

КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

З. А. Лупинская, А. Г. Зарифьян,

Т. Ц. Гурович, С. Г. Шлейфер

Э Н Д О Т Е Л И Й
Ф У Н К Ц И Я И Д И С Ф У Н К Ц И Я

БИШКЕК 2008

УДК 616
ББК 53
Л 82

Рецензенты:

зав. кафедрой патологической физиологии КГМА, д-р. мед. наук проф.

Р.Р.Тухватшин;

зав. кафедрой специальных клинических дисциплин КРСУ, канд. мед. наук

доц. Э. М. Кучук

Рекомендовано к изданию кафедрой физиологических дисциплин
и Научно-техническим советом КРСУ

Л 82 ЭНДОТЕЛИЙ. ФУНКЦИЯ И ДИСФУНКЦИЯ / З.А. Лупинская, А.Г. Зарифьян,
Т.Ц Гурович, С.Г. Шлейфер. – Б.: КРСУ, 2008. – 373 с.

ISBN 978-9967-05-448-6

В монографии рассматривается роль эндотелия в механизмах регуляции гомеостаза, особенно состояния сердечно-сосудистой системы. Распространенность сосудов настолько велика, что по сути весь организм должен находиться под влиянием секреторной активности эндотелия. Поэтому дисфункция последнего становится важным фактором риска возникновения целого ряда патологий или поддерживает уже имеющийся патологический процесс. В настоящей работе представлены современные теоретические сведения по излагаемому вопросу. Монография рассчитана на студентов, врачей, научных работников как клинического профиля, так и теоретической медицины.

Л 4108000000-08

ISBN 978-9967-05-448-6

УДК 616

ББК 53

© КРСУ, 2008

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	6
Введение.....	9
Часть I. Функции эндотелия в физиологических условиях	17
Глава I. Эндотелий – эндокринный орган (строение, свойства, функции).....	17
1.1. Строение эндотелия.....	20
1.2. Свойства эндотелия.....	23
1.2.1. Восприятие эндотелием биологически активных веществ.....	23
1.2.2. Роль механорецепторов эндотелия.....	24
1.2.3. Эндотелиальные факторы роста.....	29
1.2.4. Заключение: важнейшие свойства эндотелия.....	31
Глава II. Биологически активные вещества, синтезируемые	
эндотелием в физиологическом состоянии.....	33
2.1. Вазодилататоры и антикоагулянты.....	34
2.1.1. Оксид азота (NO).....	34
2.1.1.1. Физико-химические свойства оксида азота.....	35
2.1.1.2. Образование оксида азота.....	38
2.1.1.3. Механизм действия оксида азота.....	42
2.1.1.4. Изоформы синтазы оксида азота.....	
2.1.1.5. Заключение: характеристика основных свойств и эффектов оксида азота.....	62
2.1.1.6. Некоторые функциональные пробы для определения состояния эндотелия.....	64
2.1.1.7. Нитраты как пролекарства оксида азота.....	65
2.1.2. Простаглицлин.....	74
2.1.3. Комплекс тромбомодулина и протеина С.....	77
2.1.4. Факторы, обладающие антикоагулянтным действием.....	82
2.1.4.1. Гепарины.....	82
2.1.4.2. Антитромбин III.....	84
2.2. Вазоконстрикторы и коагулянты.....	85
2.2.1. Эндотелины.....	86
2.2.2. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система.....	91
2.2.2.1. Механизм образования ангиотензина-I.....	92
2.2.2.2. Образование и роль ренина.....	92
2.2.2.3. Образование ангиотензина-II.....	96
2.2.2.4. Эффекты ангиотензина-II.....	96
2.2.3. Тромбоксан A ₂ (TxA ₂).....	100
Глава III. Факторы, благоприятно воздействующие на эндотелий.....	100
3.1. Статины.....	101
3.1.1. Механизм действия статинов.....	102
3.2. Фибраты.....	113
3.2.1. Механизм действия фибратов.....	114
3.2.2. Сравнение основных эффектов фибратов и статинов.....	117
3.3. Кинин-калликреиновая система	119
3.3.1. Образование кининов.....	120

3.3.2.Эффекты кининов.....	123
3.4.Натрийуретические пептиды.....	125
3.4.1.Биохимическая структура натрийуретических пептидов.....	126
3.4.2.Эффекты натрийуретических пептидов.....	129
3.4.3.Экстраренальные эффекты натрийуретических пептидов.....	130
3.5.Тромбоциты.....	131
3.5.1.Строение тромбоцитов.....	132
3.5.2.Свойства тромбоцитов.....	133
3.5.3.Функции тромбоцитов.....	133
3.5.3.1.Ангиотрофическая функция тромбоцитов.....	133
3.6.Роль физических тренировок при нарушении функций сердечно-сосудистой системы.....	134
3.7.Липиды и их роль в физиологических условиях.....	137
3.7.1.Общая характеристика липидов.....	137
3.7.2. Свойства липидов.....	138
3.7.3.Липопротеины.....	143
3.7.4.Механизмы транспорта липопротеинов в эндотелий.....	149
3.7.5.Регуляция обмена липопротеинов.....	150
ЧАСТЬ II. Факторы риска.....	152
Глава IV. Условия неблагоприятные для эндотелия.....	155
4.1.Наследственные механизмы, способствующие развитию дисфункции эндотелия.....	155
4.2.Малоподвижный образ жизни.....	158
4.3.Некоторые особенности рационального питания.....	159
4.4.Курение.....	159
4.5.Пожилой возраст как фактор риска.....	160
4.6.Нарушение биоритмов.....	165
4.7.Депрессия как фактор риска.....	169
4.8.Дислипидемии и их роль в патологии.....	170
4.8.1.Мелкие плотные частицы ЛПНП после приема пищи (постпрандиальная липемия).....	182
Глава V. Нарушение синтеза БАВ эндотелием как показатель его дисфункции.....	184
5.1.Нарушение гомеостатических констант оксида азота.....	184
5.2.Простаглицлин, значение его констант.....	190
5.3.Эндотелины в условиях патологии.....	191
5.4. Динамика уровня натрийуретических пептидов как фактор прогноза.....	196
5.5.Система протеина С при дисфункции эндотелия.....	200
5.6.Калликреин-кининовая система при нарушении гомеостаза.....	202
5.7.Роль РААС при патологии.....	203
5.7.1.Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.....	212
5.7.2.Заключение: факторы риска и некоторые особенности их взаимоотношений...230	
Часть III. Дисфункция эндотелия и некоторые патологические процессы.....	233
Глава VI. Краткая характеристика дисфункции эндотелия при некоторых патологических процессах.....	234
6.1.Артериальная гипертония.....	234
6.2.Сердечная недостаточность.....	245
6.3.Инсульт.....	255
6.4.Оксидантный (оксидативный) стресс.....	260

6.4.1.Роль витаминов при оксидантном стрессе.....	274
6.5.Гомоцистеинемия.....	275
6.6.Ожирение и диабет2 (метаболический синдром X).....	279
6.7.Роль инфицирования в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.....	307
6.8.Тромбоциты при некоторых патологических состояниях.....	311
6.9.Тромбоксан Тх(А ₂).....	319
6.10.Фибриноген, фибрин.....	320
6.11.ФакторВиллебранда.....	321
6.12.Антитромбин III при некоторых патологических состояниях.....	322
6.13.Тромбогеморрагический синдром.....	322
Заключение	324
Литература.....	337

ПРЕДИСЛОВИЕ

Живой организм – это термодинамическая открытая система, состоящая из большого количества различных элементов, взаимодействующих между собой и с окружающей средой. Механизмы взаимодействия (регуляция) обеспечивают адаптацию к факторам внешней среды, а также поддержание гомеостаза внутренней среды.

В XX столетии были сформулированы основные представления о роли механизмов регуляции в организме и об иерархическом построении этой системы у высших животных и человека. К этому времени накопилось много соответствующих доказательств, на которых базировались знаменитые законы нервной деятельности Ч.Шеррингтона и учение о высшей нервной деятельности И.П.Павлова. В основу наших работ также легли аналогичные представления (З.А.Лупинская, А.Г.Зарифьян, 2000; 2003).

Однако за последние годы теоретиками и клиницистами были получены сведения, первоначально, казалось бы, не относящиеся к вопросам регуляции. Сложившееся ранее мнение о *беспрекословном подчинении низших механизмов регуляции высшим*, эволюционно более новым, уже не объясняет многих фактов. Особенно в конфликт с этой системой вошли патогенетические механизмы многих процессов: клиницисты обнаружили целый ряд фактов, противоречащих теории иерархической соподчиненности регуляторных механизмов. Патогенез таких широко распространенных в настоящее время заболеваний, как артериальная гипертония, атеросклероз, различные формы диабета и их осложнений, вносит коррективы в общепринятые схемы построения системы регуляции. Возникло такое определение как *болезни регуляции – дисрегуляция* (Г.Н. Крыжановский, 1990). Элементы дисрегуляции обнаруживались при многих патологиях, часто заболевание начиналось с нарушения регуляции. Стало ясно, что в известных схемах, открытых законах недостает какого-то звена.

К середине XX века была обнаружена группа так называемых *тканевых (гисто-) гормонов*, образующих APUD-систему, которая обладает относительной автономностью и широким не только местным, но и общим распространением и влиянием в организме. Гистогормоны плохо вписывались в уже известные свойства и отношения между нейрогуморальными факторами. Их взаимосвязи с центральной нервной системой и истинными гормонами не всегда характеризуются подчиненностью, часть гистогормонов выполняет определенные функции и в самой ЦНС (медиаторные, модулирующие и др.).

Особое место занимает эндокринная деятельность сосудистого эндотелия: широкая распространенность сосудов в организме, их способность синтезировать большое количество биологически активных веществ оказывает настолько серьезное вмешательство в функционирование сердечно-сосудистой системы, что впору считать саму эту систему не только транспортной, но и *регуляторной*. Эндотелий согласовывает кровоснабжение данного органа или ткани с состоянием их метаболизма. И поэтому, как уже бесспорно доказано, дисфункция эндотелия или нарушение его структуры становится причиной целого ряда патологий либо поддерживает уже имеющуюся патологию. Так, может меняться нагрузка на сердце из-за повышения тонуса сосудов, что приводит к развитию артериальной гипертензии, может нарушаться обмен веществ в самих сосудах, что грозит атеросклерозом и всеми вытекающими отсюда осложнениями (инсультами, инфарктами), может расстраиваться эндокринная система инсулина и т.п. За последние 15–20 лет бесспорно установлено, что дисфункция эндотелия – ведущий патогенетический фактор многих заболеваний сердца и сосудов (Х.М.Марков, 2005).

В физиологических условиях эндотелий синтезирует большое количество биологически активных веществ (БАВ), часть которых является по всем признакам гормонами, резко нарушая тем самым правило «одна клетка – один гормон». Синтезируемые эндотелием БАВ обладают антагонистическим действием. Но в каждом отдельном случае эндотелий согласовывает, уравнивает соотношения этих веществ, подгоняя уровень кровоснабжения к потребностям данных тканей.

Первым свидетельством нарушения состояния эндотелия, его дисфункции является потеря способности эндотелиальных клеток регулировать соотношение синтезируемых ими БАВ. Как показали многочисленные экспериментальные и клинические исследования, дисфункция эндотелия лежит в основе сердечно-сосудистой патологии.

Поэтому мы сочли необходимым проанализировать условия, в которых сохраняется нормальная функция эндотелия, а также описать основные факторы риска, при которых эндотелий повреждается и сам может стать источником патологического процесса или поддержать уже имеющуюся патологию.

Описание некоторых основных патологий сердечно-сосудистой системы производилось нами не с *клинической позиции*, а с *патофизиологической*: речь идет не о постановке диагноза, не о характере динамики заболевания, не о других важных клинических положениях. Мы только анализируем доказательства роли повреждения эндотелия в развитии патологических процессов, а также имеющиеся в организме

механизмы защиты эндотелия. На этом основании возможны вмешательства, способные восстановить эндотелий, что, по мнению большинства теоретических и клинических исследователей, *должно нормализовать состояние эндотелиальных клеток и тем самым положительно воздействовать на патологический процесс.*

Мы постарались выделить существующие в организме механизмы защиты эндотелия, подавляющая часть которых функционирует по принципу саморегуляции. Оказалось, что большинство лекарственных препаратов, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, в основном либо дублируют механизмы защиты эндотелия, либо высвобождают их. С этих позиций мы и описывали эффекты некоторых лекарственных препаратов, способных восстановить состояние гемостаза.

Исходя из позиций учения о гомеостазе, мы считаем, что каждый орган, каждая структурная или функциональная система выполняет свою специфическую функцию в физиологическом состоянии организма. При патологии, в зависимости от содержания этих функций, они могут усиливаться, ослабевать или принимать другой характер. Поэтому, анализируя какой-либо фактор (оксид азота, тромбоциты, РААС и др.), мы первоначально описывали его роль *в норме*, а в главе «Факторы риска» – изменение его свойств и функций в условиях патологии.

Книга рассчитана в помощь студентам и врачам, представителям теоретической медицины.

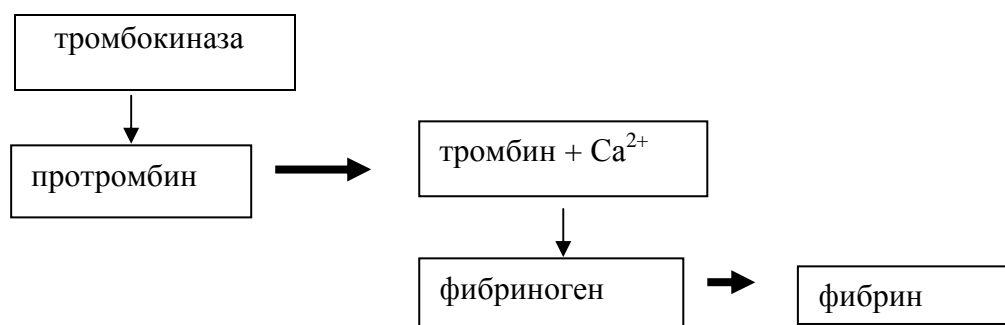
Для понимания нормальной жизнедеятельности протекающего в организме процесса необходимо осветить (интегрировать) все ее стороны. При обучении они излагаются в таких дисциплинах, как основы гистологии, физиологии, биохимии, патологической физиологии и анатомии, а также в фармакологии и клинике. Но в естественных условиях – это единый процесс, что мы и попытались представить.

При изложении особенностей дисфункции эндотелия анализировались состояние и функции сердечно-сосудистой системы с позиций нормальной и патологической биохимии, нормальной и патологической физиологии, фармакологии и других предметов, так как для глубокого понимания патогенеза данного процесса необходимо его всестороннее освещение.

В книге *не содержится рекомендаций для лечения*, описываются только механизмы действия некоторых препаратов, способных нормализовать функцию эндотелия.

ВВЕДЕНИЕ

Таинственная способность крови менять свое агрегатное состояние, переходя из жидкого в желеобразное с образованием сгустков, много столетий привлекала внимание врачей и естествоиспытателей. Но только в конце XIX века впервые была выдвинута теория, объясняющая этот феномен. В 1861–1895 гг. профессор Юрьевского университета (г. Тарту) А.А.Шмидт предложил схему свертывания крови, окончательно оформленную затем П. Моравицем (1905).



Обозначения:
воздействие →
превращение →

Рис.1. Схема свертывания крови

Согласно схеме Шмидта – Моравица (рис.1) в процессе свертывания крови участвует только небольшое количество плазменных факторов. Тем не менее предложенное объяснение механизма образования тромбов было принято безоговорочно. Схема вошла в учебники, просуществовав без изменений много лет. И даже в таком, примитивном с современных позиций, виде она «работала»: впервые появилась возможность, блокируя в ионизированный кальций крови, приготовить консервированную (цитратную) кровь для ее переливания.

Поскольку к тому времени К. Ландштейнером (1900), а затем и Я. Янским (1907) уже были открыты группы крови по системе АВО, стала возможной и процедура переливания крови. Если учесть, что в первой половине XX века прошли две страшные

мировые войны, становится понятной важная роль этой первичной (примитивной) схемы свертывания крови Шмидта – Моравица. Применение в хирургической практике нашел и тромбин: салфетка, смоченная им, останавливала кровотечение из мелких сосудов.

И все же данная схема свертывания крови не могла помочь в постановке диагноза и лечении при целом ряде заболеваний самой крови. Обнаружилось, что причиной развития многих патологических процессов в организме являются изменения, обусловленные нарушением свертывания крови (З.С.Баркаган, 1980; 1985; В.П.Балуда и соавт.,1985; Б.И. Кузник, В.П. Скипетров,1974; М. Yanagisawa et al.,1988; Г.А.Фейгин, Б.И. Кузник, 1989; Л.Б.Худзик и соавт.,1988; и др.). Со временем стало ясно: система, регулирующая агрегатное состояние крови, гораздо более сложная.

Развитие новых методов исследования в области химии, биофизики, физиологии, фармакологии, иммунологии и других теоретических наук, а также совершенствование уровня клинических наблюдений с использованием более совершенных методов исследования расширило круг представлений о различных формах нарушения гемостаза. Возникла целая отрасль науки, изучающая физиологию и патологию крови, – гематология. Обнаруживалось все больше и больше различных факторов, определяющих агрегатное состояние крови, их функциональные связи со многими компонентами гомеостаза, а также участие в целом ряде патологических процессов. Оказалось, что для системы свертывания крови характерны взаимосвязи со всеми физиологическими процессами, особенно с механизмами, регулирующими сосудистый тонус. Как показывают современные исследования, функционирование почти всех систем организма в норме и при патологии тесно связаны с этой стороной жизнедеятельности (Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков,1981; Е.П.Панченко, А.Б.Добровольский, 1996; и др.).

С середины XX века начало формироваться понятие *гемостаза* как системы, объединяющей два противоположных механизма: свертывание и противосвертывание. В 80 гг. XX столетия уже выкристаллизовывается следующее представление о гемостазе: *«основное назначение гемостаза сводится к поддержанию жидкого состояния крови в условиях циркуляции и быстрой остановки кровотечения при повреждении сосудистого русла»* (Л. Б. Худзик и соавт., 1988, с.5). К этому определению со временем добавляется следующее: *«процессы свертывания крови тесно коррелируют с сосудистой констрикцией, а противосвертывающая система – с вазодилатацией»*.

Схема свертывания крови и ее связи с сосудистыми реакциями усложняются. Обнаруживается все большее число компонентов, участвующих в гемостазе, а также связей этих компонентов гемостаза с другими биологически активными факторами и системами организма, особенно с местными сосудистыми реакциями. Следует подчеркнуть еще одно достоинство схемы Шмидта – Моравица: новые теории и схемы свертывания крови не нарушили последовательности процессов, изложенных в старой схеме.

Претерпевает динамику и представление о ведущем (главенствующем) факторе в системе свертывания крови. В теории Шмидта–Моравица задействованы *только плазменные факторы*. Во второй половине XX века немалая роль в гемостазе отводится и *тромбоцитам*. Становятся известны их многочисленные функции, многогранный вклад в процесс свертывания крови (Б. И. Кузник, В.П.Скипетров, 1974; З. С. Баркаган, 1980, 1985; В.К. Вашкинель, М.И. Петров, 1982; В.Балуда и соавт.;1985; Е.И.Соколов и соавт.,1986; М.Yanagisawa et al.,1988; Л.Б.Худзик и соавт.,1988; Г.А.Фейгин, Б.И. Кузник,1999; и др.). Стало ясно, что система, регулирующая агрегатное состояние крови, гораздо более сложна.

Несмотря на известный факт, что первичной реакцией гемостаза является спазм поврежденного сосуда, причем очень сильный, причине спазма поначалу уделялось недостаточное внимание. Опираясь на господствующие в середине XX столетия представления о преобладании в организме рефлекторных реакций над местными, спазм поврежденного сосуда объясняли с позиций рефлекса – как ответ на травму, происходящий с участием симпатической нервной системы. Но постепенно становилось ясным, что даже *изолированный* сосуд может реагировать на химические и механические раздражения, что было обнаружено на рубеже XX века. Эта реакция была названа по имени автор, обнаружившего ее, – *феноменом Бейлисса*. Сущность феномена заключается в следующем: если через изолированный кровеносный сосуд пропускать жидкость под высоким давлением, то в ответ сосуд вначале расширяется, а затем суживается. Природа этой миогенной сосудистой реакции оставалась многие годы неясной и только в конце XX столетия В.М.Хаютин с сотрудниками (1983; 1986; 1996) доказали, что этот феномен является ответной реакцией на изменение давления, которое воспринимается специфическими механорецепторами эндотелия. А еще раньше И. В. Давыдовский (1969) высказал следующее мнение: поскольку *спазм сосуда после денервации не устраняется*, роль нервных влияний в его происхождении не может считаться главной. Нервные влияния, бесспорно, имеют место, но изначальная

природа спазма поврежденного сосуда все-таки иная, что и было доказано в последующем.

В конце XX века R. Furchgott и J. Zawadzki (1980) делают ошеломляющее открытие: изолированная артерия самостоятельно, без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов, меняет свой мышечный тонус в ответ на действие ацетилхолина. Как выяснили ученые, главная роль в этих реакциях отводилась модулирующей функции газообразного вещества, синтезируемого *эндотелием*, а именно *оксидом азота (NO)*. Оксид азота оказался мощным *сигнальным* фактором всей вазорелаксирующей системы. Он настолько привлек внимание исследователей, что 1992 год был даже назван «годом оксида азота». Открытие роли этого вещества дало возможность объяснить многие процессы регуляции сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии.

Не случайно за открытие сигнальной роли оксида азота группа ученых в составе R.Furchgott, L.S.Ignarro, F.Murad в 1998 г. была удостоена Нобелевской премии.

Интерес к оксиду азота чрезвычайно велик. NO широко распространен в сосудистой системе, он образуется не только в эндотелии сосудов, но и в тромбоцитах, макрофагах, нейтрофилах, в купферовских клетках печени и др. Оксид азота обладает уникальными регуляторными свойствами, принимая участие в деятельности почти всех органов (А.В.Ванин, 2000; Н.К.Зенков и соавт., 2000; А.О.Гомазков, 2001; Т.В.Косянкova и соавт., 2003; и др.). Особено важна, как указывалось выше, сигнальная функция оксида азота: *без него невозможна ни одна вазорелаксирующая реакция*. Это отчетливо проявляется в реакции сосудов на ацетилхолин. В физиологических условиях ацетилхолин действует на мускариновые рецепторы, стимулируя синтез и выделение оксида азота, который служит медиатором сосудорасширяющих эффектов ацетилхолина. Если оксид азота не образуется, реакция сосуда на ацетилхолин извращается или уменьшается. С этим и столкнулись клиницисты: в ответ на введение ацетилхолина у некоторых больных вместо понижения артериального давления возникала гипертензивная реакция. Поэтому характер реакции кровеносного сосуда на ацетилхолин служит показателем состояния сосуда и определяется, в основном, способностью эндотелия синтезировать оксид азота (D.M.Gilligen et al., 1994; C.K.Duke et al., 1995; R.F.Furchgot et al., 1998; А.А.Затейщиков, Д.А.Затейщиков, 1998; И.В.Першуков и соавт., 2000; и др.)

В последующем многочисленные экспериментальные и клинические исследования обнаружили многогранность функций эндотелия. Оказалось, что эндотелий сосудов является не только селективным барьером между кровью и тканями,

но и железой внутренней секреции, причем железой необычной. Согласно данным R. Furchgott и соавт., эндотелий – «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями» (цит. по А.И.Мартынову и соавт., 2005). Такое утверждение уже не было неожиданным. С середины XX столетия рядом исследователей была обнаружена способность некоторых специфических клеток (сократительных, выполняющих защитную, выделительную и т.п. функции) выполнять дополнительно как бы несвойственную для них и секреторную функцию. Обнаруживается синтез биологически активных веществ в сердечной мышце, в эндотелии, в альвеолоцитах, нейронах, в слизистой желудочно-кишечного тракта и др. Эти биологически активные вещества обладают некоторыми свойствами гормонов (вызывают специфические реакции, чрезвычайно активны), но характеризуются и существенными отличиями, что дает основание выделить секреторируемые специфическими тканями вещества в особую группу тканевых (или гисто-) гормонов.

Основными особенностями секреции гистогормонов являются:

* одна и та же клетка может синтезировать несколько гистогормонов, клетки истинных желез внутренней секреции вырабатывают только один гормон;

* синтезируемые вещества могут оказывать разнонаправленные эффекты, но в физиологических условиях их соотношения тонко уравниваются соответственно состоянию ткани или органа;

* синтез гистогормонов осуществляется соответствующими клетками при нормальном их состоянии и при дисфункции, но при этом меняются соотношения синтезируемых веществ; клетки эндокринных желез при нарушении своего состояния таким свойством не обладают;

* гистогормоны действуют, в основном, местно (паракринно и аутокринно), т.е. могут выполнять функцию гормона при паракринном действии или мессенжера второго порядка – при аутокринном.

В физиологических условиях эндотелий сосудов, синтезируя и выделяя вазодилататоры и вазоконстрикторы, обладает способностью очень тонко устанавливать между ними равновесие соответственно состоянию и уровню метаболизма данной области тела.

Эндотелий, как известно, является основным компонентом внутреннего слоя (интимы) всех кровеносных сосудов, представляя собой слой тонких клеточек с очень высоким обменом веществ и обширной секреторной активностью. Его общая масса в организме составляет от 1600г. до 1900 г (т.е. даже больше веса печени). Не случайно

эти клетки рассматриваются как самая большая эндокринная железа в организме человека. Усилиями многочисленных исследователей обнаружено, что эндотелий, помимо барьерной и трофической функций, обеспечивающих питание и защиту стенки сосудов, обладает свойствами модулятора состояния сосудов, выполняя в организме целый ряд очень важных задач:

1. Учитывая огромную разветвленность кровеносных сосудов по всему телу и наличие эндотелия в сосудах всех диаметров, железа внутренней секреции, образованная эндотелием в организме, не имеет себе равных по размерам и, соответственно, по значению.
2. Эндокринная деятельность эндотелия осуществляется и при нормальном его состоянии и при нарушении его функций или структуры. Эндотелиальные клетки обладают способностью в норме секретировать преимущественно одни биологически активные вещества (БАВ), а при дисфункции – другие, противоположно направленного действия. В физиологических условиях эндотелий очень тонко согласовывает синтез и выделение своих антагонистических БАВ с потребностью перфузируемой ткани.
3. Секреторная активность эндотелия отличается еще и тем, что он способен не только продуцировать большое количество БАВ, но и преобразовывать некоторые БАВ, синтезируемые разными органами (печенью, почками и др.) и находящиеся в крови. Обилие и разнообразие БАВ, вырабатываемых эндотелием (и отчасти всей сосудистой стенкой), дали основание D. Anromucci, A. Fitzpatrick (1996) назвать эндотелий «эндокринным деревом» (цит. по А.О.Гомазкову, 2000).
4. В результате большого количества наблюдений сформировалось следующее очень важное положение: *инициатором свертывания крови является повреждение стенки сосуда, особенно внутренней ее части – эндотелия*. Это положение, несмотря на то, что каждые 10 или 15 лет меняются взгляды на значение различных факторов гемостаза, не только сохраняется по сегодняшний день, но и приобретает все большую роль. Многочисленными исследованиями уточняются механизмы воздействия поврежденного эндотелия не только на местный кровоток, но и на состояние общей гемодинамики.
5. Структура и функции эндотелия в разных органах не равнозначны. Так, эндотелий сосудов легких способен разрушать эндотелины-I, норадреналин и синтезировать ангиотензин-II (А.А. Бонецкий, 1994; И.Е. Чазова и соавт., 1994; 2000; И.В. Сыромятникова и соавт., 1997; Л.В. Пилевич и соавт., 2000 и др.). Нереспираторная функция легких обеспечивает тонус легочных сосудов, определяя

состояние гемодинамики малого круга (S.I.Said,1982; И.Е.Чазова, В.Ю. Мареев, 1994; Т. Higenbottam,1994). Легкие способны задерживать сгустки фибрина, оказывая влияние на гемокоагуляцию. В сосудах головного мозга больше синтезируется эндотелин-3 (С.А.Патарая и соавт., 2000). Изомеры синтазы оксида азота тоже, в основном, специфически распределены в организме. Это справедливо и для синтеза изомеров эндотелина. Таких примеров можно привести множество.

6. На эндотелии сосудов обнаружено обилие рецепторов, воспринимающих механические раздражения, колебания уровней различных гормонов, медиаторов, метаболитов, сдвиги рН и другие изменения внутренней среды организма.

7. Большую роль эндотелий играет в регуляции гемостаза. С современных позиций, гемостаз – это защитная реакция, выполняющая две основные противоположно направленные функции:

* поддерживает свободное передвижение крови по сосудам, сохраняя ее в жидком состоянии и увеличивая просвет сосудов, т.е. повышает уровень кровоснабжения данного органа;

* препятствует потере крови, вызывая спазм сосудов и образование сгустков – тромбов (своеобразных «заплат»), т.е. выполняет защитную функцию.

В физиологическом состоянии эндотелий обладает способностью поддерживать *равновесие* между этими двумя антагонистическими процессами, тонко регулирует местный кровоток и состояние гемостаза соответственно уровню обмена веществ данной области тела. Следовательно, гемостаз и местное кровоснабжение регулируются эндотелием *одновременно: антикоагулянты одновременно являются и вазодилататорами, а коагулянты – констрикторами.*

8. Согласно многочисленным исследованиям эндотелий оказывает большое влияние и на состояние общего кровотока, что выражается в обеспечении и поддержании нормальных констант общей гемодинамики.

9. Как стало известно в последние годы, все БАВ, синтезируемые эндотелием, воздействуют или взаимодействуют со многими другими системами организма. Так, эндотелий выполняет и иммунные функции, представляя антигенов иммунокомпетентным клеткам, секретируя интерлейкин-1 (стимулятор Т-лимфоцитов) и т.п.

10. Эндотелий – активный участник регуляции роста гладкомышечных клеток и капилляров, поскольку секретирует эндотелиальные факторы релаксации и гепариноподобные ингибиторы роста.

Обнаружение участия эндотелия в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунных процессов, в функционировании многих органов привело к принципиально новому пониманию патогенеза и методов лечения многих сердечно-сосудистых, почечных, легочных и прочих заболеваний. Уже в конце прошлого столетия появились сведения о важной роли эндотелия в развитии атеросклероза, гипертонии, инсультов, инфарктов, хронической недостаточности почек, различных форм нарушения обмена веществ и других патологических процессов (S.B. Duquid, 1946; T.F.Lusher, P.M.Vanhountte, 1990; V.Healy, 1990; Y.M.Rubanyi, 1993; T.F Lusher, 1994; P.C. Карпов, В.А.Дудко, 1998; О.В.Иванова и соавт., 1997; И.И.Кухтевич, 1998; Н.А. Грацианский, 1998; Г.И. Марцинкевич и соавт., 2000; В. А. Крыжановский, 2001; большие обзоры Е.В. Шляхто и соавт., 2004; Е.В.Остроумовой и Р.Э.Дубинской, 2005; и др.).

