АХ [4,29]. У пациентов без ИБС АХ оказывает дозозависимую вазодилатацию, в то время как у пациентов с ИБС наблюдается парадоксальная вазоконстрикция, что свидетельствует об ЭД [10]. При КАГ сравнивают диаметр КА до и после инфузии АХ. При одном из вариантов пробы скорость и объем кровотока в КА исследуют доплеровским датчиком, расположенным на кончике интракоронарного катетера. Он может обнаружить начальные признаки атеросклероза в виде утолщения интимы еще до появления на КАГ значимых сужений [3,29].

Веноокклюзионная плетизмография — метод, основанный на измерении величины кровотока в периферических артериях с помощью тензометрического датчика [29]. Как правило, в качестве ЭЗВД при плетизмографии используют АХ. Контрольные пробы проводят с эндотелий-независимой вазодилатацией (ЭНЗВД), в частности, применяя нитроглицерином.

Широко распространенным неинвазивным методом оценки вазодилатирующей функции эндотелия является проба с реактивной гиперемией — раздуванием манжеты блокируют кровоток в плечевой артерии, компрессию сохраняют в течение 5 минут, а затем вызывают быструю декомпрессию. С помощью ультразвука высокого разрешения определяют изменение диаметра плечевой артерии в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелий-зависимая реакция), что сопровождается повышением напряжения сдвига, активацией eNOS и выделением NO [30]. Получаемые данные сопоставляют с ЭНЗВД в ответ на сублингвальное применение нитроглицерина. Сосудистая реакция рассматривается как патологическая в случаях, когда ЭЗВД составляет < 10% от исходного диаметра сосуда и когда наблюдается вазоконстрикция [29,30].

Одним из маркеров повреждения эндотелия служит степень его десквамации, которая оценивается по количеству циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в крови. Увеличение их числа рассматривается как показатель степени повреждения сосудистой стенки [29]. Существуют данные о связи снижения количества циркулирующих клеток предшественников эндотелиоцитов с повышением риска ССЗ, что связано с увеличением количества ФР, и сопровождается нарушением регенерации эндотелия [10].

Определение содержания ET-1 в плазме про-

изводится при помощи радиоиммунологического и иммуноферментного методов [29].

Данные о функциональном состоянии эндотелия могут использоваться при подборе адекватной терапии и учитываться во время лечения.

Методы коррекции дисфункции эндотелия

Эти методы в первую очередь предусматривают назначение диеты, повышение физической активности, коррекцию веса и отказ от курения.

Диета с высоким содержанием жира приводит к развитию АГ за счет повышенного образования свободных радикалов кислорода, инактивирующих NO [31]. В связи с этим, следует рекомендовать больным снизить потребление жира до 30% от общего количества потребляемых калорий, увеличить потребление овощей и фруктов, содержащих растительные станола и стеролы, включать в диету больше морской рыбы (до 100 г ежедневно), в жире которой содержится много ω -3 и ω -6 полиненасыщенных кислот [32]. Установлено, что благоприятный эффект на функцию сосудистого эндотелия оказывают полиненасыщенные жирные кислоты, фолиевая кислота, а также L-аргинин. Они улучшают ЭЗВД у пациентов с высоким риском ССЗ и у здоровых без ФР [32].

Известно, что через 10 лет после отказа от курения общий риск развития ССЗ снижается до уровня, характерного для никогда не куривших людей [24]. При этом атрибутивный риск развития ИМ уменьшается в 2 раза уже в первые два года после отказа от курения. Аналогичное снижение риска отмечается и для инсульта [24]. Следует стремиться к полному отказу от вредной привычки, т.к. отсутствует «безопасный порог» курения. Курение «легких» сигарет не уменьшает риск развития ССЗ, а курение «не затягиваясь» сопровождается увеличением общей смертности и риска развития ИМ в ~2 раза [33].

Доказано, что регулярные физические упражнения снижают риск ССЗ, оказывая положительное влияние на эндотелиальную функцию у пациентов как с ФР ССЗ, так и с наличием заболевания [34]. При этом происходит увеличение активности eNOS и продукции NO. На фоне физических нагрузок (ФН) выявлено существование обратной связи: увеличение eNOS стимулирует экспрессию СОД, которая защищает NO от разрушения свободными радикалами кислорода [35]. Физические упражнения уменьшают риск ССЗ, способствуя снижению веса, нормализации АД, уменьшению гипергликемии, коррекции ДЛП [34]. Доказано положительное влияние ФН на ЭФ независимо от влияния на ФР ССЗ [36].