В настоящее время эндотелию отводят роль органа внутренней секреции, участвующего в регуляции многочисленных биологических процессов. Нарушению его функции как важному звену патогенеза многих заболеваний посвящены многочисленные клинические и экспериментальные исследования, статьи и обзоры в периодической печати, международные научные конференции (О. Д. Остроумова, Р.Э.Дубинская, 2005; и др.).

Выполняя столь ответственную миссию, особенно в условиях воздействия многих патогенных факторов, эндотелий, естественно, должен иметь свою систему защиты. Это – один из основных законов существования живых существ. И действительно, клиническими наблюдениями и экспериментальными исследованиями удалось обнаружить специфические защитные системы, которые в состоянии предохранить эндотелий от повреждения. Базируясь на этих исследованиях, ученые смогли синтезировать соответствующие препараты, которые применяются для профилактики и лечения тех заболеваний, где доказано повреждение эндотелия (при атеросклерозе, артериальной гипертонии, метаболическом синдроме и др.). Устанавливаются также границы действия этих защитных механизмов, которые до определенных пределов выполняют нормальные физиологические функции, но могут и «зашкаливать», вызывая развитие патологических процессов или усиливая их.

Основываясь на результатах многочисленных исследований, посвященных заболеваниям сердечно-сосудистой системы, участники соответствующих конгрессов и съездов, сформулировали следующую основную цель лечебных мероприятий – это *нормализация состояния эндотелия*, так как именно дисфункция последнего играет ключевую или поддерживающую роль в патогенезе повреждения сердечно-сосудистой

системы (G.M. Rubanyi,1993; В.Б.Сергиенко и соавт ,1999; S.John, R.E. Smeider, 2001; О.А.Беркович и соавт., 2002; Е.В.Шляхто и соавт., 2004; А.И.Мартынов и соавт., 2005).

Гемостаз реализуется многочисленными биофизическими, физиологическими, биохимическими механизмами, через которые он прочно связан с работой сердца, состоянием сосудов микроциркуляции, тонусом всего сосудистого русла, иммунными и др. процессами в организме.

Следует отметить основные особенности БАВ, секретируемые эндотелием:

** каждое активное вещество участвует в механизмах осуществления нескольких процессов (что характерно для гормонов);*

** характер эффекта секретируемых эндотелием веществ зависит от их дозы (уменьшение или увеличение уровня вещества может вызвать противоположную реакцию), а также от влияния дополнительных факторов, находящихся во внутренней среде или в определенном органе.*

Иллюстрацией к вышесказанному может служить рис.2

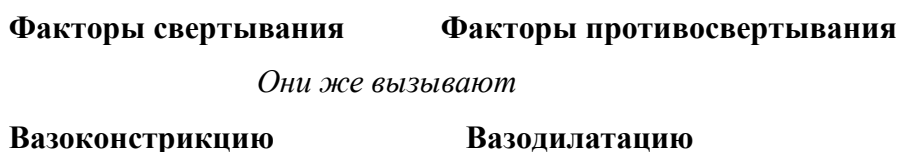


Рис.2. Основные вещества, секретируемые эндотелием

ЧАСТЬ I

ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

ГЛАВА I. ЭНДОТЕЛИЙ – ЭНДОКРИННЫЙ ОРГАН (строение, свойства, функции)

Эндотелий сосудов в течение продолжительного времени считался защитным слоем, мембраной между кровью и внутренними оболочками стенки сосуда. Сужение и расширение сосудов, по мнению исследователей, осуществлялось центральной нервной системой и гормонами либо местными гуморальными факторами (в основном обычными продуктами аэробного и анаэробного обмена веществ).

Как указывалось выше, возможность изолированного сосуда реагировать на растяжение была обнаружена на рубеже XX столетия. Реакция получила название *феномена Бейлисса*. Самостоятельную роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса впервые обнаружили R.Furchgott et J.Zawadzki (1980): продукт синтеза эндотелия оксид азота оказывает модулирующий эффект при вазодилаторном эффекте ацетилхолина.

В последующем выяснилось, что эндокринная функция эндотелия не ограничивается оксидом азота. Были обнаружены активные вещества, действующие и антагонистично, и синергично оксиду азота. Таким образом, выяснилось, что эндотелиоциты обладают разносторонними эндокринными свойствами, что характерно для *диффузной эндокринной системы*, вырабатывающей *гистогормоны*. О последних стало известно после 1938, когда были открыты гормональные клетки в желудочно-кишечном тракте, а затем появились сведения о гормональной активности ряда клеток, выполняющих другие специфические функции (например, сердечная мышца). А.Дж. Пирс на основании полученных фактов создал концепцию APUD-системы, согласно которой, как затем было доказано А.Эндрю (1981), клетками внутренней секреции могут быть клетки разного происхождения, выполняющие, кроме секреторной, свои специфические функции. Последовали открытия эндокринных свойств специфических клеток многих органов. Основным отличием клеток диффузной эндокринной системы от специфических эндокринных органов является способность первых синтезировать одной и той же клеткой несколько гормональных факторов так называемых тканевых (или гистогормонов), причем характер синтезируемого вещества зависит от функционального состояния секретирующей клетки.

Эндотелий – высокоспециализированные клетки, выстилающие монослоем все сосуды в организме, обладают способностью секретировать биологически активные вещества широкого спектра и направленности эффекта. Большая площадь сосудов, их проникновение во все органы и ткани создает предпосылки для распространения влияний эндотелия на все органы, ткани и клетки. Метаболически очень активная, клетка эндотелия «откликается» на все «события», происходящие в организме, генерируя соответствующие регуляторные вещества (гистогормоны). Поэтому эндотелий участвует не только в осуществлении барьерной и трофической функции. Трудно назвать такой регуляторный процесс в организме, к которому эндотелий был бы непричастен, причем постоянно открываются все новые и новые стороны его активности.

Клетки сосудистой стенки, в первую очередь эндотелий, могут синтезировать как факторы свертывания, так и противосвертывания. Первые одновременно являются вазоконстрикторами, вторые – вазодилататорами. Кроме того, как будет видно из последующего изложения, эти БАВ выполняют еще ряд других важных функций в организме. В физиологических условиях эндотелий, регулируя соотношение синтезируемых БАВ, согласовывает синтез факторов, которые препятствуют тромбообразованию, создают предпосылки для поддержания жидкого состояния крови и ее свободного тока по сосудам и вместе с тем поддерживают определенную *вязкость* крови. Аналогично регулируется соотношение синтеза вазоконстрикторов и вазодилататоров. Способность эндотелия чутко реагировать на изменения состояния местного метаболизма, приспособивая к нему синтез своих БАВ, обеспечивает надежность кровообращения, особенно микроциркуляции.

Само строение сосудистой стенки в физиологических условиях способствует проявлению ее противосвертывающих свойств. Изнутри сосудистая стенка чрезвычайно гладкая, эндотелий покрыт слизистой «дымкой» (*гликокаликсом*). Гликокаликс – это мукополисахариды, обладающие антиадгезивными свойствами: они предохраняют форменные элементы от прилипания к стенке сосуда. На поверхности гликокаликса имеется большое количество специфических рецепторов. Небольшой слой фибрина и тромбомодулин (продукт секреции эндотелия) связывают очень активный коагулянт *тромбин* и создают на мембране эндотелия *положительный заряд*, что также препятствует сближению тромбоцитов с эндотелием (поверхность неактивированных тромбоцитов заряжена тоже положительно).

Таким образом, в норме эндотелий обладает способностью обеспечивать *атромбогенную поверхность и организовывать свободную циркуляцию крови в данной сосудистой области благодаря регулированию синтеза и секреции антагонистических гистогормонов*.

Эндотелий продуцирует и ряд других БАВ, в частности, факторы роста, для поддержания в данной области адекватного кровотока: эндотелиоциты регулируют разрастание гладких мышц с целью образования определенного количества и диаметра мелких сосудов, а также толщины мышечной оболочки артерий и артериол.

Сосудистый эндотелий обладает также способностью адсорбировать антикоагулянты из крови, куда они попадают после синтеза в разных органах, в частности, в печени, базофилах, тучных клетках, расположенных вокруг сосудов. Поскольку эти БАВ являются одновременно и вазодилататорами, то создаются благоприятные условия для циркуляции крови по сосудам, особенно в системе

микроциркуляции данной области. Эта реакция, к примеру, при рабочей гиперемии не подчиняется центральным влияниям. И наоборот, кровоснабжение органа, находящегося в состоянии покоя, уменьшается: эндотелий реагирует на состояние местных тканей (продукты их обмена, рН среды, механические параметры работающих мышц и т.п.) и выделяет вещества, уменьшающие диаметр сосудов. Особенно чувствителен эндотелий к факторам тромбоцитарного происхождения, выделяющихся из тромбоцитов при их активации (серотонин, АДФ, тромбин и др.). Реагирует эндотелий и на продукты обмена веществ (ПОЛ, гипергомоцистеинемию, воспалительные цитокины), нарушения углеводного и липидного обмена, особенно на активные формы кислорода, на инфекцию и т.п.

Таким образом, эндотелий играет *ключевую роль в контроле сосудистого тонуса и обеспечивает атромбогенную поверхность*, тонко регулируя просвет сосудов и местное кровоснабжение в зависимости от состояния метаболизма данного органа или его участка.

При повреждении эндотелия или его дисфункции (см. части 2-я и 3-я) эндотелий теряет свои регуляторные и модулирующие свойства. Под влиянием факторов риска направленность секреторной активности эндотелия меняется на противоположную: запускаются процессы, активизирующие возникновение патологических состояний или поддерживающие уже имеющуюся патологию. В этих условиях сосуды могут суживаться вплоть до выраженного спазма. Одновременно в сосудах происходит образование тромба, стимулируется рост гладких мышц сосудов, стенки сосудов утолщаются, что грозит сужением их диаметра. Поэтому функция поврежденного эндотелия или выраженность *дисфункции эндотелия*, как показано в экспериментальных и клинических исследованиях, очень часто является *ключевым фактором* ряда тяжелых сердечно-сосудистых патологий.

1.1. Строение эндотелия

Сосудистая стенка – динамичная структура, состоящая из трех основных слоев: интимы, меди и адвентиции. Основным компонентом интимы является *эндотелий* – монослой тонких плоских клеток, обладающих очень высокой метаболической и секреторной активностью. Эндотелий (как уже упоминалось) покрыт гликокаликсом – мукополисахридной пленкой, являющейся первым барьером, предохраняющим эндотелиальные клетки от повреждения. Структура и свойства эндотелия специфичны

для определенных тканей, соответствуют их функциям. По особенностям строения различают три основных типа эндотелиальных клеток (рис.3):

- непрерывный (соматический),
- фенестрированный (висцеральный),
- прерывистый (синусоидный).

Непрерывный эндотелий наиболее распространен, эндотелиальные клетки плотно прилегают друг к другу, связаны между собой при помощи плотных контактов; клетки содержат множество пиноцитозных пузырьков, участвующих в транспорте метаболитов между кровью и тканями. Эндотелий данного типа характерен для капилляров скелетных мышц, а также для капилляров, формирующих гематоэнцефалический барьер. В последнем случае эндотелий содержит уменьшенное количество пузырьков и характеризуется наличием более плотных контактов.

Фенестрированный эндотелий включает фенестры – истонченные участки, диаметром 50–80 нм. Фенестры облегчают транспорт веществ между кровью и тканью. Больше всего фенестрированного эндотелия находится в капиллярных клубочках почки, эндокринных железах, ворсинках кишечника, в эндокринной части поджелудочной железы, печени. Фенестры часто покрыты диафрагмой. Диафрагма тоньше клеточной мембраны, при электронной микроскопии в ней не обнаруживается трехслойность мембраны. В некоторых органах (в надпочечниках) фенестры бывают очень многочисленными. Фенестры печени и почек не затянуты диафрагмой. В печени величина фенестры может контролироваться белком миозином и ионами кальция. Многие гормоны, токсины, лекарственные препараты способны менять диаметр фенестр. При злоупотреблении алкоголем, циррозе печени, опухолях происходит *дефенестрация эндотелия печени*.

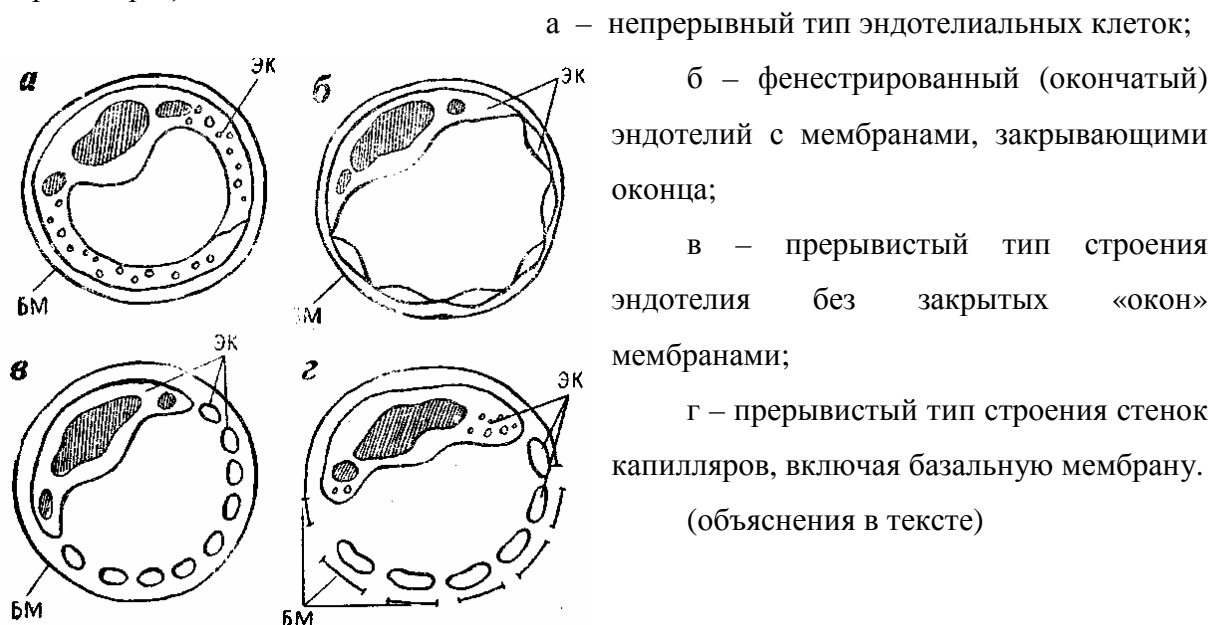


Рис. 3. Типы строения эндотелия капилляров

Прерывистый эндотелий характеризуется наличием щелей между клетками, базальная мембрана прерывиста. Прерывистый эндотелий находится в органах, где происходит обмен клетками (например, костный мозг).

Структура эндотелия отличается также некоторыми особенностями в зависимости от *типа сосудов*:

* *в артериях* эндотелий имеет полигональную форму, клетки вытянуты вдоль оси артерии, плотно прилегают друг к другу; толщина составляет около 1 мкм, длина – 30–90 мкм, ширина – 10–25 мкм;

* *в артериолах* эндотелиальные клетки тоже плотно прилегают друг к другу, имеются миоэндотелиальные контакты – это выросты эндотелия, которые проникают через базальную мембрану и вступают в контакт с миоцитами; число таких контактов возрастает по мере приближения к капиллярам, больше всего их в области прекапиллярных сфинктеров (J.A.G.Rhodin, 1963);

* *в капиллярах* эпителиоциты расположены в один слой, образуя стенку сосуда, покрытую снаружи базальной мембраной, в толще которой местами залегают отростчатые клетки – перициты; особенностью эндотелия капилляров является наличие многочисленных *микрופиноцитозных везикул*, количество которых в истонченных участках клеток достигает 40% объема эндотелиоцита; везикулы могут объединяться в цепочки, образуя каналы разной длины; иногда эти каналы пронизывают клетку насквозь. Везикулы, стыки между эндотелиальными клетками, фенестры (отверстия, которые пронизывают клетку) участвуют в транспорте веществ. Ультраструктурный фибриллярный субстрат эндотелия обеспечивает различные формы их подвижности (F. Hammersen, 1980); набухание эндотелия может привести к перекрытию просвета капилляра.

Как уже отмечалось, структура эндотелия капилляров специфична для каждого органа, соответствует его функции. Так, для капилляров кожи характерен эндотелий соматического типа с непрерывными эндотелиальным и базальным слоями. В этом эндотелии отсутствуют фенестрации, в цитоплазме имеются фибриллярные структуры. Часто встречаются светлые эндотелиальные клетки, цитоплазма которых богата микрофиламентами.

Строение и свойства эндотелия сосудов пульпы зубов характеризуется повышенной поглотительной способностью, что является резервным физиологическим механизмом тканевой защиты при воспалении пульпы.

* *Стенка лимфатических капилляров* состоит из одних лишь уплощенных эндотелиальных клеток, утолщающихся в области расположения ядра. Эндотелиоциты

лимфатических капилляров примерно в 4 раза крупнее эндотелиальных клеток кровеносной системы, в них, кроме обычных органелл и микроцитарных везикул, содержатся лизосомы и остаточные тельца. Лимфатическая система сообщается с внеклеточным пространством через *регулируемые отверстия в эндотелиальной выстилке лимфатических капилляров и посткапилляров*.

Эндотелиальные клетки постоянно обновляются, отжившие фрагменты, обладающие коагуляционными свойствами, разрушаются; кроме того, клетки выделяют в окружающую среду тканевые факторы, обладающие коагуляционными свойствами, – все это способствует *постоянному микротромбообразованию* даже в норме. Но в физиологических условиях микротромбы быстро лизируются благодаря наличию мощной антикоагулянтной системы, основой которой тоже служит нормально функционирующий эндотелий.

Медиальный сосудистый слой – это гладкие мышцы, от которых зависят тонус и величина просвета сосуда. Адвентиция содержит кровеносные сосуды, питающие саму стенку сосуда (*vasa vasorum*) и нервные окончания.

Согласно современным представлениям в физиологических условиях эндотелий участвует в регуляции многочисленных процессов в организме благодаря своей способности обеспечивать *динамическое равновесие* между коагулянтами (они же вазоконстрикторы) и антикоагулянтами (они же вазодилататоры).

1.2. Сенсорные свойства эндотелия.

Эндотелиальные клетки обладают и сенсорными свойствами. Мембрана эндотелия богата рецепторами разной модальности, причем рецепторы эндотелия специфичны, приспособлены к восприятию определенных лигандов. Восприятие данными рецепторами раздражителей – это начало каскада, по которому сигналы с поверхности эндотелия достигают внутриклеточных компонентов, в первую очередь клеточного ядра. От состояния рецепторов очень сильно зависят все функции эндотелия. Переход от внеклеточных ее компонентов к системе внутриклеточных – всю иерархию этой сети передачи сигналов детально проанализировал А.А.Болдырев (2001).

1.2.1. Восприятие эндотелием биологически активных веществ

В эндотелии обнаружены *рецепторы, чувствительные ко многим биологически активным веществам*, синтезируемым местно и циркулирующим в крови. В физиологическом состоянии эндотелий, находясь под воздействием БАВ различного биологического значения (ацетилхолина, брадикинина, катехоламинов, вазопрессина, гистамина, различных метаболитов и т.п.), создает равновесие между синтезом сосудосуживающих, атромбогенных, сосудорасширяющих и тромбообразующих факторов соответственно потребностям обмена веществ данной области тела (В.М.Хаяутин и соавт., 1993; Т.Ф. Lusher, М. Barton, 1997; Н.А.Грацианский, 1998; и др.). С.Н.Терещенко, И.В.Жиров (2006) сообщают о наличии на эндотелии аорты

рецепторов и к экстрогенам. Эндотелий очень чувствителен к биологически активным веществам тромбоцитарного происхождения, которые выделяются из тромбоцитов при их активации (серотонин, АДФ, тромбин, тромбопластин и др.). Эндотелий реагирует также на продукты обмена веществ и сдвиги гомеостаза (ПОЛ, цитокины, инфекцию).

Основная особенность эндотелия в состоянии *физиологической нормы* – это способность регулировать все БАВ таким образом, чтобы кровоток в данном органе был адекватен уровню его обмена веществ.

Преобладающее действие сосудорасширяющих веществ (при повышенном обмене веществ в данной ткани) на эндотелий приводит к местной дилатации сосудов, обеспечивая повышенные потребности данного органа в крови. И наоборот, эндотелий уменьшает кровоснабжение неработающего органа. Этот механизм – *местный*, играющий решающую роль в перераспределении кровотока с целью *адекватного кровоснабжения органа или ткани*. Гистогормоны свои основные эффекты оказывают прежде всего в месте своего образования, гораздо реже возможно их воздействие через общий кровоток, так как они быстро разрушаются. Различают следующие пути воздействия гистгормонов:

* *паракринное* – вещество выделяется в межклеточную среду и воздействует на соседние клетки;

* *аутокринное* – синтезированный в клетке гистогормон воздействует на эту же клетку, связываясь с ее мембранными рецепторами;

* *интракринное* – активное вещество не выделяется из клетки, где оно образовалось, выполняя функцию *внутриклеточного медиатора (мессенджера)*;

* *интракринное и паракринное* воздействие может выполняться одновременно (это возможно, когда БАВ обладают способностью диффундировать через мембраны).

Давно известно, что *рабочая гиперемия не подчиняется центральному влиянию* (В.М.Хаютин, 1964; В.А.Левтов, 1967; 1982; Г.П. Конради, 1973). Однако механизм этого явления стал понятен только в последние 20 лет после открытия функций эндотелия.

1.2.2. Роль механорецепторов эндотелия

Особенно важное место в функционировании клеток эндотелия занимают его *механорецепторы*, способные комплексно воспринимать основные гемодинамические характеристики: *изменения объема крови, движущейся с определенной скоростью под определенным давлением*. В.Смешко и соавт. (1979), В.М.Хаютин и соавт. (1986, 1993), В.М.Хаютин (1996) предложили для определения этого параметра емкое название «*напряжение сдвига*». Понятие напряжения сдвига объединяет воздействие основных *кинетических характеристик движущейся крови* (давления, объема, скорости). В зависимости от колебания давления крови и объемной скорости кровотока эндотелий обеспечит *стабилизацию* кровотока за счет сужения или расширения сосудов в данной

области тела: увеличение скорости кровотока при повышенном давлении вызывает расширение артериальных сосудов, а замедление – их сужение. Исключением являются резистивные сосуды: они реагируют на увеличение напряжения сдвига *не расширением, а сужением*. Такая реакция является *защитной*: поскольку стенки капилляров очень хрупкие и не могут выдержать высокого давления, сужение резистивных сосудов, в частности прекапиллярных сфинктеров, *ограничивает прирост давления в капиллярах*.

При резких колебаниях нейрогуморальных влияний на уровень артериального давления система, регулирующая рецепторами напряжения сдвига, срабатывает во многих областях организма и смягчает по механизму саморегуляции перепады артериального давления. По этому же принципу сохраняются запросы соответствующих тканей и органов – они обеспечиваются адекватным кровоснабжением.

Эндотелий – основная точка приложения напряжения сдвига. Ответ эндотелия на увеличение скорости кровотока лежит в основе образования реактивной гиперемии (О.Н.Якименко и соавт., 2005).

Система регуляции напряжения сдвига очень надежна. Этот факт доказан не только в экспериментах, но и в клинических условиях (G.M. Rubanyi, 1996; П.М.Ванхутте, 1996; Г.Р. Соболева, 1998; О.Н.Якименко и соавт., 2004; и др.). В.М.Хаютин (1996) разработал гидромеханическое уравнение, которое характеризует величину напряжения сдвига на эндотелий:

$$\text{Напряжение сдвига } (Q) = \frac{\text{кровоток } (Q) \times \text{вязкость крови}}{\text{внутренний радиус сосуда } (r^3)}$$

Опираясь на экспериментальные данные, авторы считают, что сдвиговая деформация эндотелия, происходящая при движении крови, вызывает увеличение синтеза оксида азота. NO вызывает вазодилатацию благодаря следующим изменениям: удалению внутриклеточного кальция (что нарушает сократительные реакции внутриклеточных белков), изменению состояния ионных каналов, в результате клеточная мембрана *гиперполяризуется, т.е. в клетке возникает торможение, мышцы расслабляются, т.е. поддерживается состояние вазодилатации*. Кроме того, как доказано уже в последние годы, при таком состоянии эндотелия в нем стимулируется синтез и выделение *вазодилаторов*. Все перечисленные выше изменения, произошедшие в гладких мышцах сосудов, вызывают надежное их расслабление, тем самым увеличивая их диаметр, благодаря чему кровоток в данном органе возрастает.

Итак, реакция эндотелия на увеличение напряжения сдвига носит компенсаторный характер: *с расширением сосуда уменьшается величина напряжения сдвига, экономится сила воздействия, уменьшается нагрузка на сердце и обеспечивается адекватный кровоток в соответствующем органе.*

Авторы подчеркивают, что в ответ на повышение кровотока внутренний радиус сосуда возрастает до такой степени, при которой сохраняется разница давлений на «входе» и «выходе» сосуда, т.е. *устанавливается некоторая стабилизация* величины падения давления крови. Но если эндотелий поврежден, то, по данным В.М.Хаютина и его сотрудников, *такой стабилизации падения давления не происходит.* При наличии поврежденного эндотелия усиливается сужение сосудов на все вазоконстрикторные вещества: норадреналин, ангиотензин, серотонин, эндотелин, вазопрессин (В.М. Хаютин, 1996). Извращаются реакции и на вазодилататоры (например: на ацетилхолин кровеносный сосуд отвечает вазоконстрикцией).

Как полагает В.М.Хаютин (1996), в физиологическом состоянии существует *общий механизм саморегуляции*, способный ограничить сужение сосуда независимо от фактора, его вызвавшего. Такими механизмами, судя по уравнению, могут быть следующие процессы: с уменьшением радиуса сосуда возрастает напряжение сдвига, действующее на стенку сосуда, а именно, на эндотелий, причем *с уменьшением радиуса реакция эндотелия согласно уравнению напряжения сдвига возрастает в третьей степени.* В состоянии нормы реакция эндотелия будет выражаться в увеличении *синтеза и выделения оксида азота.* Поэтому независимо от химического состава вазоконстрикторного вещества его эффект будет резко ослаблен. Доказано, например, что чем больше скорость кровотока в артерии, тем слабее констрикторный эффект норадреналина (В.М.Хаютин и соавт.,1983).

Высокую устойчивость системы поддержания стабилизации падения давления создают сильные отрицательные обратные связи: когда кровоток и, следовательно, напряжение сдвига на стенки сосуда возрастает, внутренний радиус сосуда стремится увеличиться, что приводит к *замедлению* прироста величины напряжения сдвига. Описанная реакция очень эффективно зависит от величины радиуса сосуда (*в третьей степени!*). Изменение радиуса сосуда при увеличении напряжения сдвига будет продолжаться до тех пор, пока достигается относительное равновесие.

Значение стабилизации падения давления в артериальных сосудах многогранно:

* благодаря наличию такой реакции даже при многократном повышении притока крови в данный регион, уровень давления на «входе» в область микроциркуляции остается близким к постоянной величине;

* автоматическое изменение сопротивления сосудов соответственно величине кровотока приводит к экономии энергетических затрат на продвижение крови к микрососудам;

* чем больше скорость кровотока в артерии (т.е. напряжение сдвига), тем менее эффективно действие вазоконстрикторов; это доказано экспериментально, например, для норадреналина (сосуды суживаются слабее) (В.М. Хаютин и соавт.,1993;А. М.Мелкумянц, 1992);

* экспериментально подтверждено, что для реакций стабилизации давления также имеется *механизм самоограничения* (В.М.Хаютин и соавт.,1993; А. М. Мелкумянц, 1992);

* уменьшение давления крови у входа в сеть капилляров предохраняет последние от разрушения, так как стенка капилляра слишком хрупкая и не рассчитана на высокое давление.

Реакция сосудов в ответ на изменение перфузионного давления строго дифференцирована и зависит от величины давления в артериальном русле, причем эти реакции однотипны у животных разных видов (крыс, кошек, собак). При малом напряжении («субнормальном») сопротивление или не меняется или возрастает незначительно: реакция определяется миогенным сужением (феномен Бейлисса) мелких артериол. Если артериальное давление достигает нормальной величины (110–115 мм рт.ст), то в ответ на превышение этого уровня сопротивление сосудистого русла понижается благодаря механочувствительности эндотелия и его способности вырабатывать вазодилататоры.

Итак, *в физиологических условиях в ответ на высокое напряжение сдвига эндотелий синтезирует и выделяет вазоактивные вещества, расширяющие сосуды и препятствующие свертыванию крови.* Аналогично действует и *повышение вязкости крови*, что доказано экспериментально и представлено в формуле. Поэтому тромбоз в артериях встречается реже, чем в венах, где напряжение сдвига крови слабее и, в силу этого, эндотелий секретирует меньше вазодилататоров (они же антикоагулянты).

Система эндотелия, обеспечивающая его реакции на изменения напряжения сдвига, обладает хорошо выраженной саморегуляцией и большой надежностью. В случаях, когда резко включаются нейрогуморальные механизмы, нарушающие уровень артериального давления, что может привести к нежелательным последствиям, *саморегуляция местного кровотока превращается в общий механизм, охватывает всю артериальную систему и смягчает нейрогуморальные влияния, предохраняя от значительных перепадов артериального давления.* Но и в этих условиях все же

сохраняется адаптивность местной регуляции: последняя соответствует потребностям тканей в данный момент.

Система напряжения сдвига при нормальном состоянии эндотелия может защитить от развития гипертонической болезни даже при частых гипертензивных эпизодах. По подсчетам В.М. Хаютина, ухудшение состояния артериального давления произойдет, если общая эффективность системы стабилизации падения давления упадет на $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{8}$.

Механизм саморегуляции стабилизации падения давления в артериальной системе отчетливо проявляется в реакции сосудов работающих мышц. Изменение артериального русла в работающих мышцах зависит от величины работы. Так, при слабых мышечных сокращениях прирост кровотока осуществляется только за счет расширения прекапиллярных артериол, что составляет только 50%, при этом падение давления в проксимальных артериальных сосудах происходит на 20–25 мм рт.ст. Если скелетные мышцы работают напряженно, кровоток в них возрастает в 5–10 раз, но уровень падения давления *остается прежним, т. е. не более 20–25 мм рт.ст.* Такой эффект возможен только в одном случае: если сосуды, находящиеся проксимальнее от прекапиллярных артериол, расширились соразмерно увеличению давления (В.М. Хаютин, 1983). Таким образом, благодаря *антиконстрикторным влияниям эндотелия в ответ на увеличение напряжения сдвига (т.е. при повышении артериального давления), резко уменьшается сопротивление артериальных сосудов и они расширяются.* Тем самым предотвращается потеря большого количества энергии работающего сердца, например, при психоэмоциональных напряжениях.

Экспериментально было показано и подтверждено расчетами, что уровень падения давления остается прежним и при понижении напряжения сдвига. Эти эксперименты еще раз подтверждают *наличие большой надежности и четкости функционирования системы саморегуляции (отрицательной обратной связи с механорецепторов эндотелия), которая обеспечивает защиту стенок сосудов от перенагрузки и стабилизирует артериальное давление.* Аналогичные процессы наблюдаются и при изменении объема циркулирующей крови (данный параметр тоже фигурирует в формуле, характеризующей величину напряжения сдвига). Но описанный эффект не относится к почкам и мозгу: у кровеносных сосудов этих органов сильно выражена местная система стабилизации кровотока, в том числе миогенная констрикторная реакция. В физиологических условиях при увеличении минутного объема сердца кровь направляется, главным образом, в другие органы, где артериальное русло способно расширяться. Поэтому прирост артериального давления

остается небольшим, причем такой тип реакции не имеет отношения к барорецепторам каротидного синуса: эффект сохранялся и после перерезки блуждающего нерва (P.Borgdorff et al., 1988, цит. по В.М. Хаютину, 1996).

1.2.3. Эндотелиальные факторы роста

Ангиогенез (развитие кровеносных сосудов) – один из наиболее распространенных биологических механизмов, происходящих в организме млекопитающих, в том числе и у человека. Это жестко регулируемый в норме процесс, который стимулируется и блокируется рядом физиологических и патологических факторов. Основными регуляторами и стимуляторами ангиогенеза являются биологически активные вещества, вырабатываемые неспецифическими тканями, *тканевые, или гистогормоны*, которые синтезируются *специализированной высокоорганизованной клеточной системой*. Эту систему назвали APUD-системой (Amine precursore uptake and decarboxylation). Название отражает основные особенности клеток этой системы: способность поглощать предшественники биогенных аминов и подвергать их декарбок -силированию с последующим образованием биогенных аминов и пептидных гормонов. Клетки, входящие в состав этой системы, были названы апудоцитами.

Ангиогенез состоит из нескольких этапов, которые регулируются особыми активными веществами. Принято выделять следующие фазы этого процесса:

*активация эндотелиальных клеток и перицитов;

*деградация базальной мембраны активными факторами, синтезируемыми эндотелием;

*миграция эндотелиальных клеток из микроциркуляторного русла под влиянием хемотаксических веществ, синтезируемых фибробластами, тучными клетками, тромбоцитами и др.;

*пролиферация эндотелиальных клеток;

*дифференциация эндотелиальных клеток, формирование межклеточных контактов и просвета сосудов;

*образование базальной мембраны эндотелиальными клетками и перицитами;

*формирование и стабилизация кровеносного сосуда, образование новых капилляров.

Ключевую роль в ангиогенезе играют сосудистые эндотелиальные факторы релаксации (ЭФР). ЭФР считаются основными стимулятором роста, дифференцировки и проницаемости эндотелиальных и периваскулярных клеток (K.L. Jin et al., 2000;

B.Salhia et al.,2000; S.Fisher et al.,2001). Кроме того, ЭФР повышают активность плазминогена и коллагеназ, способствуют прорастанию сосудов в ткань (L Zhang et al.,1996; S. D. Croll et al.,2001).

Эндотелиальные факторы роста являются полифункциональными цитокинами – белками, стимулирующими или ингибирующими развитие определенных клеток. В настоящее время обнаружено несколько типов факторов роста, в том числе и эндотелиальных. Последние реагируют с тремя разными типами рецепторов.

В эндотелиоцитах образуются несколько видов факторов роста:

**тромбоцитарный фактор роста* (синтезируется не только в эндотелии, но и тромбоцитах и в макрофагах),

**фактор роста макрофагов,*

* *факторами роста являются эндотелины 1, 2, 3.*

Кроме того, в эндотелии образуются еще несколько видов факторов роста, которые синтезируются во всех клетках организма (фактор роста фибробластов, 1, 2 трансформирующий фактор роста и др.).

Стимуляция ангиогенеза вышеназванными факторами происходит следующим образом:

*они оказывают прямое влияние на эндотелиальные клетки;

*влияние факторов роста на эндотелиальные клетки носит паракринный характер;

*гипоксия является сильным стимулятором синтеза факторов роста; реакция на гипоксию – компенсаторная, т.к. в условиях гипоксии адаптация органов возможна только при увеличении сосудистой сети для сохранения объема притока кислорода.

*стимуляторами ангиогенеза являются также некоторые ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, увеличение напряжения сдвига и др.

*стимуляторы роста увеличивают проницаемость эндотелиальных клеток капилляров, в результате чего во внеклеточное пространство могут фильтроваться плазменные белки;

*фибрин служит первичным матриксом для прорастания новых сосудов;

*формирование новых сосудов требует продолжительного воздействия эндотелиальных факторов роста (4–12месяцев).

Факторам роста эндотелия отводится регулирующая роль в стимуляции роста сосудов и их проницаемости. Этот процесс очень важен для кровоснабжения тканей, особенно при повышенной функциональной нагрузке. Неповрежденный эндотелий может не только стимулировать увеличение числа собственных клеток для образования микрососудов, но и регулировать просвет артерий, стимулируя или блокируя

пролиферацию гладких мышц сосудистой стенки, регулируя синтез гепариноподобного гликозаминогликана (Cohn, 1989).

На активность эндотелиальных факторов роста значительное влияние оказывает величина напряжения сдвига (В.М, Хаютин,1996): чем сильнее кровоток, тем больше влияние напряжения сдвига на эндотелий и тем сильнее тормозится образование новых мышечных клеток. Таков, по данным В.М.Хаютина (1996), механизм сохранения достаточной толщины сосудистой стенки.

1.2.4. Заключение: важнейшие сенсорные свойства эндотелия

Многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения дают возможность выделить следующие *важнейшие функции эндотелия* (Т.Ф.Lusher, Р.М.Vanhyuntt,1990; Т.Ф. Lusher et al., 1994; О.А.Гомазков, 1998; 2001, 2002, 2003; О.Д.Остроумова, Р.Э.Дубинская,2005; и др.):

- *сигнальная и модулирующая функции биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием;

- *получение и переработка информации разной модальности, фиксация многих факторов крови на поверхности клеток;

- *в физиологических условиях эндотелий регулирует, соответственно состоянию ткани синтез и секрецию биологически активных веществ, обладающих антагонистическими свойствами;

- *эндотелий участвует в процессах вазодилатации и вазоконстрикции, поддерживая адекватный тонус кровеносных сосудов и оказывая положительное влияние на сердечную мышцу, – основные механизмы, формирующие и поддерживающие нормальный уровень артериального давления;

- *осуществляет многогранное воздействие на процессы гемостаза (коагуляторное и антикоагуляторное), а также контроль за адгезией и агрегацией тромбоцитов;

- *выполняет бактерицидные функции;

- *синтезирует вещества, играющие ведущую роль в регулировании роста гладких мышц сосудов и образовании новых микрососудов;

- *может участвовать в формировании механических свойств артериальной стенки;

- *факторы, синтезируемые эндотелием, влияют на функционирование всех органов и тканей организма (нервных и глиальных клеток, органов пищеварения, почек и др.);

- *эндотелий участвует в иммунных и др. процессах;

*синтезирует биологически активные вещества, оказывающие регулирующее влияние на *программированную гибель клетки (апоптоз)*.

В физиологических условиях эндотелий контролирует баланс между делением и отмиранием клеток, последнее носит строго запрограммированный характер – *апоптоз*. Слово «апоптоз» в переводе с греческого означает «*опадание листьев*». Апоптоз завершает жизненный цикл клетки: последняя разрушается согласно закодированной в ее геноме программе, причем это «самоубийство» одной клетки никак не отражается на состоянии окружающих клеток. Как стало ясно в последнее время, такая гибель может постигать и как будто бы вполне жизнеспособные клетки, причем этот процесс развивается по механизмам, содержащимся в самих клетках. Запускаются эти механизмы внутри- или внеклеточными факторами.

Внутренними пусковыми факторами являются, в первую очередь, *повреждение хромосом и внутриклеточных мембран*, что происходит при разных видах стрессорных реакций, облучении, воздействии некоторых химических веществ (оксидантов), резких колебаниях температуры, а также при нарушении питания. Примером такого вида апоптоза является дегенерация нейронов черной субстанции и полосатых ядер, что приводит к болезни Паркинсона. В делящихся клетках аномалии хромосом могут появиться в процессе деления клетки. Следовательно, *апоптозу подвергаются поврежденные клетки*. Как оказалось развитие апоптоза связано с синтезом особого белка – *p 53*, который *активирует гены апоптозного процесса*. Для синтеза белка необходима энергия, при ее наличии процесс гибели клетки *управляем* (апоптоз). Если же запасов энергии в клетке уже недостаточно клетка погибает по другому механизму – некрозу.

Процесс апоптоза в связи с активацией эндонуклеаз начинается с фрагментации ДНК, т. е. повреждается ядро клетки, самая важная ее часть. В этом принципиальная разница между апоптозом и некрозом, в последнем случае повреждение начинается с цитоплазмы и клеточной мембраны. Кроме того, при апоптозе каждая клетка *умирает в одиночку* среди остальных здоровых клеток. При некрозе же гибель клеток носит массовый, групповой характер. В норме апоптоз регулирует органогенез, но нарушение функции эндотелия может привести к активации апоптоза, как это наблюдается при болезни Альцгеймера, атеросклерозе и др. Активация апоптоза происходит и при радиационном облучении. Все остальные известные в настоящее время воздействия на апоптоз мало эффективны.

Таким образом, пролиферативным процессам противостоят антипролиферативные, в частности апоптоз – запрограммированный процесс

индивидуальной смерти клетки. Но апоптоз может произойти и «по команде»: с позиций целостного организма данная клетка ненужна или даже вредна, а, следовательно, должна умереть. Клетка выполняет этот приказ, механизм – некоторое количество энергии для синтеза белка р-53 в клетке еще имеется. Так погибают многие клетки в процессе эмбриогенеза, при инволюции лимфоидной ткани, стимулируемой глюкокортикоидами и пр. Примеров апоптоза в организме человека множество.

Исследования последних лет свидетельствуют, что состояние эндотелиальных клеток предопределяет характер и многих других процессов в норме и при патологии. Судя по материалам XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии, «В настоящее время эндотелию отводят роль органа внутренней секреции, регулирующего тонус сосудов, состояние системы гомеостаза, процесс воспаления» (О.Д. Остроумова, Р.Э. Дубинская, 2005, стр.59).

Глава II. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА, СИНТЕЗИРУЕМЫЕ ЭНДОТЕЛИЕМ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

В норме эндотелий обладает способностью согласовывать свои регуляторные процессы: синтез, выделение и разрушение биологически активных веществ соответственно потребностям того органа, где находятся данные кровеносные сосуды. Поэтому состояние последних, особенно мелких артерий, вен и капилляров обеспечивает величину кровотока, адекватную уровню обмена веществ конкретного органа. Эндотелий, вырабатывая вещества, обладающие антагонистическими свойствами, *способен согласовывать их количество и активность с ситуацией, складывающейся в каждый данный момент.* Эти процессы обеспечиваются механизмами саморегуляции.

В физиологических условиях вазодилататоры удовлетворяют определенный орган или ткань необходимым им объемом крови в зависимости от уровня местного метаболизма. Сохраняя кровь в жидком состоянии, эти же БАВ облегчают ее движение по сосудам. Все вместе (расширение сосуда и уменьшение вязкости крови) снижает общее сопротивление. Таким образом, способность местных гормонов улучшать кровоснабжение «своего» органа облегчает и работу сердца в целом.

2.1. Вазодилататоры и антикоагулянты

2.1.1. Оксид азота (NO)

В норме в секреторная активность эндотелия характеризуется выделением двух основных групп вещества: вазодилататоров и вазоконстрикторов, оказывающих влияние и на гемостаз, и на рост новых сосудов, обладающих также и другими свойствами, в том числе – особенностью предохранять эндотелий от повреждения антибактериальной и т.п. Одним из самых активных веществ, секретируемых эндотелием в норме и выполняющим модулирующую, вазодилататорную, антикоагулянтную, защитную и ряд других функций, является *оксид азота*.

В 80-х годах XX ст. был опубликован ряд работ, в которых описывалось извращение или резкое ослабление реакции сосудов на ацетилхолин. Как выяснилось в последствии, причиной извращенного эффекта была *дисфункция эндотелия* (R.F.Furchgott, J.V.Zawadzki,1980). При дисфункции эндотелий это вещество не синтезирует.

R.F. Furchgott и соавт. выделили очень сильный газообразный тканевой гормон, который вырабатывается эндотелием в физиологических условиях и *опосредует* вазодилататорные эффекты ацетилхолина – *оксид азота*. Открытие было неожиданным, к окислам азота отношение было настороженное, т.к. изученные окислы азота, все ядовиты. Этим работам предшествовали многочисленные исследования, направленные на изучение баланса нитратов в организме, но роль оксида азота, его функции стали понятны только после открытия R.F.Furchgott et.al.(1998/, которые обнаружили и доказали *сигнальную роль оксида азота в регуляции сосудистого тонуса*.

Оксид азота является очень сильным газообразным тканевым гормоном эндотелия, и в физиологических условиях обладает широким спектром действия, одно из которых – передача дилататорных эффектов ацетилхолина на кровеносные сосуды, что и было обнаружено вышеназванными авторами. При дисфункции эндотелий не вырабатывает оксид азота, поэтому сосудистая реакция на ацетилхолин извращается (R.M.Palmer et al.,1987; et al.,1987).

Эффекты оксида азота оказались столь необычными, так поражали своей многогранностью в норме и особенно в условиях патологии, что привлекли к себе внимание огромного количества экспериментаторов и клиницистов.

Так было открыто наличие особого *сигнального* механизма в сосудистых реакциях – газообразного гистогормона – *оксида азота*. Многочисленными экспериментаторами и клиницистами были изучены модулирующие, вазодилататорные и другие функции

оксида азота. Значение оксида азота в норме и в патологии продолжают изучать по сегодняшний день, т.к. этот гормон необычный, обладает широким спектром и исключительно оригинальным механизмом действия. Его сигнальная функция оказывает влияние на большое количество процессов в организме, играет большую роль в норме, особенно в адаптивных процессах. При дисфункции или повреждении эндотелия синтез оксида азота нарушается, что приводит (или поддерживает) развитие большого количества патологических процессов, в первую очередь в сердечно-сосудистой системе. Регуляторные функции оксида азота связаны с функционированием растворимого фермента *гуанилатциклазы*.

NO является высоко реактивной сигнальной молекулой, оказывает модулирующее и пусковое влияние на многие стороны деятельности органов и тканей, представляя собой одну из самых эффективных регуляторных систем в норме и при патологии.

Оксид азота выполняет роль посредника и модулятора в осуществлении целого ряда физиологических процессов. Поскольку сосудистая система пронизывает весь организм, то разностороннее влияние оксида азота оказывается одной из самых эффективных систем в норме и при патологии.

Основной механизм действия оксида азота следующий: являясь неполярной молекулой оксид азота *проникает в клетку-мишень по механизму диффузии*, оказывая при этом влияние на регуляторные ферменты. В итоге происходит *химическая модификация* определенных белков клетки. Образуясь в ответ на действие сигнального фактора, оксид азота становится вторичным мессенджером для собственной клетки и для соседних клеток.

2.1.1.1. Физико-химические свойства оксида азота

Являясь термодинамически неустойчивым газообразным тканевым гормоном, оксид азота разрушается очень быстро (период его полураспада составляет несколько секунд). Поляризация NO выражена очень слабо, в связи с чем он плохо растворяется в воде и не вступает с ней в химические реакции, не является солеобразующим окислом. Но растворимость оксида азота повышается в менее полярных средах, в частности, в липидах. К таким средам относятся клеточные мембраны, гидрофобные глобулы белков, липопротеины. Гидрофобные фазы, как губки, втягивают плохо растворимые вещества из водных фаз и концентрируют их.

В гидрофобных фазах может происходить быстрое окисление оксида азота. Обнаружена сильная зависимость скорости окисления оксида азота от доли *гидрофобной фазы*. Поэтому обменные процессы, регулируемые оксидом азота, будут

также *зависеть от количества воды в тканях*. Например: в жару из-за обильного потоотделения и некоторого обезвоживания в тканях увеличивается относительная доля липидов, что способствует нарастанию концентрации оксида азота – происходит расширение сосудов кожи, ее покраснение. Однако при передозировке температуры оксид азота быстро разрушается в липидной среде, что приводит к спазму сосудов кожи (человек бледнеет), возможен обморок.

Молекула оксида азота имеет *неспаренный* электрон, поэтому оксид азота относится к свободнорадикальным соединениям. Кислород легко окисляет оксид азота до солеобразующих окислов азота, гидратация которых образует азотистую (HNO_2) и азотную (HNO_3) кислоты. Супероксид-анион (O_2^-) окисляет NO до пероксинитрита (ONOO^-), очень ядовитого вещества.

Возможность ионизации оксида азота с образованием катиона-нитрозония указывает на его свойства как восстановителя, но количество веществ, в отношении которых NO проявляет свои качества как восстановителя очень невелик. Оксид азота в качестве восстановителя реагирует с молекулярным кислородом, озоном, супер-оксид-анионом (O_2^-), образуя катион-нитрозония (NO^+), восстанавливая молекулярный кислород, озон, супероксид-анион, молекулярный фтор. Значительно чаще (особенно, в отношении биологических веществ) оксид азота выступает в роли окислителя (В.И.Покровский, Н.А. Виноградов, 2005).

В последние годы оксид азота был обнаружен и в депонированном состоянии (С.Ю. Машина и соавт., 2003; М.А.Власова и соавт., 2003). Он может связываться в тканях с динитрозильными комплексами железа, образуя тем самым своеобразные депо - динамичные системы, в которых оксид азота постоянно переходит от свободной формы к связанной. Оксид азота может присоединяться атомом азота к белкам, имеющим в своем составе серосодержащие аминокислотные остатки. Исследования большой группы авторов показали, что депонирующие вещества могут существовать в двух формах: низкомолекулярной и связанной через тиоловые группы с белками. Более активны низкомолекулярные формы: происходит нитрозирование атомов серы цистина и цистеина, что препятствует формированию дисульфидных мостиков между серосодержащими аминокислотными остатками. Нитрозированные белки служат в качестве депо для оксида азота. Высвобождение последнего происходит при реакции, обратной нитрозированию. Предполагается, что можно создавать такие депо оксида азота, применяя серосодержащие аминокислотные остатки (в частности, селен). Оксид азота может депонироваться в стенке сосуда, в эритроцитах, связываясь с гемоглобином, превращая его в нитрозогемоглобин (М.А. Власова и соавт., 2003).

NO обнаружен во многих органах и тканях, в том числе и в органах иммунной системы. Доказано участие оксида азота в процессах иммунитета, влияние NO на сосуды мозга, сердца, тонкой кишки, почек и других органов (А.Ф.Ванин, 2000; Н.К. Зенков, 2000; О.А.Гомазков, 2001; J.P.Cooke, D.W.Losordo; и др.).

Интерес к оксиду азота чрезвычайно велик. Современная научная литература заполнена сведениями о функциях оксида азота в норме и при патологии. Синтез оксида азота происходит главным образом в эндотелии сосудов, но частично и во многих других клетках и органах: гладких мышцах сосудов, тромбоцитах, макрофагах, нейтрофилах, купферовских клетках печени, многих нейронах и глиальных клетках. Будучи сигнальной молекулой, оксид азота оказывает влияние на весь организм, принимает участие в различных формах функционирования почти всех органов в норме и при патологии (А.Ф.Ванин, 2000; Н.К.Зенков и соавт.,2000; И.С. Северина, 2002; А.О.Гомазков, 2000, 2001, 2003; Т.В.Косьянкова и соавт., 2003; и др.). Синтез оксида азота стимулируется активацией многочисленных рецепторов эндотелия: большую роль играют рецепторы, воспринимающие напряжение сдвига, стимуляторами секреции и выделения оксида азота являются такие БАВ, как ацетилхолин, кинины, серотонин, тромбоксан, статины и др. (В. М. Хаютин и соавт.,1979;1993; Н.А.Мазур ,2003; и др.).

Отчетливо проявляется сигнальная функция оксида азота в реакции ацетилхолина на сосуды. В физиологических условиях ацетилхолин действует на *мускариновые рецепторы*, стимулируя синтез и выделение NO, который служит модулятором сосудорасширяющих эффектов ацетилхолина. Если оксид азота не образуется, реакция сосуда на ацетилхолин *извращается или уменьшается*. Поэтому характер реакции кровеносного сосуда на ацетилхолин служит показателем состояния сосуда, в первую очередь его эндотелия, и зависит, в основном, от синтеза оксида азота (D.M.Gilligen et al.,1994; С.К.Duke et al.,1995; А.А.Затейщиков, Д.А. Затейщиков,1998; И.В. Першуков и соавт.,2000; В.Ф.Мордовин и соавт., 2001; и др.). Такой тип реакции принято называть *эндотелийзависимым*. Реакция сосуда на ацетилхолин поэтому используется для определения состояния эндотелия сосудов в организме. Схематически вся система действия ацетилхолина выглядит следующим образом:

Ацетилхолин → мускариновые рецепторы → выделение NO → вазодилатация

Без оксида азота реакция вазодилататоров извращается. NO является уникальным модулятором многих физиологических процессов в организме, обладает нейромедиаторной функцией во многих синапсах (В.Г.Башкатова и соавт.,2003).

Свойство оксида азота вызывать разносторонние биологические эффекты в значительной степени определяется *малой величиной его молекулы, ее высокой реактивностью и способностью к диффузии.*

Значительную роль играет оксид азота и при стрессорных воздействиях. Стрессорные агенты, запускающие определенные системы адаптации, переводят организм на новый уровень функционирования, что может иметь как физиологический, так и патологический характер. В стрессорных реакциях принимает участие и оксид азота. Образовавшиеся стрессорные белки (Ф.З.Меерсон, 1933) и увеличение активности антиоксидантных систем активируют фермент NO-синтазу. Увеличивающийся синтез оксида азота способствует в этих условиях вазодилатации (В.Н.Морозов, А.А. Хадарцев, 1999; А.А. Хадарцев, 1999).

Таким образом, оксид азота – один из важнейших сигнальных механизмов, опосредующих большое количество функций в качестве межклеточного медиатора, при помощи которого эндотелий играет ключевую роль, адекватно участвуя в поддержании нормального тонуса и структуры сосудов, а также препятствуя коагуляции (образованию тромбов).

2.1.1.2. Образование оксида азота

Оксид азота образуется из L-аргинина под действием трех изоформ фермента NO-синтазы, который находится в мембранах аппарата Гольджи. eNOS представляет собой цитохром-P-450-редуктазоподобный фермент, состоящий из двух одинаковых субъединиц. Фермент активен только в димерной форме. В каждой субъединице имеется по два домена: оксигеназный, содержащий гем (окислительный), и редуктазный (восстановительный, содержащий НАДФ). Между ними находится еще короткий Ca-M-связывающий участок. В каждом домене имеются ниже перечисленные центры.

Оксигеназный центр включает три центра для связывания:

- * субстрата реакции – аргинина;
- * гема, участвующего в переносе электронов;
- * N_4 -биобактерина – кофермента, который переносит отщепляемую от аргинина группу.

Редуктазный домен тоже имеет три функциональных центра, с которыми связаны:

- * ФАД (флавинадениндуклеотид) и ФМН (флавиновый мононуклеотид) – коферменты, образующие цепочку переноса электронов от НАДФН на гем;

* белок кальмодулин, переносящий ионы кальция.

Фермент eNOS локализован в кавеолах (лакунообразных микроучастках эндотелия, его активность повышается под действием серин/треоновой синтазы Акт-клеток эндотелия.

Аминокислота L-аргинин поступает в организм в составе хлеба, яиц, мяса, рыбы, морепродуктов, водорослей, арахиса. Биосинтез ее в организме недостаточен. Согласно международной классификации, L-аргинин относится к группе полузаменяемых аминокислот, так называемым условно незаменимым аминокислотам (В.И.Покровский, Н.А. Виноградов, 2005). Окисление аргинина происходит под действием NO-синтаз путем последовательных монооксигеназных реакций с использованием электронов от донора НАДФН.

Стимулами реакции: L-аргинин + O₂ = L-цитроллин + NO являются такие вещества, которые реагируют с рецепторами клеточной мембраны (ацетилхолин, брадикинин, серотонин, тромбин, глутамат, субстанция P, растяжение стенки сосуда и т.п.). Эти рецепторзависимые стимулы вытесняют eNOS из ее комплекса с кавеолионом, концентрация фермента в эндотелии возрастает. eNOS внутриклеточно активируется кальций-кальмодулином, аргинин окисляется. Реакция осуществляется в терминальной гуанидиновой группе L-аргинина (Х.М. Марков, 2005). Одновременно помимо оксида азота образуются соответствующие количества L-цитролина, из которого в дальнейшем вновь образуется L- аргинин. Поступление последнего в клетки эндотелия зависит от активности ряда факторов: мембраносвязанной транспортной системы у⁺ (высокоактивный Na-независимый переносчик щелочных амноокислот), активности аргиназы др. факторов.

Катализатором этих реакций является синтаза оксида азота (W.K.Alderton et al., 2001). Ресинтез цитролина в аргинин катализируется ферментами сукцинатсинтазой и аргинин – сукцинатлиазой. К продуктам метаболизма аргинина относятся L-орнитин, L-цитруллин, L-пролин и др.

Являясь источником образования оксида азота, L-аргинин участвует во многих регуляторных реакциях: в поддержании сосудистого тонуса, механизмах коагуляции, обмене липидов, синтезе белка, выполняет функцию антиоксиданта, стимулирует инкрецию таких гормонов, как инсулин, глюкагон, пролактин, большую роль играет в функционировании центральной нервной системы, участвует в нормализации функций половых органов, служит одним из самых эффективных стимуляторов секреции соматотропного гормона, оказывает благоприятное влияние на рН-зависимые

сигнальные механизмы эндотелиальных клеток и др. К продуктам метаболизма L-аргинина, кроме оксида азота, относятся мочевины, креатинин.

Синтез оксида азота может продолжаться некоторое время в очагах ишемии и после блокады синтаз, без кислорода и аргинина нитритным путем, либо за счет реакции между аргинином и перекисью водорода. Осуществляется синтез оксида азота последовательно, при этом могут образовываться и другие формы окислов азота, но они ядовиты, оказывают токсический эффект.

На образование 1 моля оксида азота расходуется 2 моля кислорода и 1,5 НАДФН. Схематически реакция образования оксида азота выглядит следующим образом:

* исходным продуктом является аргинин, азот его иминной группы ($H-N=$) окисляется путем гидроксирования до гидроксимины ($HO-N=$); перенос электронов контролируется кальций-кальмодулином под влиянием комплекса между редуцтазным и оксидазным участком;

* при дальнейшем окислении азот отщепляется в виде оксида азота (NO);

* L- аргинин при этом превращается в L-цитруллин (вместо иминной группы в нем образуется кетогруппа).

Внутриклеточная концентрация аминокислоты L-аргинина зависит от ее поступления с пищей, а также ресинтеза в организме, ее активного транспорта внутрь клеток, синтезирующих оксид азота, и активности обеих изоформ аргиназы, катализирующей расщепление данной аминокислоты.

На каждой стадии используется молекулярный кислород и НАДФН, являющийся донором протонов и высокоэнергетических электронов. Описанный выше механизм образования оксида азота обеспечивает преобразование сразу двух молекул L-аргинина.

Итак, в образовании оксида азота принимают участие 5 кофакторов: $ВН_4$ (тетрагидробиоптерин), НАДФН, (FAD) флавинаденидиннуклеотид, (FMN), а также флавинмонопнуклеотид, протопорфирин IX (PPIX) и кальмодулин (CaM). В сосудистой стенке преобладает синтаза eNOS, которая локализована в лакунообразных участках клеточной мембраны, ассоциирована с кавеолином. В этом состоянии ее активность резко снижена. Реакция ускоряется внешними стимулами, перечисленными выше. Под влиянием комплекса кальций-кальмодулин eNO-синтаза активируется, в результате чего выделяется небольшое количество оксида азота (пикомоли).

У здорового человека в сутки образуется 1 ммоль оксида азота. Однако имеет большее значение не средний уровень оксида азота, а его локализация, поскольку радиус действия оксида азота все же чрезвычайно мал, составляет не более 0,5 мм.

Поэтому в организме существует так называемая «целевая доставка» оксида азота в необходимое место. Оксид азота, являясь и нейромедиатором, и модулятором, выполняет свои функции, подчиняясь *трем основным правилам:*

* *целевая доставка к необходимому месту действия;*

* *локальное достижение высокой концентрации (в эксперименте показано, что при этом общий уровень оксида азота в организме может быть даже снижен, S.Turner et al.,2001);*

* *высокая активность оксида азота носит кратковременный характер, поскольку гормон быстро разрушается.*

В физиологических условиях уровень оксида азота в организме *контролируется несколькими механизмами саморегуляции:*

* *между активностью синтаз NOS и количеством синтезированного оксида азота в норме существует отрицательная обратная связь (M.Counture et al.,2001); оксид азота активирует гуанилатциклазу, синтазы оксида азота могут затем нитрозироваться (оксид азота присоединяется к белку синтазы NOS, в результате чего белок теряет свои свойства – фермент блокируется);*

* *очень сильная система саморегуляции стимулируется изменением величины напряжения сдвига – чем больше кровотока, тем сильнее возбуждающее влияние напряжения сдвига на эндотелий, и, соответственно, больше синтез оксида азота; но поскольку последний вызывает вазодилатацию, то величина напряжения сдвига начнет уменьшаться и тем самым уменьшится и синтез оксида азота;*

* *в эндотелии имеются специфические возбуждающие и тормозные факторы; как сказано ранее, источником синтеза оксида азота является аминокислота L- аргинин, которая под действием синтаз превращается в оксид азота; увеличение содержания последнего стимулирует синтез блокатора N-мономер-L- аргинин, который прерывает реакцию синтеза оксида азота.*

На различные звенья синтеза NO оказывают влияние многочисленные факторы стимулирующего, тормозного или модулирующего характера. Имеет значение и вид синтазы (см. ниже). Как уже указывалось, сильным стимулятором синтеза оксида азота является увеличение напряжения сдвига (В.М.Хаяутин и соавт.,1998). Ацетилхолин, кинины (в том числе брадикинин) не только стимулируют образование оксида азота, но и предохраняют его от разрушающего действия ангиотензина. Оксид вызывает реакцию нитрозирования, особенно часто нитрозируются те белки, имеющие в своем составе серосодержащие аминокислотные остатки (метионин, цистеин, цистин). В

таком случае белок может приобрести или, наоборот, утратить ферментативные свойства (I.T. Demchenko et al.,2000).