Важно снижение веса путем изменения образа жизни (диета, физические упражнения), который оценивается с помощью показателя индекса массы тела (ИМТ)=вес в кг/рост в м². Нормальный

ИМТ находится в пределах 18,5-24,9 кг/м². Кроме того, измеряют окружность талии (ОТ). В норме у мужчин она не должна превышать 94 см, у женщин 80 см. Превышение ОТ у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см — показатель абдоминального ожирения (АО) [32].

Огромное внимание в литературе привлечено к изучению медикаментозных методов коррекции ЭД. В многочисленных клинических исследованиях демонстрируется высокая эффективность статинов по снижению общего холестерина (ОХС) и ЛНП, а также уменьшение частоты осложнений ИБС и риска инсульта на фоне приема статинов на 25-40% [37,38].

Статины обладают также плеiotропными эффектами, не связанными с гиплипидемической активностью [39]. Они улучшают функцию эндотелия, повышая активность eNOS, снижают экспрессию caveолина-1 в эндотелиальных клетках, в результате чего повышается продукция NO. Установлено, что при лечении статинами их влияние на эндотелиальную функцию проявляется раньше, чем гиплипидемическое действие [39]. Современные исследования представляют данные о влиянии статинов на увеличение количества клеток-предшественников эндотелиоцитов, что способствует регенерации эндотелия и неоваскуляризации в зонах ишемии [40]. Статины ингибируют пролиферацию ГМК сосудов, оказывают антиокислительный эффект, активируя СОД и снижая активность NADPH. Статины способствуют снижению уровней СРБ, ICAM-1 и VCAM у пациентов с ГХС, что способствует повышению продукции NO. В литературе также имеются сообщения о стабилизирующем эффекте статинов на атеросклеротическую бляшку [39].

Способность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) улучшать эндотелиальную функцию путем уменьшения вазоконстрикторных реакций КА на 10-20%, и тормозить процессы атерогенеза впервые продемонстрирована в исследовании TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction), оценивающем 6-месячную терапию квинаприлом у больных ИБС [41]. Благоприятный эффект ИАПФ связывают с увеличением уровня брадикинина, стимулирующего образование NO. Другим механизмом воздействия ИАПФ на эндотелиальную функцию является блокада образования АТ II, который является индуктором окислительного стресса [11].

По экспериментальным данным антагонисты кальция уменьшают экспрессию преЕТ-1 в карди-

омиоцитах, регулируют экспрессию eNOS, что приводит к клинически значимому улучшению эндотелиальной функции [42]. В исследованиях показано увеличение ЭЗВД на фоне терапии нифедипином у пациентов с АГ, регуляция прандипином активности супероксид-зависимого разрушения NO.

Из литературы известно, что к модуляторам дисфункции эндотелия относят также суперселективный β-адреноблокатор III поколения. Клинические исследования доказали вазодилатирующее действие препарата за счет стимуляции активности NO-синтазы в эндотелиальных клетках, увеличения продукции NO, а также уменьшения системного окислительного стресса [43].

Доказаны положительные эффекты эстрогенов на эндотелиальную функцию посредством: коррекции липидного спектра крови, улучшения ацетилхолиновой сосудистой реактивности на фоне назначения эстрадиола, стимуляции активности NO-синтазы и увеличения базального уровня NO [13]. Однако в литературе можно встретить неоднозначные данные о клинической эффективности ГЗТ. Исследование HERS (Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study), показало, что антиишемический эффект эстрогенов связан с улучшением эндотелиальной функции, однако не доказало благоприятного влияния ГЗТ на первичную профилактику ИБС [14]. Эстрогены оказывают протромботическое и провоспалительное действие, что может нейтрализовать другие положительные эффекты.

Активно изучается эффективность антагонистов ЕТ рецепторов при различных ССЗ. Их положительный эффект продемонстрирован при легочной гипертензии. Однако доказанной клинической эффективности использования блокаторов ЕТ рецепторов при АГ и хронической сердечной недостаточности не выявлено [8].