NO окисляется до нитритов и нитратов (NO_2^- и NO_3^-), которые являются конечными продуктами обмена оксида азота в организме млекопитающих и человека. Продукты окисления выводятся в основном почками (M. Kelm, 1999). Соли нитритов и нитратов хорошо растворимы в воде, не депонируются клетками, но могут накапливаться в асцитической или плевральной жидкостях (M.Kelm,1999, J.Such et al.,2001).

В настоящее время утвердилось деление изомеров синтаз NOS на три группы:

* нейрональная синтаза – NOS, или nNOS, первоначально обнаружена в нейронах центральной и периферической нервной системы,

* индуцибельная синтаза NOS-2, или iNOS, как считалось раньше, не экспрессируется постоянно, ее синтез может быть индуцирован во многих клетках организма; находится она в активированных макрофагах, в купферовских клетках печени;

* эндотелиальная синтаза NOS-3, или eNOS, обнаружена в клетках сосудистого эндотелия.

Функции и локализация изомеров синтаз в организме относительно специфичны, что определяется как функцией органа, так и общим состоянием организма (Н.Г. Грацианский, 1998; Ю.В. Гервазиев, Н.Н.Соколов, 1999; И.Н.Зотова и соавт.,2002).

2.1.1.3. Механизм действия оксида азота

Оксид азота является одним из важных внутриклеточных факторов, производящих в клетке энергию: он *стимулирует* превращение ГТФ в цГМФ, активируя фермент *гуанилатциклазу*. В организме гуанилатциклаза существует в двух формах: *растворимой и мембраносвязанной*. Обе формы отличаются своими механизмами регуляции.

Растворимая гуанилатциклаза – гетеродимер, состоящий из двух иммунологически различных субъединиц. Из мозга человека были выделены обе субъединицы, которые обозначают как альфа-2 и бета-2. Растворимая гуанилатциклаза содержит гем. Количество изоформ гуанилатциклазы пока неизвестно, но наличие этих двух субъединиц в каждой обязательно (A.J.Hobbs,1997). Мембранная форма гуанилатциклазы состоит из одной полипептидной цепи. В основе молекулярных механизмов физиологических эффектов оксида азота лежит *растворимая* форма гуанилатциклазы.

Оксид азота является эндогенным активатором растворимой гуанилатциклазы, локализуемой в цитозоле: *он реагирует с атомом железа гема, образуя следующую*

связь – Fe-N. Активированная гуанилатциклаза превращает гуанидинтрифосфат (ГТФ) в циклический гуанидинмонофосфат (цГМФ). Последний, в свою очередь, являясь вторичным мессенджером – мощным регулятором метаболизма клетки, в значительной степени определяет ее функции. Циклический гуанидин-монофосфат стимулирует протеинкиназу G (рис.4).

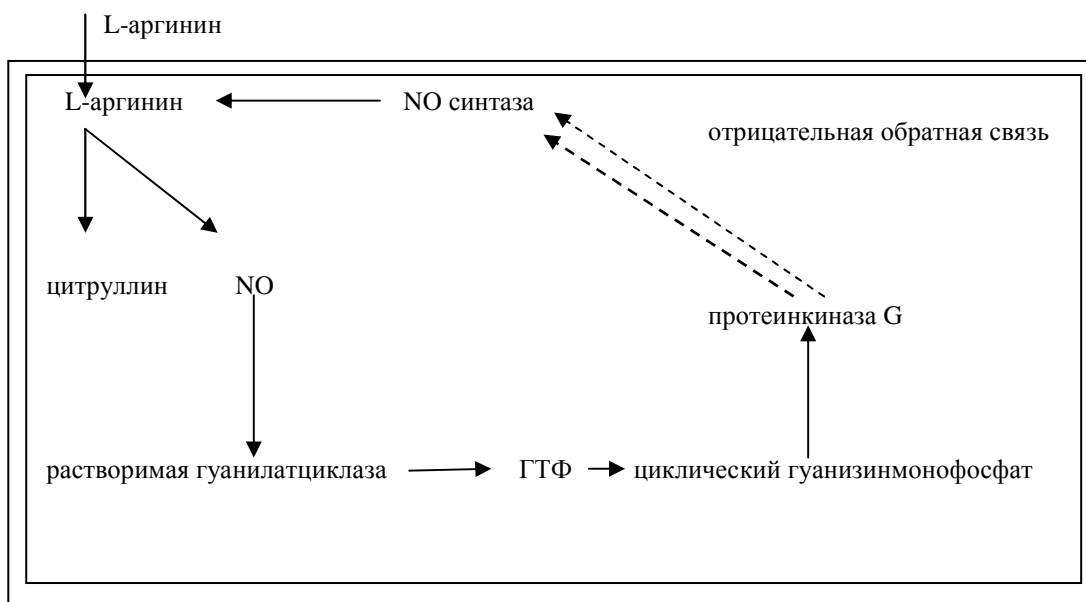


Рис. 4. Синтез оксида азота

Таким образом, для данного этапа реакций характерно участие трех ферментов: *NO-синтазы, растворимой гуанилатциклазы и протеинкиназы G* (рис. 4). Основная особенность этих реакций заключается в том, что оксид азота может образовываться в одной клетке и воздействовать как на свою (интракринно) в качестве мессенджера, а также на соседние – паракринно, т.е. паракринно-интракринно. Все механизмы воздействия этих ферментов в клетке пока не выяснены, но известно, что эти три активных вещества (*оксид азота, растворимая гуанилатциклаза и протеинкиназа G*) образуют в клетке *сложные прямые и обратные разветвленные связи*.

Для двух изоформ синтаз, порождающих оксид азота, необходим кальций, образующий *кальмодулин (связь кальция с белком)*. Оксид азота может оказывать непосредственное влияние, но возможен и другой вариант: оксид азота связывается с железом-и/или с серосодержащими соединениями, образуя *эндотелиальный фактор расслабления (ЭФР)*. Благодаря этому в систему вовлекается большое количество новых мессенджеров, регуляторная система становится многофункциональной, но действующим ее началом является оксид азота.

Повышение активности циклического гуанозинмонофосфата в клетках приводит к *уменьшению содержания внутриклеточного кальция*. Поэтому гладкие мышцы сосудов

расслабляются, а функциональная способность тромбоцитов понижается, так как ионы кальция необходимы как для сокращения мышц, так и для процессов коагуляции. Кроме того, избыток кальция может блокировать образование энергии в митохондриях, менять состояние белков.

Оксид азота также изменяет сульфгидрильные группы (тиоловые, SH) и степень окисления металлов, входящих в состав комплексных соединений. Еще одним механизмом расслабления гладких мышц в этих условиях является гиперполяризующий эффект ионов калия, выходящих из клетки наружу клеточной мембраны через калий-кальциевые каналы (эффект протеинкиназы G, повышающей проницаемость калиевых каналов).

Большое разнообразие функций оксида азота объясняют отчасти его влиянием на процесс фосфорилирования белков в результате действия киназ. *Точками приложения оксида азота служат белки ионных каналов, ферментов, рецепторов, факторы транскрипции – все белки, у которых в состав аллостерических или активных центров входят либо металлы, либо тиоловые группы (Дж.М.Фаллер, Д.Шилдс, 2004).*

Таким образом, внутриклеточно функционирует сигнальная система, схема которой в упрощенном виде представлена на рис. 4. Следует иметь в виду, что компоненты, входящие в состав данной схемы, помимо обозначенных связей, устанавливают еще ряд связей с целым рядом других систем. Другими словами все связи каждого компонента системы *широко разветвлены, являются многокомпонентными.*

Растворимая гуанилатциклаза – гемсодержащий фермент. Гем отвечает за чувствительность фермента к оксиду азота. Очищенная гуанилатциклаза содержит одну молекулу гема на молекулу белка. Связь гема с белковой молекулой гуанилатциклазы лабильна. При окислении Fe^{2+} в Fe^{3+} гуанилатциклаза теряет чувствительность к оксиду азота. Поэтому восстанавливающие агенты (тиолы, аскорбиновая кислота) повышают активность фермента. Гуанилатциклаза – сульфгидрильный фермент, SH-группы которого лабильны, легко окисляются, что способствует активации фермента. Но продолжительное действие окислителей ингибирует фермент.

Оксид азота активирует гуанилатциклазу, *взаимодействуя с атомом железа гема.* Для координации гемовой группы в гуанилатциклазе необходим остаток цистеина. Нитрозил-гемовые комплексы могут образовываться и в результате воздействия оксида азота с гемом других гемсодержащих белков (гемоглобина, миоглобина, каталазы). Присоединение оксида азота к какому-либо веществу происходит благодаря образованию химической связи между атомом азота и одним из атомов нитрозируемого

вещества. Например, оксид азота может присоединиться к белкам, имеющим в своем составе серосодержащие аминокислотные остатки (I.T. Demchenko et al.,2000), или в динитрозольные комплексы железа с тиоловыми лигандами (А.Ф.Ванин,1998), образуя в тканях депо. В результате такой реакции белок может приобрести или утратить ферментные свойства. Особое значение придается оксиду азота в его реакциях с так называемыми *белками адаптации (стресс-белки, Ф.З.Меерсон, 1984)*, вырабатываемые при любом стрессорном воздействии (холод, гипоксия, ишемия миокарда, атеросклероз и т.п.). Стресс-белки активируют NO-синтазу, вырабатывающую оксид азота, который вместе со стресс-белками вызывает следующие эффекты (А.А.Хадарцев,1999):

- * связывает жирные кислоты;
- * увеличивает активность антиоксидантных ферментов;
- * восстанавливает сократительные и мембранные белки;
- * связывает кальмодулин, что исключает повреждающее действие избытка ионов кальция (В.Н.Морозов, А.А. Хадарцев, 1998; А.А. Хадарцев,1999).

Оксид азота связывается с различными поверхностными мишенями клетки, переходя из одной среды в другую по механизму *диффузии*. Оказывает существенное влияние на ионные каналы, мембранные рецепторы, G-белки, некоторые ферменты. Как показали Т.В.Balton, D.J. Beech (1992); И.С. Северина (1998); М.Fukao et al. (1999);

И.В.Грибкова и соавт.(2002) и др., цГМФ активизирует K_{Ca}^{2+} -каналы биологических мембран. Мембранные каналы – это специфические протеины, которые транспортируют ионы калия и кальция в присутствии цГМФ. В гладких мышцах калий-кальциевые каналы обладают большой плотностью (более 1000 каналов на клетку). В присутствии цГМФ каналы открываются, что доказано экспериментально (И.С.Северина, 1998; Г.А.Дроздова и соавт.,2002; и др.). «Засорение» митохондрий кальцием – эта идея лежит в основе многих теорий развития артериальной гипертензии (Ю.В. Постнов, 2004).

1.Оксид азота – очень сильный вазодилататор, его сосудорасширяющий эффект осуществляется при участии следующих механизмов.

* *Удаление избытка ионов кальция из клеток. Этот процесс особенно важен в нейронах, гладких мышцах сосудов, кардиомиоцитах, в тромбоцитах, а также и в других специализированных клетках.* Нормализация уровня кальция в высоко дифференцированных клетках предохраняет их от гибели. В норме ионы кальция регулируют образование энергии в митохондриях, но при избытке кальция происходит нарушение активности ионных насосов, блокируются митохондрии и образование

энергии нарушается. Кальций необходим для сокращения мышц (реакции актина с миозином). Удаление избытка ионов кальция из гладких мышц сосудов предотвращает их сокращение, мышцы расслабляются (сосуды расширяются), а уменьшение кальция в тромбоцитах и в плазме крови предупреждает гемокоагуляцию.

* Сосудорасширяющее действие оксида азота поддерживается еще одним ионным механизмом. ПК-G фосфорилирует калиевые каналы, из-за чего калий по градиенту концентрации выходит наружу, вызывая *гиперполяризацию клеточной мембраны (т.е. торможение клетки)*, что еще больше тормозит сокращение гладких мышц и способствует расширению сосудов .

* Оксид азота опосредует эффекты таких эндотелийзависимых вазодилататоров, как ацетилхолин, брадикинин, гистамин и другие, тормозит образование эндотелийзависимых вазоконстрикторов (эндотелинов, ангиотензина, тромбоксана), блокирует высвобождение норадреналина из окончаний симпатической нервной системы и образование эндотелием ангиотензина.

2. Антитромбогенный эффект оксида азота.

* Содержание ионов кальция уменьшается и в тромбоцитах, что препятствует образованию тромбов, поскольку кальций необходим во всех этапах тромбообразования, а калий, вызывая гиперполяризацию клеточной мембраны, поддерживает действие, оказываемое выходом кальция из клеток. Оксид азота тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов (S.Monada et al.,1991). Поэтому очень четко выражено и другое очень важное направление действия оксида азота – *предотвращение гемокоагуляции*. Оксид азота тормозит образование эндотелиальных адгезивных молекул, противодействует влиянию коагулянтов, может блокировать плазменные коагулянты. Он оказывает защитное действие при тромботической ишемии, адгезивных влияниях. Большую роль в антикоагулянтных эффектах оксида азота играет, как показано выше, его способность регулировать внутриклеточное содержание ионов кальция в гладких мышцах сосудов и в тромбоцитах путем активирования кальцийзависимых кальциево-калиевых каналов через цГМФ-зависимый механизм (И.В.Грибкова и соавт., 2002). Оксид азота, образовавшийся в тромбоцитах и лейкоцитах под влиянием двух синтаз (эндотелиальной и индуцибельной), предотвращает адгезию, агрегацию и секрецию тромбоцитов, т.е. оказывает *атромбогенный эффект*. NO блокирует тромбогенный эффект тромбоцитов и в другом направлении, *предотвращая действие вазоконстрикторов* (тромбоксана, серотонина и др.), выделяемых тромбоцитами. Тем самым тромбоциты становятся более устойчивыми. На основании проведенных экспериментов И.С. Северина (2002)

пришла к выводу, что цГМФ, предотвращая распад фосфолипидов, способствует высвобождению внутриклеточных ионов кальция, препятствуя тем самым накоплению этих ионов в тромбоцитах и агрегации последних. Кроме того, цГМФ активирует цГМФ-зависимую протеиназу тромбоцитов, которая, фосфорилируя ряд эндогенных субстратов, тоже предотвращает агрегацию тромбоцитов. Аналогичные эффекты наблюдали как в физиологических состояниях, так и при травме М.М.Абакумов и соавт.(2002).

3. Оксид азота регулирует активность факторов роста: стимулирует ангиогенез, но тормозит разрастание гладких мышц в сосудах.

В акте сокращения и расслабления гладких сосудистых мышц участвует не только система оксида азота. В этом процессе «переплетаются интересы» по меньшей мере трех систем: кроме оксида азота, участвуют также альфа- и бета-адренергические системы, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, эндотелины, вазопрессин, а также фосфолипаза

На эндотелии многих сосудов имеются альфа₂-рецепторы, при стимуляции которых адреналином на апикальной стороне клетки с помощью белка G тормозится аденилатциклаза (т.е. путь образования энергии цАМФ). В это же время с базальной стороны секретируется оксид азота, вызывая расслабление гладких мышц сосудов по механизму образования гуанилатциклазы, активирующей протеинкиназу G. Последняя открывает путь образования энергии через цГМФ и приводит к снижению в цитоплазме содержания ионов кальция. В данном переплетении эффектов отношения между регуляторными системами носят реципрокный характер. Имеются и другие комбинации воздействий, где отмечаются синергические связи. Экспериментально доказано, что оксид азота является *сигнальной системой для сосудорасширяющего действия ацетилхолина* (эндотелийзависимый эффект) и *углекислого газа*.

* Поскольку оксид азота *участвует в регуляции эндотелиальных ростовых факторов, то гладкие мышцы сосудов в норме не разрастаются и, соответственно, размеры стенок сосудов не увеличиваются, а просвет сосудов не только не уменьшается, но даже растет – оксид азота вызывает вазодилатацию соответственно уровню обмена веществ данного участка организма.*

* Оксид азота стимулирует ангиогенез: увеличивает рост капилляров.

4. Влияние на сердечную мышцу, легкие, почку.

* В физиологических дозах оксид азота оказывает *положительное тропное влияние на сердечную мышцу*, увеличивая силу и частоту сердечных сокращений (R.A. Killy et al.,1996). При этом возрастает коронарный кровоток (J.Bordini et al.,2002; A.

Djeraba et al.,2002). NO оказывает благоприятное воздействие на кровообращение в почках, легких, а также на подвижность ресничек бронхов, их иммунную защиту.

5. Регулирует апоптоз. Но эффекты оксида азота в большей степени зависят от количества этого гормона, а также от состояния гуанилатциклазы: в небольших концентрациях оксид азота уменьшает апоптоз, в больших – увеличивает.

Для вазодилаторного эффекта оксида азота необходима активация растворимой гуанилатциклазы (рис.5) по NO-зависимому механизму с участием гемафермента (И.С. Северина,1998). Растворимая гуанилатциклаза тромбоцитов не активируется оксидом азота, что дает основание И.С.Севериной (1998) предположить отсутствие гема в молекуле данного фермента.

Согласно одним представлениям оксид азота в физиологических дозах, диффундируя из эндотелиоцитов на базальную мембрану гладких мышц сосудов, обеспечивает активизацию растворимой гуанилатциклазы, которая, вызывая вазодилатацию сосуда, увеличивает кровоснабжение органа.

По другим данным оксид азота предварительно связывается с железо- и (или) серосодержащими соединениями, образуя эндотелиальный фактор релаксации (ЭФР). Действующим началом поледнего является высвобождающийся оксид азота, который, поступая в соседние клетки, повышает концентрацию цГМФ, активируя растворимую гуанилатциклазу и протеинкиназу G.

Итак, суммируя все вышесказанное, можно схематически представить вазодилаторный эффект оксида азота следующим образом (рис.5).

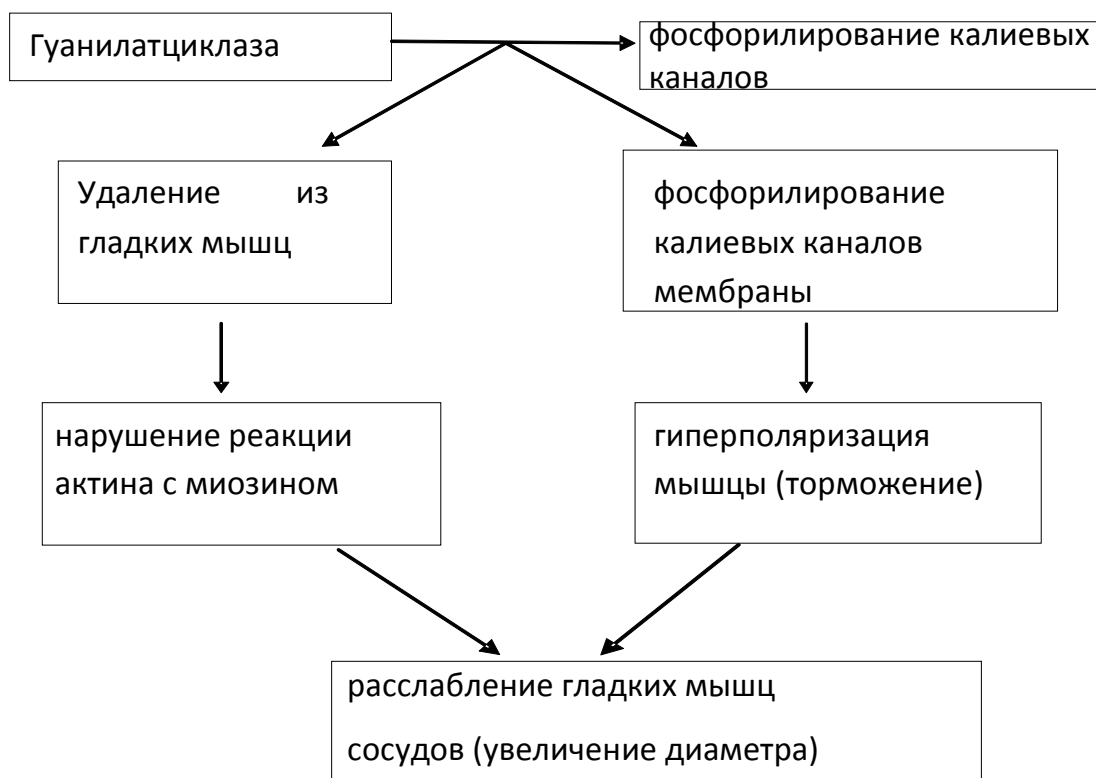


Рис 5. Схема вазодилаторного эффекта NO

6. Оксид азота является сигнальной молекулой и для *органов пищеварения*, вызывая расслабление гладких мышц пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника, желчного пузыря, сфинктера Одди (S. Jyotheeswaran et al.,2000; S. Yoneda, H. Susuki,2001; A. Gonzales,S. K. Sarma,2001; K.Takeuchi et. al.,2001; и др.). NO выполняет роль медиатора внешней секреции поджелудочной железы и служит одним из медиаторов секреции бикарбонатов в двенадцатиперстной кишке в ответ на действие кислого содержимого желудка (K.Takeuchi et al.,2002; и др.).

Оксид азота защищает слизистую оболочку желудка от химических и механических повреждающих влияний, этилового спирта и желчи (K.S. Helmer et al.,2002; и др.). В последние годы оксид азота начали добавлять в таблетки некоторых повреждающих (ульцерогенных) лекарств (преднизолона, аспирина, индометацина), тем самым снижая негативное действие последних (C.Napoli et al.,2002; и др.).

Вазодилатация под влиянием оксида азота возникает не только местно, в области его синтеза. Образуюсь в большом количестве, NO попадает и в кровь. Поэтому сосудорасширяющий эффект может быть не только местным, но и достаточно обширным, несмотря на быстрое разрушение гормона (Л.И.Осадчий и соавт., 2003),

ибо оксид азота в физиологических условиях образуется в достаточном количестве и в других клетках. Особенно сильно в этих условиях расширяются сосуды мозга.

7. Оксид азота обладает и *антибактерицидной* функцией. Макрофаги ингибируют пролиферацию лимфоцитов NO-зависимым механизмом. В костном мозге оксид азота играет роль медиатора супрессорных клеток. Интерферон γ является сильным индуктором синтеза оксида азота. Последний защищает внутреннюю среду от проникновения в нее микроорганизмов через слизистые оболочки и кожу. NO подавляет рост и размножение микробов разных видов (M.S.Alam et al.,2002; W.M.Hon et al.,2002). Для активирования и пролиферации лимфоцитов обязательно участие оксида азота (L.W. Dobrucki et al., 2000). Одним из способов, которым оксид азота реализует свои антимикробные свойства, является фагоцитоз: оксид азота содействует фагоцитированию микробов (F.Schonlau,2000). При инфекционных заболеваниях повышенный синтез оксида азота является защитной реакцией, так как NO участвует в клеточно-опосредованном иммунном ответе (M.A. Tuheradge,1999). Оксид азота обнаружен в органах иммунной системы и доказано его участие в иммунитете. Эти эффекты оксида азота экспериментально и клинически подтверждены на сосудах мозга, сердца, тонкой кишки и других органах (J.P.Cooke,1994; B.S.Osmar et al.,1998; А.Ф. Ванин, 2000; О.А. Гомазков,2001; и др.).

Печень использует усиленный синтез оксида азота для защиты внутренней среды организма от микроорганизмов, токсических веществ, поступающих не только из кишечника, но и попадающих в организм через слизистые оболочки и кожу. Синтез оксида азота печенью возрастает при наличии во внутренней среде организма вирулентных бактерий, провоспалительных цитокинов (P.D.Freeswick et al.,1994). Считают, что бактерицидный эффект оксида азота обеспечивается его взаимодействием в клетках с кислородом, также обладающим бактерицидным действием, так как при этом увеличивается содержание активных радикалов. В костном мозге оксид азота является сильным медиатором супрессорных клеток.

8. В последние годы обнаружено, что оксид азота оказывает и *метаболический эффект*: гистогормон является универсальным *регулятором клеточного и тканевого обмена веществ, опосредуя многочисленные химические реакции в организме* (Т.Ф.Lusher, М.Вarton,1997; М.М.Ассадулаев и соавт.,2003). Разнообразие функций оксида азота обусловлено его воздействием на *процесс фосфорилирования белков при участии киназ*. Поэтому под влиянием оксида азота оказываются белки ионных каналов, переносчики, ферменты, рецепторы. Оксид азота может угнетать синтез белка и коллагена. Присоединение оксида азота к какому-либо веществу

происходит благодаря образованию химической связи между атомом азота и одним из атомов нитрозируемого вещества. Например, оксид азота может присоединиться к белкам, имеющим в своем составе серосодержащие аминокислотные остатки (I.T.Demchenko et al.,2000). В результате такой реакции белок приобретает или утрачивает свойства фермента. Оксид азота легко диффундирует в клетку к своим внутриклеточным мишеням.

9. В ЦНС оксид азота синтезируется многими нейронами и глиальными клетками специфической нейрональной NO-синтазой, участвует в установлении связей между нейронами в качестве нейротрансмитера или модулятора. Такие синапсы получили название *нитрергических* (рис.6).



Рис.6. Роль оксида азота в ЦНС

Оксид азота образуется многими нейронами мозжечка (корзинчатые клетки и клетки-зерна). Вырабатывают его также клетки подкорковых ядер и коры больших полушарий. В мозгу оксид азота выполняет следующие основные функции:

* функцию классического внутриклеточного *мессенджера*, что чаще всего происходит при раздражении нейронов медиаторами ГАМК или глутаминовой кислотой;

* функцию *медиатора*, причем для этого не нужны синапсы, так как оксид азота диффундирует в нейроны, минуя синапсы;

* функцию внутриклеточного *месенджера* в нейронах, которые имеют *NMDA-рецепторы глутаминовой кислоты, являющиеся ионотропными*; при возбуждении этих рецепторов открываются ионные каналы для кальция, который входит в клетку и активирует нейрональную NO-синтазу, запуская процесс синтеза оксида азота и все последующие реакции; в итоге, система оксида азота способствует *проявлению*

возбуждающего эффекта глутаминовой кислоты: оксид азота открывает на постсинаптической мембране натриевые каналы, в результате чего натрий по градиенту концентрации передвигается внутрь клетки, вызывая образование возбуждающих постсинаптических потенциалов, суммирующихся затем в потенциал действия, т.е. в возбуждение.

Поскольку нарушение функционирования глутаматэргических синапсов участвует в развитии таких тяжелых заболеваний, как эпилепсия, считают, что и оксид азота может быть причастным к этим процессам, особенно к так называемой *глутаматной нейротоксичности*. Предполагают, что NO принимает участие в нейродегенеративных заболеваниях ЦНС таких, как болезнь Паркинсона, Альцгеймера, ишемический инсульт и др.

Субпиаальные растральные вентромедулярные отделы ЦНС стимулируют генерацию дыхательного ритма; разрушение этих ядер, ретрофациальных и трапецевидных, вызывает гиповентиляцию, снижение реакции дыхания на гиперкалиемию; в физиологических условиях передача сигналов в этих нейронах происходит с участием глутаминэргических синапсов, модулятором в которых является оксид азота (В.Ф. Пятин, В.С. Татарников, 2003);

Оксид азота может модулировать реакцию дыхательного центра на гиперкапнию, воздействуя на секрецию медиатора в глутаминэргических синапсах (В.Ф.Пятин, В.С. Татарников, 2003).

В отличие от обычных медиаторов, как сказано выше, оксид азота не скапливается в синапсах, не входит в состав везикул, а выделяется в синаптическую щель путем *диффузии*, а не *экзоцитоза*, как обычные медиаторы.

Нитрергическими являются некоторые синапсы в аркуатовентромедиальном комплексе гипоталамуса, в его небольших нейронах и некоторые нервно-мышечные синапсы, вызывающие расслабление мышц.

Оксид азота участвует в регуляции и ремоделировании синаптических связей, координации нервной деятельности (К.С.Раевский и соавт., 2000). Повышая уровень синтеза цГМФ, оксид азота оказывает влияние на железосодержащие компоненты дыхательной цепи митохондрий, может защищать нейроны от токсического действия глутамата. Поэтому оксид азота, по данным В.Ф. Пятина и В.С.Татарникова (2003), воздействует на реакцию дыхательного центра в условиях гиперкапнии, модулируя секрецию медиатора в глутаматэргических синапсах ростральных вентро-медулярных структурах.

Участие NO в активации тех же небольших по размеру нейронов акуатновентромедиального комплекса гипоталамо-гипофизарной системы в качестве нейромедиатора может быть следующим. Нейроны одного типа в ответ на адренергические сигналы (стрессорные стимулы) вырабатывают оксид азота. Последний действует на другие нейроны, вырабатывающие статины или либерины. Таков механизм образования, например, люлилиберина, контролирующегося ЛГ-рилизинг-фактором гипоталамуса. Синтез люлилиберина регулирует овуляцию.

Интерес вызывает следующий факт: к нейронам второго типа аркуатновентрального комплекса подходят аксоны тормозных ГАМК-ергических нейронов, активность которых модулируется нейронами первого типа с участием оксида азота. NO диффундирует в аксоны тормозных нейронов, стимулируя выработку ГАМК. Возникают сложные взаимоотношения: в качестве медиатора оксид азота стимулирует выделение люлиберина, а в роли модулятора оксид азота может притормозить этот процесс. Блокада синтеза оксида азота метиловым эфиром L-нитро-L-аргинина сопровождается понижением экспрессии гена cFos в гипоталамусе в ответ на стрессорные ситуации.

Оксид азота является *модулятором* передачи импульсов и через ангиотензиновые рецепторы второго типа. Такая реакция характерна для дилатации коронарных микроартерий (W.Batenburg et al., 2003). NO способствует возникновению гипотонии в большом и малом кругах кровообращения, содействуя расслаблению гладких мышц кровеносных сосудов (К.М. Наас, 2002). Действие альдостерона на сосуды почек тоже опосредуется NO (B. Schmidt et al., 2003). Работами О.А. Лебедько и С.С. Тимошина (2003) показано, что оксид азота участвует в осуществлении влияния опиоидных пептидов (в частности, динорфина А) на слизистую оболочку трахеи новорожденных белых крыс. Динорфин оказывает тоническое влияние на синтез ДНК в эпителиально-гладкомышечном блоке. Эффект отсутствует после блокады синтеза оксида азота.

В формировании обонятельной памяти, развитии и модуляции болевых ощущений тоже принимает участие оксид азота. Известно, что болевые сигналы на пути к таламусу активируют тонкие и клиновидные ядра – меняют их нейрохимическое состояние. Большую роль в этом процессе играет и оксид азота. И.В.Дюйзен (2003) обнаружил, что в первые часы после болевого раздражения у крыс увеличивается число NO-ергических нейронов в структурах рострального и каудального ядер на ипсилатеральной стороне. Возрастает количество NO-ергических нейронов и на противоположной стороне, так как эти ядра имеют не только прямые проекции от спинальных ганглиев. Но через более продолжительное время, по данным автора,

синтез оксида азота отмечается только в нейронах ипсилатеральной стороны. По мнению автора, таким образом происходит формирование болевого центра в ростральном отделе тонкого ядра.

Резистентность кортикальных нейронов к ишемии экспериментаторы тоже связывают с активностью синтазы NOS-1 за счет белка Vci-2 (H. J. Vidmon et al., 2001).

Весьма важна еще одна особенность системы оксида азота: через цепи ферментов и биологически активных веществ она может активировать не только *гуанилатциклазу*, но и *аденилатциклазу*, превращая АТФ в *цАМФ*. Таким образом, оксид азота может участвовать в образовании *единой энергетической цепи: цАМФ и цГМФ*.

Оксид азота принимает участие и в функционировании периферической нервной системы. В парасимпатической нервной системе он играет роль модулятора эффектов ацетилхолина (без оксида азота ацетилхолин вызывает сужение сосуда).

Суммируя основные эффекты оксида азота в ЦНС в физиологическом состоянии, следует подчеркнуть участие этого гормона в следующих процессах:

- * передаче сигналов в синапсах нервной системы (нейро-секреторных, нервно-мышечных);
- * формировании синапсов;
- * обработке входных сенсорных сигналов;
- * формировании системы обучения, памяти, чувства боли, проведения зрительных сигналов, обоняния;
- * влиянии на синаптическую пластичность;
- * повышении резистентности нейронов коры больших полушарий к ишемии (улучшение кровоснабжения мозга, уменьшение склонности к гемокоагуляции и др.);
- * препятствии развитию апоптоза нервных клеток.

Однако все эти эффекты осуществляются оксидом азота *только в физиологических дозах*.

Итак, оксид азота – один из важных сигнальных механизмов, опосредующих большое количество функций в качестве межклеточного медиатора и внутриклеточного мессенджера. Благодаря оксиду азота эндотелий играет ключевую роль во многих регуляторных процессах, поддерживая нормальный тонус и структуру сосудов, а также соответствующую вязкость крови адекватно состоянию данного органа или ткани. В физиологических условиях оксид азота является *ключевым фактором поддержания гомеостаза*.

Оксид азота, будучи продуктом синтеза эндотелия, в то же время ответственен за состояние последнего, *предохраняя эндотелий от повреждения* (В.Ю.Мареев, 2003; Х.М.Марков, 2005; и др.).

Эффекты оксида азота в значительной степени определяются объемом его секреции, а также от того, результатом синтеза какого изомера синтазы является сам оксид азота. Повышенный синтез оксида азота может наблюдаться при инфекционных и аллергических заболеваниях, при травмах и других патологических состояниях в качестве защитной или адаптивной реакции (см. ч.2 и 3).

Таким образом, ускоряют реакцию образования NO железосодержащие ферменты, в первую очередь гемоглобин, поэтому больше всего оксида азота синтезируется в эндотелии сосудов, где имеются и синтазы и гемоглобин крови. Оксид азота может даже заменить кислород в оксигемоглобине, что, естественно, будет отрицательно сказываться на кислородосвязующей функции крови.

Сильным стимулятором синтеза оксида азота является увеличение скорости кровотока и его давления (напряжение сдвига), что воспринимается механорецепторами эндотелия (см. выше). Поэтому степень чувствительности эндотелия к напряжению сдвига и является важным показателем состояния эндотелия и используется с этой целью в качестве пробы для определения состояния сосудов (Т. В. Балаханов, 1998; М. В. Шестакова и соавт., 2003).

Синтез NO возрастает при раздражении хеморецепторов эндотелия ацетилхолином, кининами. Кинины, в том числе брадикинин, являются сильнейшими стимуляторами синтеза оксида азота, предохраняют его от разрушения. Но оксид азота находится в антагонистических отношениях с ангиотензином, повышение содержания которого угнетает синтез NO, ускоряет разрушение последнего, блокирует его эффекты. При увеличении содержания ангиотензина может происходить окисление оксида азота с образованием токсических соединений (пероксинитрита).

Преобладание или угнетение синтеза оксида азота в каждый данный момент и в определенных органах зависит от соотношения комплекса факторов. Большое значение имеет количество оксида азота, которое не всегда может соответствовать физиологической норме (см. часть вторую).

В последние годы обнаружен генный полиморфизм NO-синтаз. Для гена eNOS известны четыре варианта. У европейцев и монголоидов выявлены аллели с 4 (аллели 4a) и с 5 (аллель 4b) повторами. В европейской белой популяции более распространен аллель 4b. В японской и корейской популяциях превалирует аллель 4a (Р.С.Карпов и соавт., 2001).

В настоящее время утвердилось деление изомеров синтаз NOS на три группы:

* нейрональная синтаза – NOS-I, или nNOS, первоначально обнаружена в нейронах центральной и периферической нервной системе;

* индуцибельная синтаза NOS-2, или iNOS, не экспрессируется постоянно, ее синтез может быть индуцирован во многих клетках организма при чрезвычайных ситуациях;

* эндотелиальная NOS-3, или eNOS, впервые обнаружена в клетках сосудистого эндотелия.

Обилие сведений о роли некоторой специфичности синтеза оксида азота изомерами синтаз потребовало соответствующей попытки обобщения известных в настоящее время фактов.

Ниже приводится схема, обобщающая известные сведения об эффектах оксида азота в зависимости от изоформы его синтазы.

2.1.1.4. Изоформы синтазы оксида азота

(по И. И. Зотовой и соавт., 2002; Т.В. Косянковой и соав., 2003; В. И. Покровскому, Н.А. Виноградову, 2005; и др.)

Тип 1. НЕЙРОНАЛЬНАЯ СИНТАЗА 1-го типа – NO (nNOS)

Функции. Синтаза первого типа – мембраносвязанный белок, локализующийся в кавеолах. Кавеолы – это небольшие инвагинации мембраны с особым составом липидов, последние содержат большое количество холестерина, сфинголипидов и G-белков. Фермент находится на внутренней поверхности плазмолеммы.

Оксид азота синтезируется синтазой при участии ионов кальция, которые регулируют уровень синтазы (кальмодулин, присоединяя ионы кальция, становится кофактором данной синтазы, высвобождая синтазу из ее связи с кавеолами). Поэтому любые процессы, сопровождающиеся накоплением ионов кальция в клетке, особенно при патологии (дефицит энергии, оксидантный стресс, другие формы нарушения транспорта кальция из клетки), приводят к увеличению синтеза оксида азота (К.С. Раевский, 2000).

Оксид азота играет роль медиатора, обеспечивает клеточную сигнализацию в нитрергических нейронах (в том числе в мозжечковых и кортикальных) и глиальных клетках, скелетных мышцах, эпителии бронхов, трахеи, органов пищеварения, мочеполовой системы.

Как считается в последние годы, физиологически необходимый уровень оксида азота синтезируется, в основном, при участии этой синтазы, в связи с чем она получила еще одно название – *конститутивная*.

Эффекты: поддерживает физиологический уровень ионов кальция в клетке, участвует в формировании памяти, модуляции болевого раздражения, координации между нервной активностью и сосудистым тонусом. Активация синтазы способствует снижению артериального давления, являясь сильным антагонистом рецепторов ангиотензина II (S.Ye et al., 2002). Особенно много обнаруживается nNOS в зернистых клетках мозжечка. При церебральной ишемии резистентность соседних неповрежденных нейронов поддерживается активностью данной синтазы и антиапоптотической защитой белка Bcl-2 (H.J. Vidmon et al., 2001).

Эффекты блокирования: повышение агрессивности, небольшие церебральные инфаркты, нарушение регуляции артериального давления, снижение активности синтазы-1 в коре головного мозга.

Тип 2. ИНДУЦИБЕЛЬНАЯ СИНТАЗА 2-го типа – NOS (i NOS)

Функции: цитопротектор, обладает антимикробным действием, является иммунномодулятором; активность фермента не зависит от содержания внутриклеточного кальция, синтезируется, главным образом, в цитозоле макрофагов и купферовских клетках печени. Индукторами являются эндотоксины (гамма-интерферон, фактор некроза опухоли, интерлейкин-1), механическое повреждение стенки сосуда, грамположительные бактерии, беременность, а также многие патологические и адаптивные процессы, т.е. синтаза 2-типа выделяет оксид азота в качестве *приспособительного* механизма, ее активность индуцируется болезнью или повышенной активностью организма. Активация синтазы NOS-2 – *обязательная составная часть многих защитно-приспособительных реакций* (C.Hierholzer, T.R. Billiar, 2001; G.Valacchi et al., 2002). Поэтому данная синтаза и получила название *индуцибельной*.

Эффекты: усиление кровотока в очагах воспаления, возможна гиперпродукция оксида азота (блокируется система саморегуляции) в связи с потерей реактивности сосудов на прессорные стимулы – вплоть до развития септического шока.

Эффекты блокирования: Синтаза NO-2 особенно чувствительна к воздействию стимулирующих и угнетающих агентов. Так, *аминогуанидин* подавляет синтазу NO-2 в большей степени, чем синтазы NO-1 и -3. *Интерферон*, наоборот, активирует синтазу-2 в большей степени, чем -1 и -3. Аналогично, избирательно более активно действуют на

индуцибельную синтазу и другие иммунодепрессанты и иммуностимуляторы, глюкокортикоиды. Повышенный синтез дополнительного количества оксида азота при заболевании, защитно-адаптационных реакциях осуществляется, в основном, за счет активирования синтазы NOS-2. Это еще больше подчеркивает адаптивный характер оксида азота, синтезируемого индуцибельной синтазой-NO. Однако в последние годы обнаружено, что строгой специфической активности этой синтазы все же не наблюдается – синтаза 2 может проявлять повышенную активность и в физиологических условиях, нет резкого различия и в ее реакциях с другими изомерами синтазы на блокаторы и стимуляторы.

Тип 3. ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ СИНТАЗА – NO-3 (eNOS).

Эндотелиальная NO-синтаза локализована на внутренней поверхности плазматической мембраны эндотелиальных клеток, где она ассоциирована с кавеолином. Активность очень низка, зависит от концентрации кальция в клетке. Под влиянием ряда БАВ (ацетилхолина, брадикинина, гистамина, тромбина и др.), «напряжения сдвига» и других стимуляторов происходит вытеснение eNOS из комплекса с кавеолином, синтаза активируется, образуется небольшое количество оксида азота, который вызывает понижение концентрации внутриклеточного кальция.

Функции: клеточная сигнализация; антитромбогенный и вазодилаторный эффекты; мембраносвязанный белок регулируется уровнем кальция (кальмодулин усиливает эффекты синтазы); находится в эндотелии, кардиомиоцитах, легких, почках, тромбоцитах, гиппокампе; оказывает защитную функцию самого эндотелия; играет большую роль в функционировании сердечно-сосудистой системы.

Эффекты: синтаза 1-го типа поддерживает физиологический уровень оксида азота в организме; поэтому определяется как *конститутивная*; синтаза-3 участвует в таких же процессах – расслабление гладких мышц и ингибирование их роста, в антиагрегационном действии, модуляции синтеза эндотелием тромбогенных факторов; оказывает положительное влияние на сократимость миокарда – центральное (нейрогуморальное) и местное хронотропное (положительные эффекты связаны с влиянием оксида азота на кальциевые каналы пейсмекера). Большую роль играет синтаза 3 типа в нормализации артериального давления, ее активация способствует понижению давления.

Врожденные пороки сердца, стойкая артериальная гипертензия – одно из проявлений генетически обусловленного дефицита eNOS. H. Duplain et al.(2001) в эксперименте на мышях со стойкой артериальной гипертензией обнаружили дефицит

синтазы 3-го типа. После интратрахеального введения им аденовирусов, содержащих ген eNOS, артериальное давление понизилось. Но эффект оказался нестойким, так как вирусы были быстро уничтожены защитной системой организма мышей.

Активность синтазы зависит от места ее нахождения в клеточной мембране: она наиболее активна в области caveол. Кофактором для синтазы оксида азота 3 является кальмодулин-Са.

Эффекты блокирования асимметричным диметиларгином (ADMA): нарушается регуляция сосудистого тонуса – происходит сужение сосудов даже у здоровых лиц (умеренно повышается артериальное давление, нарушается эндотелийзависимая сосудистая реакция на ацетилхолин), влияние на сердце отсутствует. В настоящее время многие исследователи придают *нарушению синтеза eNOS ведущую роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции* (J.P. Cooke, 1996; и др.). Гиперхолестеринемия тоже повреждает синтазу eNOS-3.

Как видно из вышеизложенного, функции, которые выполняет оксид азота в разных органах и тканях, неоднозначны: они в значительной степени определяются как видом синтазы, так и органом, где происходит синтез оксида азота. Несмотря на то, что жесткого распределения синтаз оксида азота в организме человека не наблюдается, образование оксида азота и его функции все же в значительной мере определяются и типом синтазы, и ее локализации.

Следует все же иметь в виду наличие общей направленности реакций оксида азота, независимо от типа образовавших его синтаз – это наличие сигнальной и модулирующей функции, вазодилатации и предотвращение свертывания крови, что опосредуется удалением из клетки ионов кальция.

Уровень синтеза оксида азота синтазами 1 и 3 очень небольшой – несколько ммоль./л. Активация индуцибельной синтазы может повышать уровень оксида азота в пределах сотен моль/л.

Предложенная в 1998 году схема действия разных форм синтаз оксида азота неоднократно корректировалась. Так, Н. А. Мазур (2003) предложила различать только два основных вида синтаз NO:

-Ca²⁺ – зависимая нитрооксисинтетаза (e NOS), которая вырабатывается в различных клетках сосудистой системы, преимущественно в эндотелии, участвует в регуляции артериального давления (это синтазы 1 и 3);

-Ca²⁺ – независимая нитрооксисинтетаза (iNOS) – образуется в эндотелии и моноцитах под влиянием иммунологических факторов.

В обзорной статье В.И. Покровский и Н.А.Виноградов (2005), анализируя большое количество клинических и экспериментальных исследований, указывают на *относительность* функциональной специфичности синтаз. Синтез оксида азота авторы тоже делят на две основные формы:

- 1) для физиологически необходимого уровня,
- 2) дополнительный, при адаптационных и патологических реакциях.

Синтазы NOS-1 и NOS-3 поддерживают физиологически необходимый уровень образования оксида азота. Снижение активности нейрональной синтазы в коре головного мозга считают не только спутником, но и одной из причин шизофрении и других психозов (G. Xing et al., 2002). Аналогичный дефект имеет место при стойкой артериальной гипертензии, врожденных пороках сердца (P. J. Kuhlencordt et al., 2001; S.R. Ferreira et al., 2001). В физиологических условиях активность этих синтаз, как сказано выше, поддерживается механизмами саморегуляции.

О специфике синтаз свидетельствуют и другие факты. В качестве примера можно привести результаты исследований Т.Д.Власова (1999), Т.Д.Власова и соавт.(2002), которые обнаружили, что протекторный эффект оксида азота при реперфузии мозга более выражен, если в синтезе оксида азота участвовала нейрональная синтаза eNOS-1. Эта синтаза необходима для поддержания физиологического состояния нервной системы, т.е. она конститутивна.

Синтаза-2 участвует в синтезе дополнительного количества оксида азота при инфекционных и аллергических заболеваниях, травмах, т.е. *при защитно-адаптационных реакциях*, когда возрастает потребность в увеличенном количестве оксида азота (A.H.Chester et al., 2001; Y.Kageyama et al., 2001). В этих условиях синтез оксида азота, осуществляемый преимущественно изоформой NOS-2 в *1000 раз больше, чем при активации других синтаз* (E.Fellty-Bosko et al., 2002). Поэтому синтазу-2 называют *индуцибельной*, так как ее активность индуцируется либо повышенным напряжением, либо патологическим процессом. В этих условиях индуцибельная синтаза-2 является активным участником защитно-адаптационных реакций организма (Y.Nayashi et al., 2001, и др.).

Индукцибельная синтаза iNO может выполнять и цитотоксические и цитостатические функции, участвовать в деструктивных процессах. В работах последних лет показано, что оксид азота, образующийся в бета-клетках поджелудочной железы под влиянием индуцибельной NO-синтазы, принимает активное участие в разрушении и гибели этих же бета-клеток поджелудочной железы (цит. по М.И.Балаболкину и соавт., 2002).

Итак, в физиологическом состоянии оксид азота вырабатывается под влиянием NO-синтаз -1 и -3 в нормальных дозах (1-2 пикограмм) и выполняет свою обычную *сигнальную* функцию в обеспечении метаболизма органов и тканей. И только при наличии факторов, повышающих активность клеток, когда возникает потребность адаптироваться к экстремальным условиям, начинает функционировать синтаза-2.

Однако в последние годы обнаружен ряд фактов, доказывающих отсутствие столь четкого распределения функций синтаз в организме. Обнаружено, что NOS-2 может активироваться и в физиологических условиях, например, в регуляции артериального давления (А.М. Briones et al.,2002, и др.), а синтазы 1-го и 3-го типов могут активизироваться и при различных адаптивных и патологических процессах. Например, активность NOS -1, и/или NOS-2, и/или NOS-3 повышается у мышей при искусственно вызванной бронхиальной астме. Преимущественная реакция изоформ синтазы зависит от породы мышей и характера процесса.

Все же применение различных иммунодепрессантов и иммуностимуляторов дает возможность обнаружить специфичность иммунорегуляторных процессов различных изоформ синтаз оксида азота. Например, аминоксиды подавляют, а интерферон активирует NOS-2 в большей степени, чем NOS-1 и NOS-3 (W.K.Alderton et al,2001). Преимущественное воздействие на активность синтазы NOS-2 проявляется при воздействии и других веществ, особенно при повышении их концентрации (например, глюкозы, этилового спирта). Но такие биологически активные вещества, как глюкокортикоиды, аскорбиновая кислота воздействуют на все синтазы оксида азота (первые – тормозят, вторые – стимулируют). Избыток кислорода уменьшает содержание оксида азота по другому механизму – оксид азота окисляется до нитритов и нитратов (I.T.Demchenko et al.,2000).

При инфекционных и аллергических заболеваниях необходимость в синтезе оксида азота резко возрастает. Эта потребность, как уже указывалось выше, удовлетворяется благодаря значительному повышению активности синтазы NOS-2, которая является активным участником защитно-адаптационных реакций организма (Y. Hayashi et al.,2001; J.C.Preiser et al.,2001). Поэтому название этой синтазы «индуцибельная» вполне соответствует ее функции.

Имеются также данные, свидетельствующие о том, что характер влияния количества оксида азота в нервных центрах определяется не только его количеством, но и локализацией процесса, а также изомером фермента – синтазы (нейрональной, индуцибельной или эндотелиальной), образующей оксид азота. Чаще всего

повышенный уровень оксида азота является следствием повышенной активности индуцибельной синтазы (iNOS).

На основании представленных фактов следует, что изомерам синтазы оксида азота свойственна относительная специфичность при общем направлении вызываемых эффектов.

2.1.1.5. Заключение: характеристика основных свойств и эффектов оксида азота

Оксид азота выполняет в организме очень важную сигнальную роль в сердечно-сосудистой системе, выполняя функции медиатора, модулятора и мессенджера в осуществлении ряда физиологических и биохимических процессов. В последнее время у клиницистов даже возникает вопрос: не следует ли считать, что при всех поражениях сердечно-сосудистой системы следует искать нарушение функций NO? (Х.М.Марков, 2005).

Оксид азота в настоящее время характеризуют как *полифункциональный регулятор, сигнальную молекулу со свойствами медиатора и мессенджера* (К.С.Раевский, 1997; и др.), добавляя при этом, что NO – *универсальный регулятор клеточного и тканевого метаболизма* (рис.7).

Поскольку сосудистая система пронизывает весь организм, то влияние оксида азота ощущается всеми органами и тканями. Этим объясняется чрезвычайно высокий интерес, который проявляют экспериментаторы и клиницисты к оксиду азота. Современная научная литература заполнена сведениями о функциях NO как в физиологическом состоянии организма, так и при различных патологиях, поскольку оксид азота играет важную роль и при патологических состояниях сердечно-сосудистой системы, различных формах нарушения метаболизма и т.п. (см.ч.3).

Основным источником оксида азота в организме является эндотелий сосудов, но образование NO происходит и во многих других клетках и органах, в частности, в мышцах сосудов, тромбоцитах, макрофагах, нейтрофилах, купфферовских клетках печени, многих нейронах, глиальных клетках.

Будучи сигнальной молекулой, оксид азота оказывает влияние на эффекты других биологически активных веществ, принимает участие в различных формах функционирования почти всех органов в норме и при патологии (А.Ф.Ванин, 2000; Н.К.Зенков и соавт., 2000; И.С. Северина, 2002; А.О. Гомазков, 2000; 2001; 2003; Т.В.Косьянкова и соавт., 2003; и др.).

Синтез оксида азота стимулируется активацией многочисленных рецепторов эндотелия: большую роль, как уже упоминалось, играют рецепторы, воспринимающие

напряжение сдвига, стимуляторами секреции и выделения оксида азота являются также такие биологически активные вещества, как ацетилхолин, кинины, серотонин, тромбоксан, тромбин и др. (В.М.Хаютин и соавт., 1979;1993; Н.А.Мазур, 2003; и др.). Отчетливо проявляется эта функция оксида азота в реакции ацетилхолина на сосуды: в физиологических условиях ацетилхолин действует на мускариновые рецепторы, стимулируя синтез и выделение оксида азота, который служит медиатором сосудорасширяющих эффектов ацетилхолина. Если оксид азота не образуется, реакция на ацетилхолин извращается или уменьшается. Поэтому характер реакции кровеносного сосуда на ацетилхолин служит показателем состояния сосуда и зависит, в основном, от синтеза оксида азота (D. M.Gilligen et al., 1994.; С. К.Duke et al. 1995; А.А. Затейщиков, Д.А.Затейщиков, 1998; И.В. Першуков и соавт., 2000; В.Ф.Мордовин и соавт., 2001; и др.). Такой тип реакции принято называть *эндотелийзависимым*.

Без оксида азота вазодилататоры не вызывают соответствующей реакции. Оксид азота тормозит выработку эндотелием адгезивных молекул, противодействует влиянию коагулянтов и вазоконстрикторов (ангиотензина II, эндотелина и др.), может блокировать плазменные коагулянты. Оказывает защитное действие от тромботической ишемии, адгезивных влияний. Основным механизмом антикоагулянтного и вазодилаторного эффектов оксида азота, как об этом сказано выше, является его способность активизировать гуанилатциклазу, которая регулирует содержание ионов кальция и калия в гладких мышцах сосудов и в тромбоцитах путем активирования кальцийзависимых калиевых каналов через цГМФ-зависимый механизм (И.В.Грибкова и соавт., 2002).

Оксид азота, образовавшийся в тромбоцитах и лейкоцитах под влиянием двух синтаз (нейрональной и эндотелиальной), предотвращает адгезию, агрегацию и секрецию тромбоцитов, т.е. оказывает атромбогенный эффект. NO блокирует тромбогенный эффект и в другом направлении, препятствуя действию вазоконстрикторов (тромбоксана, серотонина и др.), выделяемых тромбоцитами. Тем самым тромбоциты становятся более устойчивыми. Особенно важна *защитная* функция оксида азота: NO делает эндотелий более устойчивым к повреждениям, сохраняет его нормальное физиологическое состояние.

Основные направления функций оксида азота представлены на рис.7



Рис. 7. Основные функции оксида азота

Итак, оксид азота является уникальным модулятором многих физиологических процессов в организме, обладает нейромедиаторной функцией во многих синапсах (В.Г.Башкатова и соавт.,2003, и др.). Свойство оксида азота вызывать разносторонние биологические эффекты, поддерживая гомеостаз, в значительной степени определяется состоянием эндотелия.

2.1.1.6. Некоторые функциональные пробы для определения состояния эндотелия

Многогранные функции клетки эндотелия в значительной степени обеспечивают физиологическое состояние местного кровотока, а также и системного кровообращения, причем сигнальную функцию в этом процессе выполняет оксид азота.

Поскольку синтез оксида азота возможен только *неповрежденным* эндотелием, то в основу многих методов, применяющихся в настоящее время для решения вопроса о состоянии последнего, положено определение *уровня синтеза оксида азота эндотелием*. Этот принцип основан на результатах экспериментальных и клинических наблюдений, доказавших, что объем синтеза оксида азота определяется, в первую очередь, состоянием эндотелия. В поврежденном эндотелии этот процесс нарушается.

Поэтому уровень оксида азота считается показателем функционального состояния эндотелия.

1. Пробы на введение ацетилхолина. Как было сказано выше, ацетилхолин вызывает дилатацию сосуда только в том случае, если эндотелий не поврежден и вырабатывает оксид азота, являющийся передатчиком эффектов ацетилхолина на гладкую мышцу. Принцип метода во всех пробах одинаков – регистрация изменений тонуса сосудов руки после введения ацетилхолина. Пробы отличаются принципом регистрации объема кровотока в руке (А. Nitenbery et al.,1998; И.В.Першуков и соавт.,2000; Н.А.Мазур,2003.; и др.) и характером применяемых нагрузок. Так, в качестве нагрузки применяют гиперемию (D.S. Celermajer et al.,1992) или гипервентиляцию (Д. М.Аронов, В.П.Лупанов, 1996), возможны и другие варианты.
2. Пробы с изменением напряжения сдвига. Этот неинвазивный ультразвуковой метод был разработан В.S. Celermajer et al. (1994). Принцип метода заключается в следующем: используется механическая стимуляция потоком крови после временной окклюзии плечевой артерии пневматической манжеткой. Для определения степени нарушения функции эндотелия применяли в своих экспериментальных работах и клинических наблюдениях различные варианты метода изменения напряжения сдвига и другие исследователи (В. М. Хаютин, 1993, 1999; Т. В. Балаханов и соавт,1998; М. В.Шестакова и соавт,2003; и др .).
3. Уровень оксида азота определяется по продуктам его распада (по содержанию в моче нитритов и нитратов).
4. В последние годы разработаны методы химического определения оксида азота в жидких средах организма.

Примечание: согласно данным литературы, все описанные методы дорогостоящие, требуется сложная аппаратура, и, по мнению клиницистов, повторные исследования пока малодоступны.

2.1.1.7.Нитраты как пролекарства оксида азота

Изучение действия оксида азота помогло понять механизм лечебного эффекта нитратов. Нитраты применяются уже более ста лет при ИБС как сосудорасширяющие и обезболивающие вещества. Однако механизм их эффектов стал понятен только после изучения эффектов оксида азота, так как основой действия нитратов, как показали многочисленные наблюдения, является *оксид азота* (Е.В.Кокурина и соавт.,1985; J.Ahlner, 1985;1991; А. Abrams et al.,1985; Nordlander,1987; J.O.Parkel et al.,1996;

Б.А.Сидоренко и соавт.,1998; Б.А.Сидоренко, Д.В. Преображенский, 2000; А.В.Струтынский и соавт., 2000; М.Д.Машковский, 2005; и др.).

Нитраты являются пролекарствами оксида азота. После ряда метаболических реакций в организме они превращаются в оксид азота. В гладких мышцах, например, нитраты вначале образуют диоксид азота (NO₂), а затем – посредник для образования оксида азота – нитрозотиол (R-SNO). Органические нитраты превращаются в оксид азота на внешней стороне клеточной мембраны, кофактором ферментативных превращений служат сероводородные доноры.

Применение нитратов при дисфункции эндотелия означает *воздействие оксида азота на все клетки организма*. Поскольку при повреждении эндотелия многочисленные клетки (эндотелий, кардиомиоциты, гладкие мышцы сосудов, нейроны и др.) испытывают недостаток оксида азота, нитраты становятся источником этого газообразного гормона и тем самым оказывают протекторный эффект на поврежденные клетки. Особенно важно введение экзогенного оксида азота для *восстановления функции самого эндотелия*.

Нитраты широко применяются для профилактики и лечения стабильной стенокардии, острых коронарных синдромов. Основным механизмом устранения приступов стенокардии нитратами является *снижение венозного притока крови к сердцу и уменьшение сопротивления в артериальном русле, т.е. разгрузка миокарда и улучшение кровоснабжения его ишемизированного участка*.

Как стало известно в последние годы, лечебное и профилактическое действие нитратов складывается из следующих процессов.

1. Прием нитратов вызывает увеличение диаметра периферических вен (их вазодилатацию), что достаточно быстро снижает приток крови к сердцу. В сердце уменьшается объем крови (падает преднагрузка), уменьшается конечнодиастолическое давление в желудочках и соответственно диастолическое напряжение мышц желудочков, *стенки последних становятся более растяжимыми (податливыми)*.
2. Снижение диастолического напряжения стенок желудочков (увеличение податливости) дает возможность *коронарным сосудам увеличить свой просвет*, так как внешнее давление на них уменьшается. Соответственно возрастает приток крови к миокарду. Создаются предпосылки для восстановления механизмов местной саморегуляции, происходит также перераспределение кровотока: улучшается кровоснабжение очага ишемии, налаживается и коллатеральное кровоснабжение миокарда.

3. Дилататорный эффект нитратов распространяется не только на вены. Нитраты вызывают также расширение и периферических артерий, но следует отметить, что вазодилататорный эффект артерий все же слабее венозного. Во влиянии нитратов на артерии отмечается следующая градация: более сильно дилатация выражена в крупных артериях, слабее – в мелких и в артериолах, и уже совсем слабо дилатация происходит в прекапиллярных сфинктерах. Нитраты способны уменьшить спазм коронарных сосудов. Благодаря дилатации артериальных сосудов периферическое сосудистое сопротивление понижается и в большом и в малом кругах кровообращения.
4. Понижение пред- и постнагрузки приводит к уменьшению общей нагрузки на сердце и, соответственно, снижается его потребность в кислороде.
5. В результате происходит разгрузка миокарда, что приводит к уменьшению его энергетических затрат.
6. Кровоснабжение миокарда становится адекватным его потребностям: наряду с некоторым снижением потребления кислорода миокардом происходит улучшение кровоснабжения последнего. В результате такого соотношения изменений метаболизма и кровоснабжения сердечной мышцы состояние ишемии уменьшается, что, соответственно, сопровождается антиангинальным эффектом: постепенно уменьшается или совсем прекращается боль.
7. Нитраты широко применяются для купирования и предотвращения приступов стенокардии, а также рекомендуются при хроническом легочном сердце у больных с обструктивными заболеваниями легких, с легочной гипертензией.
8. Местные регуляторные процессы в сердце поддерживаются соответствующим влиянием нитратов и на центральные механизмы регуляции: расширяются сосуды мозга, сетчатки, подавляются сосудосуживающие рефлексy, так как блокируется возбуждение СНС и функционально связанной с ней РААС.