Таким образом, согласно современным представлениям, ЭД занимает ключевое место в патогенезе атеросклероза. Все ФР ССЗ приводят к нарушению ЭЗВД, что предшествует органическому повреждению сосудистой стенки. В связи с этим оправдано использование показателей функции эндотелия в качестве маркеров ранних атеросклеротических изменений, а также для выявления ЭД у лиц с ФР атеросклероза еще до появления клинических признаков заболевания. Назначение патогенетической терапии на этом этапе, а также у пациентов с доказанным атеросклерозом позволит значительно улучшить их прогноз.

Литература

1. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2003 году. Здравоохранение Российской Федерации 2005; 5: 3-19.
2. Дудкова В.А., Карпов Р.С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. Томск: STT 2002; 416 с.
3. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 27-32.
4. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond. *J Nuclear Cardiology* 2001; 8: 197-206.
5. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002; 90: 40-8.
6. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
7. Teerlink JR. Endothelins: Pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure. *Current Heart Failure Reports* 2005; 2: 191-7.
8. Rich S, McLaughlin VV. Endothelial receptors blockers in cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 2184-90.
9. Schulze PC, Lee RT. Oxidative stress and atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports* 2005; 7: 242-8.
10. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004; 109: 27-33.
11. Sowers JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002; 346: 1999-2001.
12. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, et al. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999; 99: 1465-72.
13. Simon T, Jailon P. Hormone replacement therapy in postmenopausal women at cardiovascular risk: epidemiology and clinical trials. *Eur Heart J* 2000; G2-6.
14. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638-42.
15. Fornoni A, Raji L. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction. *Current Hypertension Reports* 2005; 7: 88-95.
16. John S, Schmieder RE. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences. *J Hypertens* 2000; 18: 363-74.
17. Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and atherosclerosis: New perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. *Current Atherosclerosis Reports* 2005; 7: 389-95.
18. Oliveira GH. Novel serologic markers of cardiovascular risk. *Current Atherosclerosis Reports* 2005; 7: 148-54.
19. Balkau B, Bertrais S, Ducimetiere P. Is there a glycemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* 1999; 22: 696-9.
20. Hink U, Li H, Mollnau H, et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res* 2001; 88: E14-22.
21. Chobanian AV, Barcis GI, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
22. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-6.
23. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2696-8.
24. Вихирева О.В. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: актуальность проблемы и возможности ее контроля путем лечения никотиновой зависимости (обзор литературы). Профил забол укреп здор 2003; 4: 21-7.
25. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001; 103: 491-5.
26. Malik I, Danesh J, Whincup P, et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 971-6.
27. Lee WH, Kim SH, Lee Y, et al. Tumor necrosis factor receptor superfamily 14 is involved in atherogenesis by inducing proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2004-10.
28. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med* 2004; 116: 9-16.
29. Бахтияров Р.З. Современные методы исследования функции эндотелия. ПЖЖ 2004; 2: 76-9.
30. Corretti M, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *JACC* 2000; 39: 257-65.
31. Roberts CK, Vaziri ND, Wang XQ, Barnard RJ. Enhanced NO inactivation and hypertension induced by a high-fat, refined-carbohydrate diet. *Hypertension* 2000; 36: 423-9.
32. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендации разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Профил забол укреп здор 2004; 5: 7-33.
33. Prescott E, Scharling H, Osler M, et al. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 702-6.
34. Sesso H, Paffenbarger R, Lee I. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation* 2000; 102: 975-80.
35. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, et al. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 2004; 256: 1-25.
36. Green DJ, Walsh JH, Maiorana A, et al. Exercise-induced improvement in endothelial dysfunction is not mediated by changes in CV risk factors: a pooled analysis of diverse patient population. *Am J Physiol* 2003; 285: 2679-87.
37. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, et al. Reduction of stroke events with pravastatin: The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001; 103: 387-92.
38. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
39. Sorrentino S, Landmesser U. Nonlipid-lowering effects of statins. *Cur Treat Opt Cardiovasc Med* 2005; 7: 459-66.
40. Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, et al. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation* 2002; 105: 3017-24.
41. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258-65.
42. Berkels R, Egink G, Marsen TA, et al. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidant mechanisms. *Hypertension* 2001; 37: 240-5.
43. Parenti A, Fillipi S, Amerini S, et al. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 698-703.

Поступила 26/04-2006