Нитраты обладают способностью *восстанавливать дилатацию сосудов даже при поврежденном эндотелии (например, при атеросклерозе)*. Обычно такую реакцию эндотелий способен поддерживать только в физиологических условиях, поврежденный же эндотелий в ответ на вазодилататоры (в частности, на ацетилхолин), как уже указывалось, может вызывать сужение сосудов.

Нитраты оказывают также спазмолитическое действие на мышцы желчных путей, желудочно-кишечного тракта, бронхов, мочеточников.

Как и оксид азота, нитраты *блокируют тромбообразование*.

Основными формами применяемых нитратов являются органические нитраты. Судя по сведениям литературы, применение пролонгированной формы препарата изосорбид-5-моонитрата (моночинкве ретард, эфокс лонг, моно мак депо) в значительной степени нормализует функции не только левого, но и правого желудочка (А.В.Струтынский и соавт., 2000; и др.). Эти препараты отличаются 100% биодоступностью оксида азота, достаточно продолжительным и эффективным действием, благодаря тому, что относительно медленно всасываются в кровь. Поэтому применение изосорбид-5-моонитрата создает несколько меньше риск возникновения побочных эффектов (А.В. Струтынский и соавт.,2000).

Д.М.Аронов и В.Н.Лупанов (2006), применяя у больных ИБС пролонгированный препарат изосорбид-5-моонитрат, обнаружили впоследствии достоверное увеличение диаметра плечевой артерии и уменьшение скорости кровотока (свидетельство нормальной функции эндотелия). При этом приступы стенокардии сократились на 80%, повысилась толерантность к физической нагрузке. Изосорбид-5-моонитрат, задерживаясь в организме на 4–5 часов, вызывает антиангинальный эффект (J. O.Parker, G.Wisenberg, 1989; Б.А.Сидоренко и соавт.,1998; Б.А.Сидоренко, Д.В.Преображенский ,2000; и др.). Прием изосорбида-5-моонитрата не вызывает феномена «рикошета», явления толерантности (R. Norlender, 1991; Ю.Б.Белоусов, 1997, 1998).

А.В.Струтынский и соавт.(2000) в качестве препаратов, оказывающих положительное влияние на скорость диастолического расслабления, величину преднагрузки и конечного диастолического давления в желудочках, т.е. на все то, что вызывает регрессию гипертрофии миокарда, тоже использовали органические препараты нитратов, а именно, моночинкве ретард. Многочисленные исследования клиницистов подтверждают, что этот препарат отличается 100% биодоступностью, плавным нарастанием концентрации в крови и длительным противоишемическим эффектом (Ю.Б. Белоусов,1997). Моночинкве ретард, вызывая отчетливую венодилатацию, уменьшает преднагрузку и величину конечного диастолического давления в желудочках. В итоге уменьшаются размеры полостей сердца и потребность миокарда в кислороде. Уменьшение фракции предсердного наполнения приводит к снижению риска «застоя» в малом круге кровообращения. Выраженность описанных изменений в результате лечения препаратом моночинкве ретард в значительной степени определялась стадией заболевания.

С.Ю. Марцевич и соавт., (1998) использовали в качестве лечебного препарата при стенокардии изорбид динитрата моно мака депо-100 (фирма «Heinrich Mack»,

Германия). Авторы предлагают во избежание развития толерантности к препарату принимать его с большими промежутками, чтобы концентрация нитратов в крови успевала понизиться. Прием моно мака депо-100 достоверно снижал частоту приступов стенокардии, увеличивал выносливость к физическим нагрузкам.

Согласно результатам наблюдения вышеуказанных авторов, основные положительные эффекты нитратов следующие:

* *расширение системных вен, артерий и артериол;*

* *благоприятное влияние на коронарное кровообращение и снижение потребности миокарда в кислороде;*

* *частичная компенсация нарушенной функции эндотелия (NO, образовавшийся из нитратов, охраняет и восстанавливает функции эндотелия).*

Следовательно, введение в организм нитратов означает дозированное воздействие оксида азота на все клетки, в том числе и на эндотелий.

Но эффекты экзогенного оксида азота все же специфичны. Если в естественных условиях для образования и воздействия оксида очень важным стимулятором является величина напряжения сдвига (поэтому больше оксида азота образуется в артериальной части сосудистого русла, где давление и скорость движения крови больше), то для экзогенных нитратов этот фактор не играет существенной роли. Нитраты равномерно распределяются по сосудистому руслу. И образовавшийся оксид азота в этих условиях оказывает более выраженное влияние *на венозную часть сосудистой системы.*

Основными противопоказаниями для назначения нитратов являются: пониженное артериальное давление, повышенное внутричерепное давление, кровоизлияние в мозг (Д.М.Аронов, В.П.Лупанов, 2006). В этих случаях после введения нитратов возможны предобморочные и обморочные состояния. Нитраты противопоказаны также при совместном применении с препаратами, *ингибирующими фосфодиэстеразу* (виагра, сиалис), так как они потенцируют эффекты оксида азота, в результате чего возможно избыточное падение артериального давления. Также противопоказаны нитраты при закрытоугольной глаукоме и инфаркте миокарда правого желудочка.

Применяющиеся препараты нитратов отличаются многими показателями: продолжительностью и силой воздействия, методом применения, характером побочных эффектов. Исследователи рекомендуют максимально использовать терапевтические свойства препаратов *индивидуально*, сводя к минимуму риск побочных эффектов.

Д.М.Аронов и В.П.Лупанов (2006), обобщив большое количество наблюдений, рекомендуют введение нитратов в качестве антиангинального средства для лечения острого коронарного синдрома, нестабильной и стабильной вазоспастической

стенокардии. Введение нитратов больным инфарктом миокарда на острой стадии заболевания дает положительный эффект уже в первые два дня. Это выражается в ограничении зоны некроза, увеличении коронарного кровотока в первые 4-6 часов (Н.А.Мазур,2005). Нитраты в таких случаях предупреждают ремоделирование миокарда.

Клиницисты рекомендуют прием нитратов и в отдаленные сроки после острых коронарных синдромов (в третьей поддерживающей фазе реабилитации), когда основным методом реабилитации становятся продолжительные физические тренировки. Введение нитратов в этот период удовлетворяет потребность в оксиде азота, так как эндотелий, находящийся еще в состоянии дисфункции, не может его синтезировать. Нитраты в этот период заболевания компенсируют дисфункцию эндотелия. В результате введения нитратов повышается физическая работоспособность, увеличивается переносимость физических нагрузок, уменьшаются клинические и электрофизиологические признаки ишемии миокарда в покое и при нагрузке.

Однако имеются и другие сведения: нитраты, оказывая обезболивающий эффект, тем не менее могут не прекращать возникновение приступов ишемии миокарда (ИБС), иногда эти приступы становятся даже более частыми (В.И.Метелица и соавт., 1991, 1998; J.Cleland, 1996 и др.). В последующих работах В.И.Метелица и соавт.(2000), Е.В.Бочкарева и соавт.(2000) обнаружили, что обезболивание при наличии приступов стенокардии напряжения (т.е. своеобразный разрыв болевого эффекта от спазма сосудов, создающего гипоксию) возможно у некоторых пациентов при недостаточной дозе нитратов (например, изосорбида нитрата). В этих случаях нитраты повышают болевой порог, но не предотвращают спазм сосудов миокарда, в результате чего развивается гипоксия.

Аналогично нитратам действуют и блокаторы кальция. Более значительное влияние оказывает бета-адреноблокатор – пропранолол, он оба эффекта (обезболивающий и уменьшающий приступы стенокардии) вызывает одновременно.

Особенно эффективным оказался селективный бета-адреноблокатор *небивалол* (*небилет*), обладающий способностью модулировать синтез оксида азота эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией. Препарат эффективен при диастолической дисфункции. Исследования SENIORS были посвящены изучению влияния небиволола на смертность и заболеваемость пожилых больных с сердечной недостаточностью. M.D. Flater (2007), ссылаясь на эти исследования, приходит к выводу, что небивалол «является эффективным и хорошо переносимым лекарственным

средством для лечения сердечной недостаточности у больных преклонного возраста». Лечение больных инфарктом миокарда небивололом способствует угнетению повышенной агрегации тромбоцитов, индуцированной АТФ и коллагеном, а также ускорению восстановления нормальной активности физиологических антикоагулянтов за счет усиления активности антикоагулянтного звена гемостаза. По сведениям Т.А. Новиковой и соавт. (2003), лечение этим препаратом не дает осложнений. Эта особенность небиволола особенно важна для больных ИБС, у которых нарушение синтеза оксида азота приводит к развитию ряда патологических реакций (Ю. А. Карпов, 2002; 2004; 2005; А.Г. Евдокимова и соавт., 2004).

Применение нитроглицерина может вызывать и побочные эффекты, связанные с вазодилатацией: значительное падение артериального давления, усиленную реакцию мозговых сосудов и соответствующие осложнения (головную боль, головокружения, тошноту). При передозировке возможен и коллапс.

При острых явлениях ишемии и приступах боли у больных положительный антиангинальный и антиишемический эффект достигается инфузионной терапией органическими нитратами (B.I. Jugdultt, J.J. Warnika, 1988; B.I. Jugdultt, 1991; И.И. Староверов, 2005). Чем раньше от начала ангинозного приступа начата инфузия нитратов, тем меньше размеры развивающегося инфаркта миокарда и значительнее снижение процента летальности (M.Luther et al., 1983; и др.). Внутривенное введение изосорбида динитрата при инфарктах миокарда может заменить тромболитическую терапию (M.Luther et al., 1983).

Итак, изучение механизмов действия нитратов в современных условиях показало, что в организме они преобразуются в оксид азота, уменьшают содержание сульфгидрильных групп (тиолов) на клеточной мембране эндотелия и в гладких мышцах сосудов (L.I. Ignarro et al., 1981, 1987; и др.). Поскольку оксид азота легко окисляется, для поддержания его эффектов рекомендуется одновременно с нитратами применять и антиоксиданты (М.Д. Машковский, 2005).

Как показали клинические и экспериментальные исследования, при больших дозах нитраты обладают способностью расширять даже атеросклеротически измененные сосуды, усиливают коллатеральное кровообращение, улучшая кровоснабжение ишемических областей. Согласно рекомендациям американских (2003) и европейских исследователей (1997), нитраты, наряду с бета-блокаторами и антагонистами кальция, составляют три основные группы антиангинальных препаратов (С.Ю.Марцевич, 2005; И.И.Староверов, 2005). Поскольку нитраты обладают отчетливым антиангинальным действием, улучшают переносимость физической

нагрузки и уменьшают количество приступов стенокардии, эти препараты нашли широкое применение в профилактике и лечении стабильной стенокардии и острых коронарных синдромов. Главным действующим фактором является *оксид азота*, количество которого можно дозировать. Нитраты же – это пролекарства, лекарством они становятся в организме, когда превращаются в оксид азота.

Однако при продолжительном приеме нитратов эффект их действия ослабевает (толерантность к нитратам) или возникает синдром «рикошета»: в ночное время артериальное давление может повышаться (Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский, 2000). Наличие толерантности доказано экспериментально и клинически. Развитие толерантности зависит от формы препарата, характера его применения (дозы, продолжительности лечения и др.). Предложено несколько гипотез для объяснения этого феномена (И.И. Староверов, 2005).

1. Нарушение функции митохондриального фермента альдегиддегидрогеназы блокирует превращение нитратов в активную их форму – оксид азота.
2. Избыточное поступление нитратов активирует выработку окисленных форм оксида азота – пероксинитрита, который способен ингибировать гуанилатциклазу, нарушая продукцию цГМФ, в результате чего повреждается эндотелий. Доказательством наличия такого механизма является способность *антиоксидантов оказывать защитный эффект* терапии нитратами (например, применение витамина С).
3. Причиной извращения реакции нитратов является также уменьшение количества доступных сероводородных групп, необходимых для ферментативного превращения нитратов в оксид азота (при истощении запасов SH-групп в результате продолжительного применения препаратов). Использование донаторов SH-групп (ацетилцистеина или метионина) часто уменьшает степень толерантности.
4. Согласно нейрогуморальной гипотезе, при венозной дилатации возникает артериальная вазоконстрикция: как результат включения обратной отрицательной связи активируются симпато-адреналовая и ренин-ангиотензин-альдостероновая системы, что блокирует образование оксида азота. Наличие такого механизма подтверждается положительным действием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Важная медиаторная роль оксида азота в регуляции гемодинамики, гемостаза, а также и других функций организма, выяснение роли гуанилатциклазы в механизме действия NO послужили поводом для синтеза лекарственных веществ аналогичного механизма действия. В настоящее время синтезирована группа лекарственных веществ, вызывающих соответствующий эффект: исследован класс производных 1,2-дiazетин-1, 2-ди-N-оксида, способных генерировать оксид азота и активировать

гуанилатциклаза. Некоторые из этих веществ по вазодилаторному и дезагрегационному эффектам сопоставимы с нитроглицерином (например, 4-бром-4-метил-3,4-тетраметил-ди-N-окси-дiazетидина). Изучены и другие классы веществ: это гуанитидинотиолы, производные N-нитро- пиразола, бензотетразин-1,3-диоксида и др. Выявлена общая особенность всех синтезированных препаратов: прослежена отчетливая взаимосвязь между химическим строением соединений, их способностью генерировать оксид азота, активировать гуанилатциклазу и проявлять антигипертензивные и антиагрегантные свойства. Синтезированный ранее бензодифуроксан обладает антигипертензивным действием, превышающим вазодилаторный эффект нитроглицерина. Оказалось, что этот препарат является тиозависимым донором оксида азота и активатором гуанилатциклазы.

Итак, наличие синтеза оксида азота эндотелием – признак *нормального физиологического состояния последнего*. Оксид азота – продукт здорового, нормально функционирующего эндотелия, в свою очередь оказывает обратное положительное влияние на эндотелий, предохраняя его от повреждения и даже в какой-то степени восстанавливая его функции. Дисфункция эндотелия, как это будет видно из сказанного ниже, становится инициатором целого ряда патологических процессов в организме или усугубляет уже имеющиеся повреждения (так как сосуды пронизывают весь организм).

Клиницисты рекомендуют прием нитратов и в отдаленные сроки после острых коронарных синдромов – в третьей (поддерживающей) фазе реабилитации, когда основным ее методом являются продолжительные физические тренировки, оказывающие благоприятное влияние на гемодинамику больных. Под влиянием физических нагрузок постепенно (не раньше, чем через 3 месяца) начинает восстанавливаться способность эндотелия сосудов синтезировать и выделять оксид азота (Д.М. Аронов, В.П. Лупанов, 2006). Введение нитратов в этот период удовлетворяет потребность в оксиде азота, так как эндотелий еще не в состоянии синтезировать его в достаточной мере. Нитраты в этот период компенсируют дисфункцию эндотелия. В результате введения нитратов повышается физическая работоспособность, уменьшаются клинические и электрокардиографические признаки ишемии миокарда в покое и при нагрузке.

Механизм этого явления, как показывают многие наблюдения, следующий:

*нитроглицерин на фоне физической нагрузки повышает влияние парасимпатической нервной системы на сердце (J.P. Girod et al., 2005), т.е. уменьшает частоту и силу сокращений сердца, а также ускоряет кинетику повышения потребления кислорода, снижая тем самым величину «кислородного долга» (A. Koike et al., 1998);

* нитраты могут локально подавлять эффекты эндотелина-1, который у больных коронарной болезнью вызывает спазм сосудов; Н. G.Predel et al., (1995) обнаружили, что у здоровых лиц концентрация эндотелина в крови не менялась под влиянием физической нагрузки, а у больных коронарной болезнью сердца достоверно повышалась, но у лиц, принимавших нитрат, эти изменения отсутствовали. Этот факт еще раз подтверждает наличие благоприятного влияния нитратов на состояние эндотелия: последний усиливает синтез вазоконстрикторов (которым является эндотелин-1) только в состоянии повреждения или дисфункции;

* нитраты потенцируют и ускоряют у больных тренировочный эффект систематических физических нагрузок. Такой вывод сделали Д.М.Аронов и М.Г.Шарфнадель (1985), сравнивая эффекты 6- и 12-месячных тренировок спустя четыре месяца после перенесенного инфаркта у двух групп лиц, из которых одна группа получала нитраты, вторая – не получала. У больных, получавших нитраты, эффективность тренировок была значительно выше. Авторы объясняют этот феномен тем, что экзогенный оксид азота создает более благоприятную гемодинамическую ситуацию, лучшее кровоснабжение миокарда;

* поскольку физические нагрузки постепенно восстанавливают функцию эндотелия, по мере последовательно возрастающего тренировочного эффекта (через 6-12 месяцев) через некоторое время потребность больных в нитратах сокращается и даже совсем исчезает (Д.М.Аронов и соавт., 2000).

2.1.2. Простациклин

Простациклин (простагландин PgI_2) – мощный физиологический антиагрегант, антикоагулянт и вазодилататор, синтезирующийся преимущественно в эндотелии и в стенках сосудов, а также в тромбоцитах. Образование простациклина эндотелием сосудов было обнаружено раньше, чем оксида азота – в 1976 г. (S. Moncada et al.)

Простациклин образуется из фосфолипидов, которых много в клеточной мембране, следующим образом:

- * под действием фермента *циклооксигеназы* отщепляется арахидоновая кислота;
- * арахидоновая кислота превращается в простагландины (Pg^2 и PH_2) и родственные им соединения (тромбоксан и др.), имеющих нестойкий характер;
- * из последних под воздействием *простациклинсинтетазы* образуется простагландин, или простациклин.

Согласно И.Е.Чазовой и соавт. (2000), и др. простациклин в физиологических условиях не захватывается и не метаболизируется легкими. Но при тяжелых формах

легочной гипертензии, по данным И.Е.Чазовой и соавт.(2000), кровь, оттекающая из легких, содержит пониженный уровень простациклина, так как легкие потребляют простациклин в большом количестве. Авторы считают, что повышенное потребление легкими простациклина носит компенсаторный характер. Но этого явно недостаточно для нормализации артериального давления в легких.

Простациклин является мощным биологически активным веществом, реагирует с мессенджерами II типа – ферментом *аденилатциклазой*, которая, действуя на АТФ, увеличивает в клетке содержание цАМФ + фосфорная кислота (и энергия) и тем самым снижает уровень Ca^{2+} в цитоплазме.

Как уже было сказано выше, уменьшение концентрации ионизированного кальция в гладких мышцах сосудов блокирует их сокращение, т.е. вызывает *вазодилатацию*. Понижение содержания кальция на поверхности эндотелия, в тромбоцитах, создает антикоагуляционный эффект: препятствует их адгезии и агрегации, ингибируя вторичные посредники активации, тем самым сохраняет функциональные свойства эндотелия.

Следовательно, основные эффекты простациклина аналогичны таковым оксида азота, так как механизм тот же – *уменьшение содержания внутриклеточного кальция*. Отличаются механизмы простациклина мессенджерами II типа, способом получения энергии: для оксида азота источником энергии является ГТФ, а для простациклина – АТФ.

Простациклин – один из самых сильных ингибиторов агрегации тромбоцитов: он активирует тромбоцитарную аденилатциклазу, повышающую в тромбоцитах содержание цАМФ. Эта энергия необходима для уменьшения содержания в тромбоцитах внутриклеточных ионов кальция, что и обеспечивает антиагрегационный эффект. Простациклин способен ингибировать активность тромбоцитов, подавлять раннюю фазу агрегации тромбоцитов, восстанавливая при этом их дискоидную форму.

Простациклину свойственны следующие эффекты:

- *активно участвует в регуляции кровотока и артериального давления, общей и региональной гемодинамике, является мощным вазодилататором; усиливает коронарорасширяющий эффект нитроглицерина;

- *тормозит пролиферацию и миграцию гладких мышц сосудов;

- *оказывает противовоспалительное действие;

- *является мощным антикоагулянтом – тормозит агрегацию тромбоцитов, подавляет фактор роста тромбоцитов, усиливает тромболитическое действие стрептокиназы, антиагрегационное влияние гепарина, обладает фибринолитической активностью;

* характеризуется энергосберегающим, антикатехоламинергическим действием;

*оказывает мембраностабилизирующее, цитопротекторное действие, которое защищает эндотелий и гладкие мышцы от патогенных агентов;

*для простациклина характерно наличие регулирующего влияния на соотношение атерогенных ЛПНП и антиатерогенных ЛПВП, подавляя синтез первых и одновременно стимулируя образование вторых; в культуре эндотелиальных клеток установлена прямая корреляция между концентрацией ЛПВП и активностью ПП₂-синтазы и обратная корреляция между этим ферментом и ЛПНП.

К этому следует добавить еще одну очень важную особенность простациклина: простациклин стимулирует гидролиз холестерина, что приводит к выходу последнего из эндотелия и гладких мышц во внеклеточное пространство, т.е. уменьшает содержание холестерина в клетках. Увеличение содержания холестерина во внеклеточном пространстве подавляет его эндогенный синтез (обратная отрицательная связь), что также уменьшает содержание холестерина в клетках. Аккумуляция холестерина в клетках прекращается, что является одним из условий их нормального функционирования.

Следовательно, простациклин, вырабатываясь эндотелием в физиологических условиях, способствует сохранению адекватного кровотока в сосудах микроциркуляции, причем механизм действия такой же, как и у оксида азота: удаление ионов внутриклеточного кальция из гладких мышц и тромбоцитов. Простациклин, как и оксид азота, нормализует липидный обмен, предупреждая развитие атеросклероза, тормозит ростовой процесс, стимулирует образование энергии из АТФ, активизируя аденилатциклазу. Разрушается он очень быстро, у здоровых людей не метаболизируется легкими, однако у больных первичной легочной гипертензией потребляется легкими в большом количестве, что, как считают Н. Е.Чазова и соавт.(2000), носит компенсаторный характер.

Образование простациклина, как и оксида азота, стимулируется «напряжением сдвига», поэтому в артериях его образуется больше, чем в венах. Стимуляторами синтеза и выделения простациклина являются кинины и, в отличие от оксида азота, ангиотезин II (последний разрушает оксид азота и тормозит его образование).

Таким образом, эндотелий сосудов синтезирует два гистогормона (оксид азота и простациклин), основными эффектами которых являются вазодилатация, антикоагуляция, регуляция факторов роста, липидного обмена и др. В основе проявления всех этих эффектов (и ряда других) лежит один и тот же энергозависимый механизм: уменьшение содержания внутриклеточного кальция. Источники энергии у

обоих биологически активных веществ разные, но оксид азота способен объединить их в единую энергетическую систему (АТФ и ГТФ).

О.А.Гомазков (1998) считает, что оксид азота в сочетании с простаглицлином предупреждают атеро- и тромбогенез, снижая агрегацию и адгезию тромбоцитов.

2.1.3. Комплекс тромбомодулина и протеина С

Тромбомодулин – эндотелиальный фактор, ключевое звено нормальной функции эндотелия, определяющее направление и скорость процессов гемостаза (И.Ю.Кудряшова и соавт.,2000).

Тромбомодулин – одноцепочечный мембранный гликопротеид. Синтезируется эндотелием в физиологических условиях, выполняет функцию рецептора тромбина (P.Bird , 1996). На NH₂-конце молекулы находится домен, гомологичный лектинам. Затем следуют 6 последовательностей аминокислот, гомологичных домену эпидермального фактора роста. Пятая и шестая из этих аминокислот содержат участки связывания тромбина (С.Т. Esmos et al.,1991). За ними находится домен, богатый серином и треонином, следующие два домена – трансмембранный и цитоплазматический.

Тромбомодулин синтезируется эндотелием и находится на его поверхности в растворенном состоянии, экспрессируется также на поверхности мегакариоцитов, тромбоцитов, моноцитов, нейтрофилов, гладких мышц и многих других клеток. Часть образовавшегося тромбомодулина может находиться в плазме крови в растворенном состоянии..

Связывая тромбин, тромбомодулин резко меняет его свойства: тромбин теряет способность усиливать процессы коагуляции, превращать фибриноген в фибрин, но приобретает способность активировать плазменные факторы (протеин С и ингибитор фибринолиза,С.Gillis-Наegerstrahd,1996), т.е. из активного *коагулянта* тромбин превращается в *антикоагулянт*. Повышенный уровень тромбомодулина в крови свидетельствует об увеличенной активности эндотелия (У. Н. Gregory ,1997).

Тромбомодулин является составной частью сложного комплекса, образующего тонко регулируемую антикоагулянтную систему *протеина С* (В.В.Егорова и соавт., 2001;2002). Система протеина С – один из самых ранних защитных механизмов, включающихся при угрозе гиперкоагуляции, состоит из следующих компонентов (Я.М. Ена и соавт., 1992; З.С. Баркаган, А.П.Мамот и соавт., 2001; Ф.Р. Розенталь, 1997; В.А.Киричук, А.Г. Струкова, 2003; и др.):

- *протеина С,
- *кофактора протеина С – протеина S,
- *тромбомодулина,
- *активатора и ингибитора протеина С,
- *тромбина.

Система протеина С фиксируется тромбомодулином на поверхности эндотелия.

Протеин С – витамин-К-зависимая сериновая протеаза, имеет мозаичную структуру, состоящую из дисульфидносвязанных цепей. Время его полужизни в крови – 8–12 часов, концентрация в крови – 4–5 мкг/мл. Синтезируется в печени и в эндотелии, открыт в 1975 г. S.Stenfio (цит. по В.В.Егоровой и соавт., 2000; 2001), создает основное *антикоагулянтное* направление действия всей системы. В состав молекулы протеина С входит остаток гамма-карбоксиглутаминовой кислоты, отвечающей за связывание с ионами кальция и мембраной клеток. Карбоксильный конец молекулы содержит домен, отвечающий за протеолитическую активность.

Связываясь с тромбином, протеин С активируется, теряя при этом один фрагмент – так называемый «пептид активации». На эндотелии сосудов имеется специфический рецептор протеина С (ЭРПС), ускоряющий реакцию протеина С с комплексом тромбина и с тромбомодулином. ЭРПС – трансмембранный гликопротеид, с которым протеин С связывается специфично, избирательно и обратимо. Эти рецепторы найдены во всех артериях и венах, в большинстве артериол и посткапиллярных венулах, но отсутствуют в капиллярах.

Для повышения содержания протеина С имеет значение скорость кровотока: в сосудах с высокой скоростью тока крови (высоким уровнем напряжения сдвига) эндотелиальные рецепторы протеина С облегчают активацию последнего тромбин-тромбомодулиновым комплексом (О.Ю.Кудряшова и соавт., 2000).

Активированный протеин С вместе с протеином S расщепляет активные плазменные факторы свертывания (Va, VIIIa) и нейтрализует тканевой блокатор плазминогена I-го типа, тем самым блокируя образование тромбина. Плазменный фактор V в этих условиях может служить кофактором в реакциях активации протеина С при расщеплении VIII фактора. В итоге происходит *угнетение процесса свертывания крови и ускорение процессов фибринолиза*.

Протеин S синтезируется в печени с участием витамина К. Концентрация протеина S в плазме 25 мг/л. Строение данного протеина следующее. На NH₂-конце расположена Gla-последовательность. Затем следует расщепляемый тромбином участок и четыре копии последовательности, повторяющие структуру эпидермального

фактора роста. Эти участки обеспечивают связывание ионов кальция и взаимодействие протеина S с фосфолипидами и протеином C. На карбоксильном конце протеина S расположена последовательность, гомологичная стероидсвязывающему глобулину (белку, который осуществляет транспорт половых гормонов).

Протеин S находится в двух формах: свободной и связанной с компонентом системы комплемента – C4b-связывающим протеином. Связанный протеин S составляет около 60% протеина плазмы. Обе формы могут взаимодействовать с протеином C, но кофакторной активностью обладает только свободная форма протеина S. Последний по структуре и функциям похож на другие калийзависимые белки. Благодаря особенностям своей структуры протеин S может выполнять и другие функции: стимулировать рост клеток и их дифференцировку, а также участвовать в регуляции функции стероидных гормонов. Считают, что он способен участвовать и в регуляции ряда других функций.

Ингибитор протеина C (ИПрС) – гликопротеид плазмы из семейства серпинов; синтезируется, в основном, в печени, но обнаружены как сам ингибитор, так и его мРНК в альфа-гранулах тромбоцитов и в мегакариоцитах человека. При стимуляции тромбоцитов АДФ, тромбином и другими индукторами часть ИПрС выделяется. ИПрС ингибирует протеин C, тромбин, калликреин и другие серпиновые протеазы, однако ИПрС может вызвать и инактивацию тромбина (О.В. Кудряшова и соавт.,2000). Гепарин, а также и другие гликозаминогликаны увеличивают активность ИПрС.

Таким образом, ИПрС может выполнять роль и прокоагулянта и антикоагулянта. Направление реакции диктуется состоянием эндотелия.

Ингибируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ИТИФ) – одноцепочечный белок – содержится в плазме крови, активируется тромбином. Последний разделяет ИТИФ на три части. Фрагмент, отщепленный с N-конца молекулы ингибитора фибринолиза, ингибирует активность плазминогена. Отщепляя от фибрина C-концевые остатки лизина и аргинина, снижает свойство фибрина увеличивать скорость активации плазминогена, угнетая таким образом фибринолиз.

Обилие факторов, входящих в антикоагулянтную систему протеина C, делает ее тонко регулируемой. Система протеина C очень активна, она инактивирует весь процесс гемокоагуляции, поскольку обладает способностью не только блокировать самый активный его компонент – тромбин, но и превращать его в антикоагулянт.

Исследователями обнаружено, что система протеина C играет важную роль и в норме и при многих патологических состояниях (J. H. Griffin et al., 1984; 1993; З.С.Баркаган и соавт.,1993; В.В. Егорова и соавт.,2002; и др.). Имеет значение и

динамика протеина С в крови. А.А.Затейщиков и Д.А.Затейщиков (1998) обнаружили, что во время проведения венооклюзионного теста отсутствие изменения уровня протеина С в крови свидетельствовало об активации свертывания, а потребление – о сохранении антикоагулянтной функции эндотелия (так как именно эндотелий синтезировал тромбомодулин, который связывал протеин С). Кроме того, у больных ИБС установлена взаимосвязь между степенью реактивной гиперемии (что характеризует уровень высвобождения оксида азота эндотелием) и динамикой уровня протеина С.

Обобщая вышесказанное, следует подчеркнуть основные функции компонентов системы протеина С:

тромбомодулин определяет скорость реакции, а антикоагулянтное направление активности всего комплекса создает протеин С.

Остальные компоненты комплекса протеина С регулируют величину реакции (О.В. Кудряшова и совт., 2000).

Активность тромбомодулина и в целом всей системы протеина С непостоянна, очень чувствительна к воздействиям многих факторов. В первую очередь для активности всей системы имеет значение характер взаимодействия между ее составными элементами. Кроме того, система протеина С очень чувствительна к изменениям окружающей среды (составу крови): гепарин угнетает взаимодействие с ингибитором протеина С, понижается активность тромбомодулина и всей системы протеина С при действии воспалительных цитокинов, перекиси водорода, эндотелинов и др.

Итак, протеин С в активном состоянии выполняет следующие функции:

*поддерживает состояние гемостаза в физиологическом состоянии, контролируя превращение протромбина в тромбин (ингибирование тромбина происходит на эндотелии) и препятствуя тем самым образованию красного тромба;

*расщепляет ряд активированных факторов свертывания крови – плазменные факторы Va, VIIIa, Ха; ф.Va в этих условиях становятся кофактором в реакциях активации протеина С при расщеплении ф.VIIIa, в результате блокируется образование тромбина;

*ускоряет фибринолиз, нейтрализуя ингибитор активатора плазминогена;

*защищает эндотелий от повреждения, препятствуя апоптозу и способствуя клеточной выживаемости;

*блокирует миграцию кальция в клетки, что предотвращает возникновение сосудистых спазмов, адгезии и агрегации тромбоцитов;

*снижает вызванные тромбином воспалительные эффекты, ингибируя выработку цитокинов, угнетая процесс адгезии лейкоцитов;

*тромбоциты в этих условиях тоже секретируют ингибитор протеина С;

*оказывает прямое влияние на эндотелий сосудов.

Тромбин в комплексе с тромбомодулином приобретает следующие новые свойства (О.В. Кудряшова и соавт., 2000):

*активизирует протеин С, т.е. препятствует гемокоагуляции;

*тормозит фибринолиз, активизируя его ингибитор;

*активизируя систему тромбомодулина, блокирует собственное образование.

Таким образом, тромбин, связываясь с тромбомодулином, перестает быть активатором гемостаза и становится активным антикоагулянтом: совместно с протеином С расщепляет уже активированные факторы коагуляции Va, VIIIa и Xa, тем самым нарушая весь процесс коагуляции, в том числе и образование самого себя (тромбина). Этот эффект усиливается и поддерживается всей системой протеина С, которая блокирует тромбообразование, воздействуя на ряд активных коагулянтов.

Схематически сущность антикоагулянтной активности системы протеина С можно изложить следующим образом.

В первую очередь, это *извращенная реакция тромбина*, который, образуя комплекс с тромбомодулином, активирует протеин С и под влиянием последнего теряет свойства сильного активатора коагуляции. Известно, что несвязанный с тромбомодулином тромбин активирует всю систему свертывания крови – от ее начала (тромбоцитарной реакции) до образования красного тромба (превращения фибриногена в фибрин, последовательно повышая активность всей системы коагуляции). Тромбин, входящий в систему протеина С, приобретает противоположно направленные функции – антикоагулянтные, благодаря чему усиливает эффекты протеина С и уменьшает не только свои коагуляционные эффекты, но и само образование коагулянтов. Антикоагулянтное влияние системы протеина С настолько сильно, что она блокирует уже *активированные* факторы свертывания (Va, VIIIa, Xa), т.е. те факторы, которые в коагуляционном каскаде уже образовались под воздействием ряда компонентов, в том числе и самого тромбина. Кофактором реакций протеина С служит свободная форма протеина S, а эндотелиальный рецептор протеина С облегчает влияние последнего. Эти же рецепторы при участии тромбомодулина усиливают ингибирование коагуляционных свойств тромбина, а тромбин в комплексе с тромбомодулином активирует ингибитор фибринолиза (З.С. Баркаган и соавт., 1993; О.В. Кудряшова и

соав., 2000; В.В.Егорова и соавт., 2002). Фактор Va является кофактором в расщеплении VIIIa фактора (B.Dahlbach, 1997). При этом эндотелий сосудов

Весь модулирует все перечисленные реакции. сложный многокомпонентный комплекс протеина С, таким образом, приспособлен для тонкого регулирования своей активности, большой адаптивности по отношению к изменениям состояния внутренней среды. По данным некоторых исследователей (С.Г.Пак и соавт.,2003) протеин С рекомендуется при лечения сепсиса.

2.1.4. Факторы, обладающие антикоагулянтным действием

В физиологических условиях наряду с протеином С, простациклином и оксидом азота в организме имеется еще большая группа активных веществ, предохраняющих кровь от свертывания (антикоагулянты), а также разрушающих уже сформировавшиеся тромбы (фибринолитическая система).

Однако нарушение функции и структуры эндотелия при таких тяжелых поражениях сердечно-сосудистой системы, как артериальная гипертония, атеросклероз и их осложнениях и т.п., сопровождается значительным повышением коагуляционных свойств крови. Поэтому имеется постоянная необходимость применения лекарственных средств, стимулирующих образование антикоагулянтов и препятствующих образованию тромбов. Для лечения тромбозов применяют:

*антикоагулянты – средства, препятствующие образованию полноценных нитей фибрина (гепарины);

*антиагреганты;

*активаторы противотромботической активности сосудистой стенки (гирудин и его производные);

*фибринолитические средства.

В организме образуется один из самых сильных антикоагуляционных факторов – гепарин.

Антикоагулянты непрямого действия тормозят в печени синтез К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X).

2.1.4.1. Гепарины

Различают антикоагулянты *прямого и непрямого* действия. К антикоагулянтам прямого действия относят сульфитированные мукополисахариды, в первую очередь, *гепарины*.

Гепарин – сульфитированный полисахарид, гликозаминогликан, который состоит из нескольких цепей сульфитированных мукополисахаридов, с молекулярным весом 12000. Инактивация экзогенного гепарина происходит главным образом в печени, 20% выделяется с мочой. Период полураспада гепарина 3-6 часов. Гепарин – один из самых активных антикоагулянтов прямого действия, открыт в 1916 г. американским студентом-медиком J.M.C. Lean.

Вырабатывается гепарин тучными клетками, расположенными вокруг капилляров и базофилами, циркулирующими в крови. Особенно много синтезируется гепарина в печени и легких.

В организме образуются гепарины с разной молекулярной массой и разным сродством к антитромбину III. Являясь кофактором последнего, гепарин в соединении с антитромбином III, образует очень сильный антикоагулятор, ингибирующий активность тромбоцитов и тромбина. Соединение гепарина с антитромбином III, фиксируясь на поверхности эндотелиальных клеток, резко повышает их тромборезистентность. Чем выше молекулярная масса, тем гепарин активнее тормозит функции тромбина, продолжительность действия гепарина в среднем меньше 12 ч.

В некоторых условиях низкомолекулярные гепарины обладают рядом преимуществ. Например: в лечении острого коронарного синдрома низкомолекулярные гепарины более устойчивы к ингибированию активированных тромбоцитов. Низкомолекулярные гепарины в меньшей степени нуждаются в наличии антитромбина III, основной механизм их действия – инактивация фактора Ха. Низкомолекулярные гепарины действуют более продолжительно (до 12 ч), реже вызывают кровотечение.

Эндотелий в физиологических условиях адсорбирует гепарин из плазмы крови. В самом эндотелии тоже синтезируются гепариноподобные вещества.

Основная особенность гепарина – ингибирование образования тромбов, причем этот процесс осуществляется на всех фазах тромбообразования (V.Gurewich,1976). Благодаря гепарину процесс тромбообразования становится локальным. Гепарин в комплексе с антитромбином III воздействует на:

- *взаимодействие XI и IX факторов;
- *активацию X фактора;
- *протеолитическое действие тромбина на фибриноген;
- *оказывает и противовоспалительный эффект (В.Я.Шац, Б.Д.Друян,1968).

Наибольшая доза гепарина необходима для предотвращения активации X фактора, несколько меньшая – для нейтрализации тромбина, еще меньше гепарина

требуется для предупреждения взаимодействия тромбина, а также тромбоцитов. Ингибитором гепарина является протаминасульфат.

Несмотря на образование в организме собственных антикоагулянтов часто имеется острая необходимость дополнительного синтеза новых антикоагулянтных препаратов, более активных и менее повреждающих, поскольку патологические процессы сопровождаются повышением коагулянтной направленностью реакций. В 2003 г. был проведен XIX конгресс Международного Общества по тромбозам и гемостазам, где обсуждались синтезированные в последние годы антитромболитические препараты.

Согласно современным данным большой антикоагулянтной активностью обладает *варфарин* – непрямой антикоагулянт. Механизм действия варфарина заключается в нарушении синтеза печенью предшественников тех факторов коагуляции, в синтезе которых участвует витамин К.

Витамин К₁ необходим также для посттрансляционного гамма-карбоксилирования четырех К₁-зависимых факторов свертывания крови: тромбина, ф. VII, IX и X. Витамин К участвует также в синтезе двух антикоагулянтных белков: протеина С и протеина S. Поэтому в некоторых условиях (при врожденном дефиците протеина С) непрямые антикоагулянты могут оказывать компенсаторное антикоагулянтное действие.

В настоящее время новые антитромботические средства делят на три категории:

**первая категория* – это вещества, действующие на этапе запуска каскада коагуляции, препараты, взаимодействующие с комплексом тканевого фактора (VIIa или его компонентами); к ним относятся *ингибитор пути тканевого фактора* и *рекомбинантный антикоагулянтный белок нематод s2*;

**вторая категория* -- это вещества, действующие на более поздних этапах свертывания крови, а именно, они ингибируют IX, X, XI факторы и их кофакторы; например, активированный Ха блокируется *пентосахаридами фондапаринукс и индопаринукс*, которые ингибируют Ха фактор при помощи *антитромбина III* ;

** третья категория* – это ингибиторы тромбина, к которым относится *ксимелатран*.

2.1.4.2. Антитромбин III

Антитромбин III – сериновая протеаза, альфа₂-глобулин, с молекулярной массой 56000 дальтон, мощное антитромботическое вещество, постоянно циркулирует в крови, является кофактором гепарина. Последний только в связи с антитромбином III осуществляет антитромботическое действие.

Комплекс гепарин-антитромбин III блокирует даже активированные плазменные факторы (VIIa, IXa, Va, VIIa) и тромбин, а также связывает фибринолитические ферменты. Эндотелий адсорбирует антитромбин III, синтезируемый печенью.

Комплекс антитромбина III с гепарином повышает активность гепарина в 100 раз. Комплексные соединения антитромбин-гепарина удаляются из крови ретикулоэндотелиальной системой печени, селезенки, легких.

Антитромбин III может продуцироваться и эндотелием, усиливает синтез оксида азота. Антитромбин повышает активность калликреина в венозной крови больше, чем в артериальной, снижает концентрацию фибриногена и увеличивает растворимость кровяных сгустков (возрастает неферментный фибринолиз). Повышает литические свойства комплекса плазминоген+плазмин-гепарин (сильнее в артериальной крови).

Н.В.Сократов (2001; 2004) экспериментально на кроликах изучал влияние антитромбина III на коагуляционное состояние крови при заболеваниях почек. Было обнаружено повышение активности калликреина, уменьшение содержания фибриногена происходило в большей степени в венозной крови, чем в артериальной; значительно увеличилась концентрация продуктов деградации фибрина (особенно в венозной крови). Содержание антитромбина III в венозной крови, оттекающей от почек, было значительно снижено. По мнению автора, это можно объяснить либо уменьшением синтеза антитромбина, либо увеличением его расхода. Введение плазмы крови с высоким содержанием антитромбина III повышало активность калликреина больше в крови, оттекающей от почек, снижало содержание фибриногена, увеличивало растворимость кровяных сгустков. Повышаются литические свойства комплекса плазминоген+плазмин-гепарин. Автор считает, что антитромбин III принимает активное участие в *подавлении цитолитических реакций в почках*.

Содержание антитромбина III снижается только при массивных тромбозах.

2.2. Вазокострикторы и коагулянты

Процессы свертывания и противосвертывания крови в организме строго сбалансированы рядом механизмов, в первую очередь сосудистым эндотелием. Но нарушение структуры или функции эндотелия способствует связыванию его с ф.ХII (ф.Хагемана), с коллагеном субэндотелиального слоя. При этом меняется конформация фактора Хагемана, он становится активным (ф.Ха) и начинает каскад преобразований неактивных факторов свертывания плазмы крови вплоть до образования фибрина (красного тромба).

В физиологических условиях БАВ, повышающие тонус сосудов и обладающие коагулянтными свойствами, уравнивают эффекты вазодилататоров и

антикоагулянтов для нормализации вязкости крови и поддержания артериального давления. Поэтому вещества, обладающие свойствами вазоконстрикторов и коагулянтов, являются необходимым составным элементом в физиологических условиях для осуществления нормальных регуляторных процессов в организме. Их величина, перераспределение тонуса вазоконстрикторов и вазодилататоров в организме должны подчиняться механизмам поддержания *гомеостаза*. Поэтому к коагулянтам и вазоконстрикторам, как и к их антагонистам, предъявляются жесткие требования: для поддержания гомеостаза они должны определять необходимую величину вязкости крови, что необходимо для поддержания артериального давления, осуществления обмена веществ, организации адаптационно-защитных реакций и т.п. Тромбообразование является защитной реакцией: препятствует кровопотере, но образование тромба без угрозы кровопотери – это нарушение кровотока и трофики в органах. Поэтому роль коагулянтов и вазоконстрикторов ограничивается потребностями *гомеостаза в каждый данный момент и в каждом определенном участке организма*.

2.2.1. Эндотелины

Эндотелины – группа эндотелиальных полипептидов, наиболее сильных из известных ныне вазоконстрикторов. Вазоконстрикторное действие эндотелинов сильнее, чем у всех известных в настоящее время сосудосуживающих веществ. Эндотелины суживают сосуды в 10 раз сильнее ангиотезина II – гормона, который известен своими сильными сосудосуживающими эффектами (С. А. Патарая и соавт. (2000); О.А.Гомазков (2001)). После открытия простаглицлина и оксида азота стало ясно, что в норме эндотелий должен синтезировать для уравнивания эффектов вазодилататоров вещества противоположного направления. G.Rubanyi , P.Vanhoute в 1985г. обнаружили, что при гипоксии первоначальное расширение сосудов сменяется их сужением, причем этот эффект наблюдался только в тех сосудах, где сохранился эндотелий. А несколько позже K.Hickey et al.(1987), культивируя эндотелиальные клетки в гипоксической среде, обнаружили стабильное вазоконстрикторное вещество, структуру которого затем расшифровали М.Yanagisawa и соавт.(1988). Это вещество, состоящее из 21 аминокислотного остатка, авторы назвали его *эндотелином*. Образуются эндотелины преимущественно в эндотелии сосудов, их количество определяется функциональным состоянием эндотелия. В физиологических условиях эндотелин-I синтезируется в небольшом количестве и утилизируется легкими (De Nucci

et al.,1988; И.Е.Чазова и соавт., 2000; и др.). В настоящее время известно, что в эндотелии сосудов образуется целое семейство эндотелинов, состоящее из трех изомеров. Широкое распространение этих веществ в организме и большой спектр их функций в норме и при патологии, а также наличие многочисленных функциональных связей с другими пептидными регуляторами (простаглицлином, кининами, ангиотензином II, NO и др.) и симпатической нервной системой привлекает к изучению этих БАВ многочисленных исследователей. Предшественником семейства эндотелинов является *препроэндотелин-1*, состоящий из 212 аминокислотных остатков. Имея на N-концевом участке гидрофобную последовательность, он проходит через мембрану клеточного ядра, где в цитозоле *расщепляется специфическими эндопептидазами* и после последовательного отщепления олигопептидазных фрагментов превращается в *проэндотелин-1*, состоящий из 38 аминокислотных остатков. Проэндотелин *эндотелинпревращающим ферментом (ЭПФ)*, находящимся, в основном, в эндотелии, трансформируется в активные формы – *три изомера эндотелинов*: эндотелин-1, эндотелин-2 и эндотелин-3 (С.А.Патарая и соавт., 2000). Эндотелинпревращающий фермент (ЭПФ) – металлопротеиназа, которая находится внутри и на поверхности эндотелия сосудов всех органов, участвует в метаболизме других пептидов (нейротензина, брадикинина, вещества Р и др.). Эндотелины являются бициклическими полипептидами с двумя дисульфидными связями, состоят из 21 аминокислотного остатка. Все три изомера эндотелинов: эндотелин-1 (ЭТ-1), эндотелин-2 (ЭТ-2) и эндотелин-3 (ЭТ-3) имеют разное генное происхождение – являются продуктами экспрессии трех разных генов. Но строение всех изомеров эндотелина сходное, основное различие по аминокислотным остаткам касается лишь домена N и двух аминокислотных остатков в середине последовательности. С-концевые аминокислотные остатки у всех эндотелинов одинаковы. Потеря дисульфидных мостиков молекулой эндотелина ведет к значительной потере биологической активности эндотелинов (M.D.Randall et al.,1988; S.Kimura et al.,1988). Эндотелины обнаружены во многих органах, в том числе в сердце, почках, легких, в нервной и секреторных тканях. Предполагается, что эти биологически активные вещества играют роль рилинзингфактора многих секреторных и нейромедиаторных процессов (О.А.Гомазков, 2002). Имеется большое сходство между структурой эндотелинов и некоторыми нейротоксическими ядами скорпиона, пчелы, роющей змеи (Y.Klog et al.,1998). Эффекты эндотелинов зависят как от типа изотопа эндотелина, так и от вида рецепторов, с которыми эндотелины реагируют (ЭТ-рецепторы). Эндотелины, как и остальные биологически активные вещества, секретлируемые эндотелием, действуют

паракринно на рецепторы гладких мышц сосудов и паракринно-аутокринно – на рецепторы эндотелия сосудов. Обнаружены А, В и С ЭТ- рецепторы. Все они являются гликопротеидами, различаются по месту расположения, по характеру реакции с определенными изомерами эндотелинов. Так, рецепторы ЭТ-А реагируют с эндотелином-1, ЭТ-В – с эндотелинами-1,-2,-3, причем эффекты ослабевают в порядке расположения эндотелинов. ЭТ-С связывает больше эндотелин-3. Считают, что активность ЭТ-рецепторов регулируется G-белками, среди которых имеются ингибирующие и стимулирующие белки. Поэтому мессенджеры второго уровня могут вызывать разную направленность эффектов (их усиление или ослабление). В настоящее время изучены структурные и функциональные особенности А и В ЭТ-рецепторов, структура и функции ЭТ-С рецепторов менее известны. Обнаружены и неселективные антагонисты ЭТ-рецепторов. Воздействуя через ЭТ-А рецепторы, расположенные в коронарных артериях и кардиомиоцитах, эндотелины вызывают рост и констрикцию гладких мышц этих сосудов. Реагируя с ЭТ-В рецепторами, эндотелины обеспечивают аналогичную реакцию в дистальных коронарных сосудах. Эффекты эндотелина-1 на сердце и на артериальное давление осуществляются также и через активацию центров симпатической нервной системы (т.е. положительные тропные эффекты). Констрикторное влияние эндотелинов обнаруживается и в действии эндотелина на дыхание. Эндотелины синтезируются не только в эндотелии легочных сосудов, но и в эпителиальных клетках бронхов. Обнаруженные недавно МРНК-ЭТ-рецепторы еще мало изучены. В ЦНС широко представлены эндотелин-1 и эндотелин-2, а также их рецепторы. Особенно много в ЦНС и эндотелинпревращающих ферментов 1 и 2 (О.А.Гомазков,. 2002). Это дает основание считать, что оба эндотелина причастны к функционированию ЦНС. МРНК ЭТ-В-рецепторы обнаружены преимущественно в клетках Пуркинье мозжечка, а также в гиппокампе, астроцитах, хореоидном сплетении, глие Бергмана, стволовой части мозга (S.Nakagomo et al.,2000). Экспериментально в культуре нейронов мозжечка при их дифференцировке выявлена экспрессия эндотелиновых рецепторов. Т.И.Пономарева и соавт.(2003) исследовали центральные эффекты эндотелина-1 у нормотензивных и спонтанно гипертензивных крыс в условиях блокады эндотелиновых рецепторов ЭТ-В и ЭТ-А в области RVLM ЦНС – зоны симпатического контроля. Введение эндотелина-1 в эту область первоначально вызывало симпатическую активацию у крыс обеих групп – подъем артериального давления. Но затем развивалась брадикардия и гипотензия, что авторы объясняют уменьшением кровотока в мозгу вплоть до ишемии. Гипертензивные крысы при этом часто погибали от одышки. Введение антагонистов ЭТ-В рецепторов, преобладающих в

мозгу, особенно в стриатуме, и ЭТ-А рецепторов, преобладающих в сосудах, предохраняло крыс от гибели. В физиологических условиях в эндотелии срабатывает механизм *ауторегуляции* между вазодилататорами и вазоконстрикторами: при аутокринно-паракринном воздействии эндотелинов на ЭТ-рецепторы эндотелия возникает обратная отрицательная реакция, в результате чего эндотелий начинал секретировать соответствующее количество вазодилататоров (оксида азота, простагличина, а в предсердиях – натрийуретических пептидов), что препятствует спазму сосудов. Описанная реакция наблюдается при синтезе очень небольших доз эндотелинов и характерна для нормально функционирующего эндотелия (сохранение равновесия между антагонистическими БАВ). Эффекты изомеров эндотелинов при наличии общего для всех свойства вызывать вазоконстрикцию характеризуются и рядом специфических особенностей. *Эндотелин-1* – наиболее активный по сравнению с другими эндотелинами. У здоровых людей его концентрация в крови составляет 0,03–0,3 пмоль/1мл, он является одним из важных регуляторов тонуса сосудов. Эндотелин-1 образуется не только в эндотелии, он может синтезироваться и многими другими клетками: гладкими мышцами сосудов, нейронами, астроцитами, мезенхиальными клетками почек, клетками печени и др. Период полужизни эндотелина-1 в иРНК составляет 15–20 мин (de Nucci et al., 1988), кроме того, эндотелий располагает очень подвижным механизмом регуляции выделения эндотелина-1: при наличии соответствующей необходимости эндотелин синтезируется и выделяется очень быстро в сторону гладких мышц, где связывается со специфическими рецепторами, вызывая вазоконстрикторный эффект. Исследования С.Сур et al.(1991), S. Morelli et al.(1995), И.Е.Чазовой и соавт. (2000) доказывают, что в физиологических условиях эндотелин-1 разрушается легкими тоже очень быстро – до 90%. Но при легочной гипертензии, других заболеваниях легких, кровь, оттекающая от органов дыхания, содержит повышенный в 2–3 раза уровень эндотелина-1. В больных легких реакция извращается: уменьшается утилизация эндотелинов и усиливается их образование. Таким образом, появление в крови *увеличенного* количества эндотелинов является *маркером дисфункции эндотелия*. Возрастание синтеза эндотелинов происходит при наличии факторов, вызывающих дисфункцию эндотелия (при гипоксии, ишемии, оксидантном стрессе, повышении концентрации вазоконстрикторов, тромбина, высоких концентрациях глюкозы, липопротеинов низкой плотности и других тяжелых нарушениях гомеостаза). Поскольку эндотелин-1 очень сильный вазоконстриктор, для сокращения гладких мышц сосудов достаточно небольших его количеств. Даже небольшой избыток эндотелина – *один из механизмов быстрого развития спазма*

сосудов, повышения артериального давления. Эндотелин-1 в норме, воздействуя аутокринно-паракринно на эндотелий (по механизму обратной отрицательной связи), хотя и стимулирует образование оксида азота и простациклина, как и все эндотелины, но при этом может *блокировать соответствующие рецепторы вазодилаторов*. В связи с такими особенностями эндотелина-1 его вазоконстрикторный эффект выражен сильнее, чем у изомеров и не всегда блокируется обратной отрицательной связью. Согласно исследованиям И.И.Крукнер и Т.Н.Погореловой (2006), в механизме невынашивания плода у человека большое значение имеет соотношение гуморальных факторов в системе мать – плацента – плод, в которой большую роль играет пуповина, а именно, ее способность синтезировать вазоактивные и антигенные компоненты. При физиологических родах пуповина содержит больше, чем зрелая плацента, и факторов роста и эндотелина-1. Такие соотношения обеспечивают усиление ангиогенеза по мере развития плаценты. Но значительный избыток эндотелина и факторов роста в конце беременности, обнаруженные после самопроизвольного выкидыша, могут стать причиной нарушения плацентарной гемодинамики. Следствием такого процесса могут возникнуть спазм сосудов пуповины, что приводило к снижению доставки кислорода и питательных веществ плоду. Эндотелин-1 и эндотелин-2 отличаются только двумя аминокислотными остатками и последовательностью расположения аминокислот в составе доменов. Поэтому эффекты эндотелина-2 мало отличаются от эффектов эндотелина-1, но выражены слабее. Основная масса эндотелина-2 вырабатывается в почках и кишечнике, в небольших количествах синтезируется эндотелин-2 и в других органах. Эндотелин-3 в больших концентрациях находится в головном мозге. Предполагают, что он регулирует пролиферацию и дифференцировку нейронов и астроцитов (С.Патарая и соавт., 2000). В меньших количествах эндотелин-3 обнаруживается и в других органах (кишечнике, почках, миокарде, плаценте и др.). Эндотелины-3 вероятно осуществляют свои эффекты через рецепторы С (ЭТ-С).

Реакция эндотелина-1 с рецептором ЭТ-А запускает следующие механизмы:

- *открытие кальциевых каналов L-типа;
- *высвобождение кальция из саркоплазматической сети;
- *переход кальция в цитоплазму (в саркоплазму гладких мышц сосудов и тромбоцитов);
- *активацию фосфолипазы С;
- *гидролиз фосфатидилинозитола.

Основой действия эндотелинов является: *увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция*. Поэтому эндотелины вызывают *сильное сокращение*

гладкой мускулатуры сосудов и других органов, а также – активацию коагулянтов (тромбообразования).

Сосудистая реакция эндотелинов состоит из двух фаз:

*первоначально все изомеры эндотелинов (1,2,3) вызывают кратковременную вазодилатацию, благодаря способности реагировать с ЭТ-В-рецепторами; вазодилатация лучше выражена у эндотелина-3.

*последующая реакция – вазоконстрикция, которая опосредуется ЭТ-А-рецепторами.

В последние годы обнаружены антагонисты ЭТ-А рецепторов, ослабляющие или блокирующие эффекты эндотелина -1.

Стимуляция ЭТ-В-рецепторов первоначально вызывает такую же цепь реакций: ЭТ-В рецепторы могут не только стимулировать, но и тормозить образование цАМФ и активацию Na^+/H^+ - насоса, так как связаны не только со стимулирующими, но и с ингибирующими G-белками. Особенно отчетливо выражен тормозной внутриклеточный эффект ЭТ-С-рецептора, активность которого опосредуется ингибирующими G-белками (V. J. Harrison et al., 1992), в результате чего повышается внутриклеточное рН. Такие сдвиги рН достаточны для того, чтобы повысить чувствительность миофибрилл к кальцию. В результате их свойство сократимости возрастает даже без значительного увеличения концентрации внутриклеточного кальция.

2.2.2. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)

РААС – чрезвычайно активная агрегирующая и вазоконстрикторная система. Ее главным активным компонентом является октапептид ангиотензин-II (АТ-II).

Ангиотензин-II в физиологических условиях оказывает тонизирующее влияние на сердечно-сосудистую систему, стимулирует гемостаз, является главным активатором синтеза и секреции альдостерона, образуя вместе с последним единый функциональный комплекс (ренин- ангиотензин-альдостероновую систему – РААС).

РААС обеспечивает основные сердечно-сосудистые и сердечно-почечные взаимоотношения в норме и при патологии (Н.А.Мухин и соавт., 2004). Область действия РААС в организме затрагивает широкий спектр процессов (В.И.Маколкин и соавт., 2003; 2006; Ю.А. Карпов, 2004; и др.). Многочисленными экспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями доказано, что при патологии РААС «играет важную роль в патогенезе сердечной недостаточности, вызывая увеличение объема циркулирующей крови, нарушение водно-электролитного обмена и повышение

артериального давления» (Материалы круглого стола «Новый взгляд на ингибиторы АПФ», 2000). Ангиотензин-II является одним из ведущих компонентов в развитии атеросклероза и ишемической болезни сердца. Высокая активность ангиотензина-II обнаружена, например, в макрофагах и гладких мышцах в зоне атеросклеротического поражения (R.Re et al.,1982; V.Dzau,1985; 1987; 1994; и др.).

Ангиотензин-II вызывает очень сильное (в 50 раз сильнее адреналина), генерализованное сужение сосудов. Эффекты ангиотензина довольно продолжительные, так как полупериод жизни АТ-II – 10-12 мин.

2.2.2.1. Механизм образования ангиотензина-II

Механизм образования ангиотензина-II сложный, состоит из трех основных фаз, в течение которых последовательно действуют два протеолитических фермента.

Первая фаза – образование ангиотензиногена. Ангиотензиноген – α -глобулин, содержащий более 400 аминокислотных остатка. Его образование в печени стимулируется глюкокортикоидами и эстрогенами. Это вещество неактивно.

Вторая фаза. Ангиотензиноген под действием фермента ренина, который синтезируется в почках, превращается в ангиотензин-1, тоже малоактивное вещество.

Третья фаза. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), образующийся главным образом в эндотелии сосудов, превращает ангиотензин-1 в активный ангиотензин-II. АПФ может также выделяться и другими тканями.

2.2.2.2. Образование и роль ренина

*Ренин (аспартиловая кислота) – протеолитический фермент, синтезируется в юкстагломерулярном аппарате почек в виде гликопротеина проренина. Юкстагломерулярные клетки располагаются у конечной части приносящей артериолы, близ ее разветвления на капилляры клубочков. В этом месте хорошо воспринимается понижение перфузионного давления в приносящих артериолах клубочка, что может происходить при кровопотере, уменьшении объема внеклеточной жидкости, спазме артериолы, понижении концентрации натрия и т.п. Все эти факторы и являются основными стимуляторами синтеза и выделения ренина. Часть образовавшегося проренина превращается в активную форму – *ренин*. Ренин был открыт в 1898г. R.Tigerstedt и Bergman.*

Большая часть проренина (около 70 %) поступает в кровь и остается там в неактивной форме. Проренин синтезируется не только почками, но и слюнными

железами, сердцем, причем он везде имеет одно и то же строение. Об этом свидетельствуют одинаковые специфические антитела, один и тот же уровень оптимального pH (V.J.Dzau et al., 1987). Затем синтез ренина был обнаружен в сердце мышей и крыс (V.J.Dzau, 1988). Однако внепочечный проренин в дальнейшем не активируется и не оказывает влияния на ангиотензиноген.

Ренин оказывает *общее и местное регулирующее действие*. *Местное действие* – это регулирующее влияние ренина в почке: согласование процессов фильтрации и реабсорбции.

Общие эффекты ренина выражаются в превращении ангиотензиногена в ангиотензин-1: ренин гидролизует пептидную связь и «отсекает» N-концевой декапептид, образуя ангиотензин-1. Последний является тоже мало активным веществом. Дальнейшее превращение ангиотензина-1 в ангиотензин II осуществляется на поверхности эндотелия при участии ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), синтезирующегося эндотелием.

Основными механизмами, регулирующими синтез и выделение ренина, считают следующие:

*стимуляция бета-адренорецепторов в юктагломерулярных клетках, что наблюдается при уменьшении объема циркулирующей крови и воды в организме, снижении артериального давления, т.е. при тех изменениях, которые корректируются ренин-ангиотензиновой системой (А.Ю. Постнов, 1995);

*имеет значение степень растяжения приносящих клубочковых артериол – синтез ренина возрастает при уменьшении растяжения приносящей артериолы, так как это свидетельствует о снижении перфузионного давления в почках в результате уменьшения объема воды или крови в организме;

*на синтез ренина оказывает стимулирующее влияние изменение концентрации ионов натрия, кальция, хлора. Образование ренина возрастает при повышении концентрации натрия в моче дистального канальца. В macula densa имеются натриевые рецепторы, которые воспринимают величину концентрации натрия в моче дистального канальца и гуморальным путем передают сигналы к ЮГ;

*стимуляторами синтеза ренина являются глюкагон и паратиреоидный гормон;

*блокируют синтез ренина натрийуретические пептиды и соматостатины (факторы, основное направление действия которых – поддержание и восстановление структуры эндотелия);

*ангиотензин в физиологических условиях блокирует продукцию ренина по механизму обратной отрицательной связи.

Ренин катализирует превращение ангиотензиногена, синтезированного в печени, в ангиотензин-I, малоактивный декапептид.

2.2.2.3. Образование ангиотензина-II

Ангиотензин-I – альфа-глобулин, содержащий более 400 аминокислотных остатков. Это малоактивное вещество, которое преобразуется в ангиотензин-II под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), образуемого, в основном, эндотелием (рис.8).

АПФ удаляет с С-конца ангиотензина-I 2 аминокислоты (гистидин и лейцин), превращая малобиологически активный ангиотензин-I в активный ангиотензин-II.

Ангиотензин-II – октапептид, обладающий высокой биологической активностью. АПФ – фермент цинкметаллопептидаза, принимает участие и в метаболизме других БАВ: разрушает брадикинин и другие кинины до неактивных пептидов, а также субстанцию P, бета-цепи инсулина, рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона и т.п. В международной классификации АПФ называют ферментом E.

Существуют две изоформы АПФ: соматическая и тестикулярная. Масса соматической – от 140 000 до 170 000 дальтон, тестикулярной – 90 000. У соматической формы имеются два активных центра (домена): N и C, у тестикулярной – один. Основной ферментативной активностью в организме обладает мембранный ангиотензинпревращающий фермент (L.Weil et al.,1991; S.Hokimoto et al., 1995, и др.).

Ангиотензин-II образуется во многих органах. Описаны сосудистые, сердечные, мозговые и почечные ренин-ангиотензиновые системы. *Основными источниками АПФ в организме являются легкие:* они обильно снабжены сосудами и имеют, соответственно, огромную эндотелиальную поверхность (Н.В. Сыромятникова и соавт., 1997; Б.Ю.Альтшулер и соавт., 2002). Высокая ангиотензинпревращающая активность легких обеспечивается и особенностью структуры их эндотелия. В норме для эндотелия легких характерна непрерывная базальная мембрана и тонкая структура эндотелиальных кальвеол, которые непосредственно контактируют с циркулирующей кровью, открываясь в просвет капилляров. На внутренней поверхности кальвеол содержатся глобулы АПФ. (Н.В. Сыромятникова и соавт., 1997).

Много АПФ образуется также в других кровеносных сосудах, сердце, почках, головном мозге и надпочечниках (V.J.Dzau et al., 1987; Ю.А.Карпов, 2003). В сердечной мышце обнаружены участки связывания ангиотензина-II (M.D.Dzau et al., 1987). Исследовав компоненты ренин-ангиотензиновой системы сердца, ученые пришли к выводу, что эти БАВ не захвачены из циркулирующей крови, а синтезированы в сердце. Аналогичные сведения опубликованы и другими авторами. Доказано, что в изолированном сердце ангиотензин-I легко превращается в ангиотензин-II (W. Linz et al., 1986).

Уровень АПФ в сердце зависит от многих факторов: в изолированном сердце, лишенном натрия, уровень ренина и ангиотензина повышен, повышается также содержание сердечного и почечного ренина при стимуляции бета-адренорецепторов изопропренеролом. В экспериментах кастрация самца мыши приводила к снижению уровня ренина в сердце, надпочечниках, слюнной железе (V. J. Dzau et al., 1987).

Собственная ренин-ангитензиновая система сердца, как показали экспериментальные исследования, может оказывать *прямое положительное инотропное влияние на сердечную мышцу, активируя ангиотензиновые рецепторы, и косвенное, стимулируя освобождение норадреналина из окончаний симпатических нервов* (B.G.Zimmerman, 1981). Анализируя эффекты местной ренин-ангиотензиновой системы в сердце, авторы приходят к выводу, что ее положительные инотропные эффекты включают совместное влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышенной активности симпатической нервной системы, поскольку обе системы тесно взаимодействуют.

В плазме крови ангиотензинпревращающий фермент находится в небольшом количестве. Активность АПФ наиболее высокая в эндотелии крупных и мелких коронарных артериях и артериолах; в капиллярах АПФ значительно меньше. В венах АПФ почти отсутствует (H.Yamada et al., 1991; M.Falkenhahn et al., 1995). Ангиотензинпревращающий фермент обнаружен в тканях головного мозга, почках, надпочечниках.

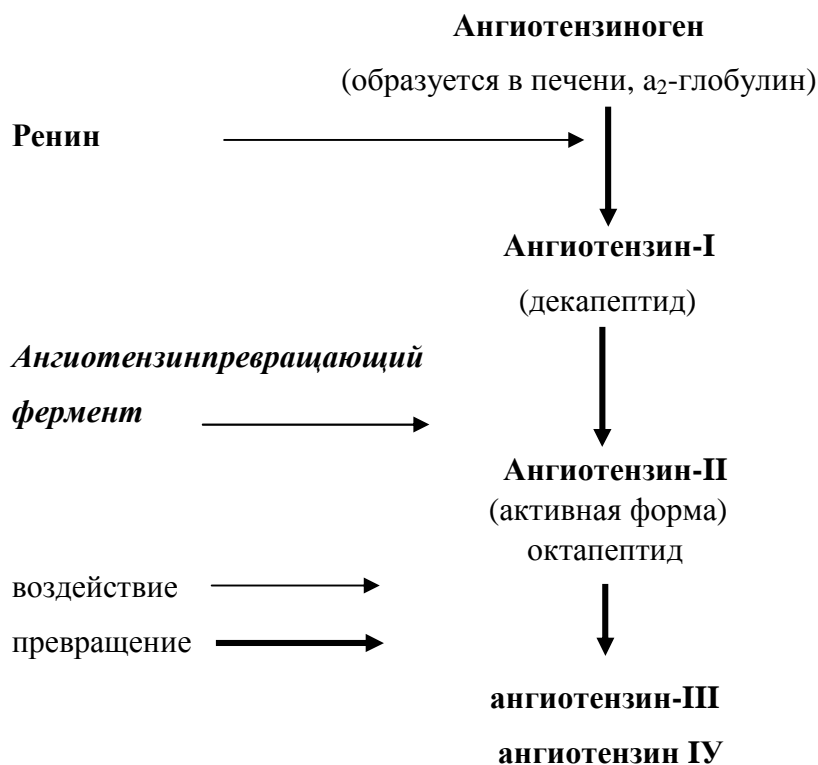


Рис. 8. Основные этапы образования ангиотензина-II

Ангиотензин-II в физиологических условиях связывается со специфическими рецепторами двух типов. Эти рецепторы расположены на мембранах многих клеток, в том числе клеток клубочковой зоны надпочечников, гладких мышц сосудов и многих других органов. Благодаря этому создается широкий спектр воздействий АТ-II на весь организм. Это дает возможность РААС включаться во многие физиологические процессы, организовывать четкое взаимодействие многих гомеостатических систем.

Основной механизм внутриклеточных процессов ангиотензина II следующий. АТ-II, реагируя со специфическими рецепторами, увеличивает концентрацию *диацилглицеридов (диацилглицериды–промежуточные продукты расщепления триглицеридов и инозитолтрифосфатов)*. Диацилглицериды воздействуют на рецепторы, которые стимулируют высвобождение ионов кальция из эндотелиального ретикулула (*т.е. происходит увеличение внутриклеточной концентрации кальция*). Инозитолтрифосфат совместно с ионами кальция активирует протеиназу С, что и опосредует биологические эффекты ангиотензина - II.

2.2.2.4. Эффекты ангиотензина-II

Ангиотензин-II (АТ-II) в физиологических условиях и в физиологических дозах участвует в создании сосудистого тонуса, необходимого для поддержания нормального артериального давления и достаточного кровотока в жизненно важных органах (головном мозге, сердце, почках, печени), оказывает влияние на свертывающую систему крови, а также участвует в регуляции водно-солевого равновесия, стимулируя выделение альдостерона. Перечисленные эффекты достигаются широким спектром действия АТ- II:

- *гормон усиливает рост и пролиферацию гладких мышц сосудов, растущих в сыворотке;
- *может вызвать гипертрофию и гиперплазию гладких мышц сосудов;
- *принимает участие в синтезе белка и росте клеток ;
- *обладает мощной сосудосуживающей активностью;
- *оказывает совместно с симпато-адреналовой системой положительное инотропное влияние на сокращения сердца;
- *регулирует коронарный кровоток.

Ангиотензин-II оказывает влияние и на свертывающую систему крови: применение ингибитора АПФ снижает активность тканевого активатора плазминогена-1 (ИТАП-1), играя важную роль в регуляции эндогенного фибринолиза (R.Fogari et al.,2002).

Ангиотензин-II воздействует на функции эндотелия *непосредственно и опосредовано* через брадикининзависимые механизмы (Ю.А.Карпов,2002).

Основное направление влияний РААС в физиологических условиях – это поддержание артериального давления и регуляция реологического состояния крови. Благодаря наличию реципрокных отношений с оксидом азота (который понижает тонус сосудов и коагуляционную активность крови) сохраняются нормальные структуры и функции сосудов, сердца.

Стремление к повышению артериального давления ангиотензином-II достигается следующими активными системами.

1. Ангиотензин-II, взаимодействуя со своими рецепторами, повышает сосудистый тонус артерий:

*увеличивая количество свободного внутриклеточного кальция (А.М. Heagerty, 1991);

*стимулируя синтез эндотелием сильного вазоконстриктора эндотелина (G. Rubaniy, M. Polokoff, 1994);

*блокируя синтез и увеличивая разрушение вазодилататоров, в первую очередь, непосредственно оксида азота (превращая его в токсическое вещество пероксинитрит), а также разрушая брадикинин, который предохраняет оксид азота от разрушения и стимулирует его синтез;

*увеличивая синтез факторов роста эндотелия даже в субпрессорных дозах, что стимулирует рост гладких мышц сосудов (P.Schelling et al.,1991);

*АТ-II оказывает прямое вазоконстрикторное влияние на гладкие мышцы сосудов (P.Schelling et al., 1991), при этом особенно сильное сужение сосудов происходит во внутренних органах, почках, кожных покровах; гладкие мышцы вен реагируют на ангиотензин-II слабее;

*может участвовать в образовании активных кислородных радикалов, провоцируя развитие окислительного стресса, что еще больше уменьшает уровень оксида азота (V.Dzau et al.,2001).

2. А-II увеличивает объем циркулирующей крови, стимулируя синтез альдостерона, который реабсорбирует натрий и, усиливая секрецию вазопрессина, задерживает натрий и воду в организме. Связь РААС с альдостероном настолько велика, что они образуют единую систему – ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС), в которой ведущую роль играет ангиотензин-II (J.B. Vакxeret, 1987), являющийся главным стимулятором выделения альдостерона. Антагонистами РААС выступают в норме натрийуретические пептиды, препятствующие значительной задержке натрия, что может привести к увеличению объема внеклеточной жидкости, в том числе и крови. РААС увеличивает содержание внутриклеточного кальция. Вазодилататоры (оксид азота и простаглицлин) действуют противоположно: удаляют ионы кальция из клеток.

3. РААС оказывает положительные тропные влияния на миокард (Г.А.Дроздова, 2000), благодаря чему увеличивается минутный объем сердца. Результатом всех этих

реакций является повышение тонуса сосудов, увеличение объема циркулирующей крови и минутного объема сердца, что приводит к *повышению артериального давления* (рис.9).

4. Большую роль играет РААС в регуляции деятельности почек: обеспечивает в физиологических условиях совместно с натрийуретическими пептидами *кардиоренальные взаимоотношения*.
5. АТ-II оказывает стимулирующее влияние на свертывающую систему крови. Так, на добровольцах было показано, что АТ-II повышает уровень ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа. Аналогичный эффект обнаружен ранее в экспериментах на животных (P.Rudker et al.,1993; и др.).

Описанные выше эффекты РААС возникают в результате сложного сочетания прямых воздействий РААС на эффекторы и опосредованных – через ЦНС, симпатoadреналовую систему (САС) и ряд гормонов. В физиологическом состоянии РААС является *организатором* огромного количества взаимосвязей с многочисленными биологически активными веществами и эффекторами, образуя сложно устроенную нейрогуморальную регуляторную систему, поддерживающую физиологический уровень артериального давления, взаимосвязи сердечно-сосудистой системы с выделительными органами (почки, легкие), регулирующими кислотно-основные процессы в организме, а также взаимосвязи с САС, благодаря чему РААС обладает способностью тонизировать уровень обмена веществ в организме.

Очень важны взаимоотношения РААС и САС. Они прочные и многоуровневые, обе системы усиливают эффекты друг друга на всех уровнях регуляции: центральной, промежуточной (барорецептивная система), на уровне надпочечников и адренергических синапсов, а также внутриклеточно. Ангиотензин-II активизирует симпатическую нервную систему (СНС), облегчает высвобождение норадреналина в синапсах, а СНС, в свою очередь, стимулирует образование ренина почками (В.И.Маколкин, 2003; и др.). В физиологических дозах РААС не оказывает влияние на метаболизм норадреналина в легких.

Таким образом, АТ-II обладает широким ореолом взаимосвязей со многими нервными и гуморальными механизмами регуляции. В физиологических условиях система взаимосвязей ангиотензина-II создает однонаправленную реакцию, необходимую для *формирования адаптивных состояний организма*. Поскольку стрессорные реакции до определенного предела являются проявлениями адаптивных реакций, то система РААС является одной из организующих весь этот процесс.

Ингибиторы АПФ не создают полную блокаду образования ангиотензина-II в организме, так как существуют еще и другие *тканевые пути активизации* ангиотензина-I за счет тканевых ферментов, а именно: в формировании ангиотензина II на тканевом уровне принимают участие специфические серологические *протеиназы* (*химазы*), *катепсины* и *тонин*. Описаны сосудистые, мозговые и почечные ренин-ангиотензиновые системы (M.D. Dzau, 1988).

Соотношения РААС и эндотелия сложные: эндотелий вырабатывает ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который и образует ангиотензин-II, а ангиотензин II воздействует на эндотелий непосредственно, а также через брадикининзависимые механизмы, блокируя синтез брадикинина и оксида азота. Блокада брадикинина снимает защиту с оксида азота и ангиотензин II окисляет уже синтезированный NO, превращая его в сильный окислитель пероксинитрит (Ю.А. Карпов, 2003).

В физиологических дозах ангиотензин-II является *необходимым регулятором артериального давления*, фактором, поддерживающим тонус артериальных сосудов, функциональную активность сердца, а также участвует в регуляции водно-солевого равновесия (V.J.Dzau,1987).

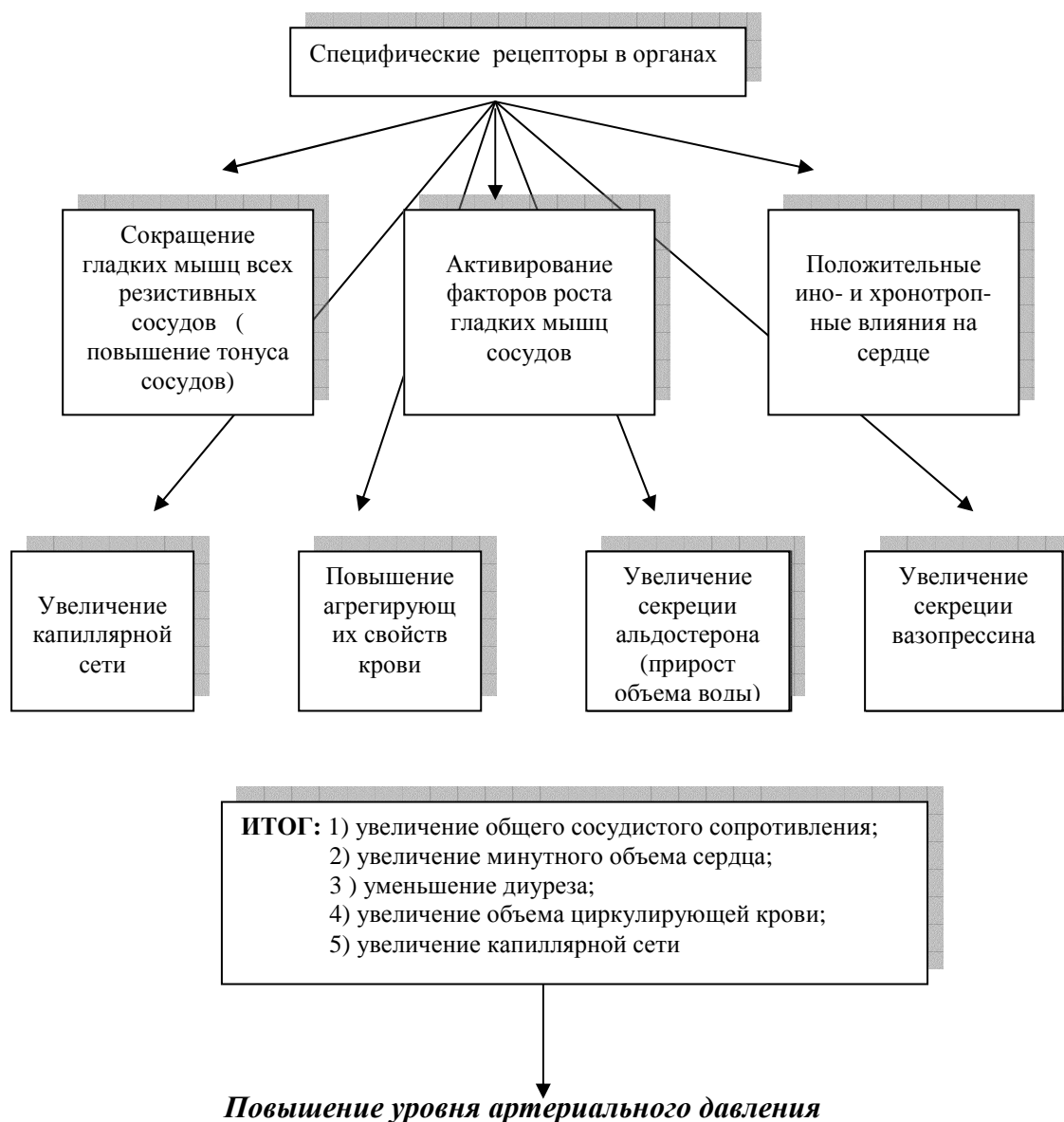


Рис. 9. Влияние ангиотензина-II на артериальное давление в физиологических условиях

Ангиотензин-II в норме не накапливается, он быстро разрушается *ангиотенгиназой*. Но при некоторых заболеваниях почек увеличивается количество синтезированного ренина, в результате чего может развиваться гипертония почечного происхождения.

Интерес к АТ-II резко возрос, когда выяснилось, что он играет существенную роль в патогенезе таких грозных широко распространенных заболеваний, как атеросклероз, гипертония, сердечная недостаточность, инсульты, инфаркты, хронические нефропатии и др.

2.2.3. Тромбоксан A_2 (TxA_2)

Тромбоксан – очень активный вазоконстриктор, синтезируется эндотелием, гладкими мышцами сосудов, тромбоцитами. Образуется из арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы-1. Под действием циклооксигеназы арахидоновая кислота превращается в простагландин G_2 , а затем в простагландин H_2 . В зависимости от состояния эндотелия будет синтезироваться либо простациклин, либо тромбоксан, биологически активные вещества с противоположным механизмом действия. Если простациклин является вазодилататором и антикоагулянтом, то тромбоксан способствует быстрой агрегации тромбоцитов, увеличивает доступность их рецепторов для фибриногена, активирует коагуляцию и вазоконстрикцию. Тромбоксан увеличивает содержание ионов кальция в клетках (в первую очередь, в гладких мышцах сосудов, тромбоцитах), а ионы кальция, в свою очередь, стимулируют образование тромбоксана.

ГЛАВА III. ФАКТОРЫ, БЛАГОПРИЯТНО ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЭНДОТЕЛИЙ

В естественных условиях в организме имеются резервы, саморегулирующиеся механизмы, поддерживающие общий гомеостаз и гомеостаз каждого органа, клетки. Эндотелиальные клетки – не исключение. Имеются функциональные системы, оказывающие защитное, а также восстанавливающее влияние на и для эндотелия. Согласно данным экспериментальных исследований и клинических наблюдений, к таким системам относятся статиновая, кинин-брадикининовая, натрийуретическая системы, а также дозируемая стимуляция проприорецептивного аппарата, в связи с чем большую роль в защите эндотелия играет и физическая нагрузка. К защитным системам

можно отнести и антиоксидантные факторы. Как сказано выше, защитную функцию выполняет и гистогормон, синтезируемый самим эндотелием – оксид азота. Вполне возможно, что в организме имеются еще и другие, пока не обнаруженные, защитные механизмы столь важных для организма клеток.

3.1. Статины

В гипоталамусе вырабатываются гормоны, которые через портальную систему транспортируются кровью к гипофизу и регулируют образование тропных гормонов последнего. Это – *статины и либерины*. Либеринов 6: кортиколиберин, тиролиберин, гонадолиберин, меланолиберин, соматолиберин. Все они стимулируют образование гормонов гипофиза. Статинов 3: соматостатин, меланостатин, пролактостатин. Эти БАВ, как считалось ранее, оказывают на эндокринную функцию гипофиза противоположный эффект. Но в последние годы выяснилось, что область влияния статинов значительно шире.

После открытия японским ученым Эндо ингибирующего влияния статинов на ключевой фермент биосинтеза холестерина 3-гидроксил-3-метилглутарил-коэнзим А(ГМГКоА)-редуктазу статины стали лидирующими препаратами среди *гиполипидемических*.

Как показали массовые обследования последних лет (*4S, CARE, MIRACL и др.*), статины все шире применяются для лечения нарушений липидного обмена, атеросклероза и его осложнений. По результатам контролируемых клинических исследований доказано, что статины являются эффективными средствами лечения больных с атеросклерозом, заболеваниями, способствующими развитию ИБС (В. Ю. Мареев, 2005). Ссылаясь на результаты длительного плацебо-контролируемого исследования 90 000 пациентов, автор констатирует, что препараты статинов снижают риск общей и коронарной смерти, острого инфаркта миокарда и риск цереброваскулярных осложнений, не увеличивая при этом риска смерти от злокачественных заболеваний, нормализуя уровень и состав липидов (J. Shepherd et al., 1995, ; F. N. Sacks et al., 1996; и др.). W.Roberts (1996), например, считает, что значение статинов при лечении атеросклероза является таким же необходимым, как и антибиотиков для лечения инфекционных болезней. Согласно данным многочисленных обследований, статины рекомендуются в качестве профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений у больных при артериальной гипертензии.

Первое сообщение о положительном влиянии препарата статина – флювастатина появилось в 1991 г. С тех пор флювастатин успешно применяется в целях лечения больных с гиперлипидемией и атеросклерозом (О.А.Беркович и соавт., 2002; Н.А.Грацианский, 2002; С.В.Драницына, Д.А.Затейщиков, 2005; др.).

3.1.1. Механизм действия статинов

Многими исследованиями доказано, что статины обладают свойством *улучшать функции эндотелия*. Этот эффект чрезвычайно важен, т.к. нормализация состояния эндотелия оказывает положительное влияние на течение многих заболеваний сердечно-сосудистой системы и метаболизм. Как следует из известных в настоящее время данных, механизм этого процесса следующий.

Во-первых, статины препятствуют синтезу эндогенного холестерина в печени, благодаря обратимому ингибированию ключевого фермента синтеза холестерина 3-гидроксил-3-метил-глутарил-коэнзим-4-редуктазы-3 (ГМГ-КоА-редуктазы), продукт которой, *L-мевалоновая кислота*, участвует в синтезе холестерина и других метаболитов, которые в избытке причастны к повреждению эндотелия. Воздействие этих веществ приводит к тяжелым эндокринным и сердечно-сосудистым заболеваниям, развитию атеросклероза, тромбозов, инсультов, инфарктов – вплоть до тяжелых исходов (J.L.Goldstein, M.S. Braun, 1990; Ю.Ф.Карпов, Е. В. Сорокин, 2001; J.P.Werda et al., 2003, В.В. Кухарчук и соавт., 2003; Ю.А. Карпов, В.В.Буза, 2005;Р.С.Карпов и соавт., 2006; и др). Блокада этого фермента способствует увеличению рецепторов для ЛПНП и усилению их выведения из кровотока.

Во-вторых, статины уменьшают концентрацию провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка.

В-третьих, они оказывают влияние на тромбообразование, снижая активность ингибитора тканевого активатора плазминогена.

В-четвертых, способствуют восстановлению синтеза оксида азота эндотелием (Von Haehling S.et al., 2003)

За последние годы проведен ряд экспериментальных и массовых клинических обследований, посвященных механизмам действия статинов, эффективности их клинического применения у больных акромегалией, атеросклерозом, метаболическим синдромом, артериальной гипертонией, хронической сердечной недостаточностью, ИБС, при инсультах и осложнениях последних и т.п.

Результаты обследований показывают, что статины способны обеспечить снижение летальности от сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных прогрессирующим атеросклерозом (F.M.Sacks et al.,1998; и др.). Экспериментально доказано, что статины стабилизируют атеросклеротические бляшки, уменьшая объем липидного ядра, укрепляя оболочки (*противовоспалительный эффект*) и улучшая функции эндотелия (Д.М.Аронов, 2000; М. Davidson, 2002). Благодаря этому атероматозные бляшки уменьшаются, как бы рассасываются. Этот эффект

предохраняет бляшки от разрыва и выделения их содержимого в кровеносное русло (что может привести к закупорке сосуда). Уменьшение бляшек способствует также увеличению просвета сосудов.

К.Puorala et al.(1997), Р.С.Карпов и соавт.(2006) и др., доказали положительное влияние терапии статинами при лечении сахарного диабета: статины способствовали нормализации артериального давления, улучшению общего состояния. Препараты статинов рекомендуют и в качестве превентивного лечения при атеросклерозе и ИБС, т.к. они обладают гиполипидемическим действием, оказывая многогранное влияние на холестерин. Этот нормализующий эффект статинов отчетливо обнаружен и подтвержден многочисленными исследователями и заключается в следующем:

*ингибируя ГМГ-КоА редуктазу, статины снижают уровень синтеза холестерина в печени и предотвращают образование других промежуточных продуктов холестерина – *изопренов*;

*обнаружено также, что они оказывают влияние и другую часть воздействия холестерина, а именно, увеличивая количество «печеночных» рецепторов на клеточных мембранах, усиливают захват и усвоение клетками холестерина ЛПНП. Последние участвуют в посттрансляционной модификации ряда белков, многие из которых выполняют такие регуляторные процессы, как клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и др.

Полагают, что именно *блокада образования промежуточных продуктов синтеза холестерина обуславливает плейотропные эффекты статинов* (М.И.Душкин и соавт., 006). Например: противовоспалительные эффекты аторвастатина проявляются при атеросклерозе, который рассматривается как вероятная разновидность хронического воспаления в сосудах. Главную роль в этом воспалении, по данным литературы, играют макрофаги, экспрессирующие в атероматозных бляшках более 100 провоспалительных цитокинов, медиаторов и ферментов (ФНО-а, ИЛ-1бета, ИЛ-6, металлопротеиназы). Это приводит к дестабилизации атеросклеротических бляшек и развитию острой ишемии миокарда. Высокий уровень ИЛ-10 стабилизирует бляшки.

Статины, обладают множественными антиатерогенными свойствами:

*способны снижать уровень провоспалительных цитокинов;

*повышают секрецию противовоспалительного ИЛ-10, ингибируя превращения мевалота в нестероидные продукты изопреноиды, необходимые для пренилирования сигнальных белков; это естественные лиганды печеночных X-рецепторов, которые присутствуют и в макрофагах, их стимуляция приводит к снижению активации клеток;

*экспериментально доказано, что *аторвастатин* значительно (в 5 раз) снижал липополисахариндуцируемую секрецию ФНО-а (И.М.Душкин и соавт., 2006).

Благоприятные эффекты обнаружены при инфузии естественного гормона *соматостатина* больным с гиперсекрецией гормона роста (при акромегалии). Соматостатин быстро нормализовал секрецию соматотропного гормона, но, поскольку период полураспада соматостатина очень мал (около 3-х минут), положительный эффект оказался кратковременным. Синтезированные многочисленные аналоги соматостатина вызывают у этих больных аналогичные положительные эффекты, продолжительность и выраженность которых намного больше. Так, согласно результатам многоцентрового обследования, синтезированный препарат *сандостатин* подавляет синтез соматотропного гормона роста при акромегалии в 20 раз сильнее гормона соматостатина: у 88% больных акромегалией обнаружены многочисленные признаки улучшения, вплоть до уменьшения опухоли гипофиза (A.G.Harris et al.,1988, цит.по М.И. Балаболкин и соавт.,2000).

Анализируя многочисленные исследования, ученые констатируют, что липидснижающее действие значительно выражено у *флювастатина*: его применение наиболее экономично при умеренной гиперлипидемии, но при тяжелых гиперлипидемиях, когда требуется снижение уровня холестерина ЛПНП на 40% и больше, самым экономичным из всех известных препаратов статина становится *сивастатин*. Поскольку в профилактике повторных осложнений при коронарной болезни очень важна коррекция повышенного уровня холестерина ЛПНП, применение статинов становится чрезвычайно необходимым терапевтическим вмешательством (R.Naasis et al.,1996; и др.).

Большинство исследователей в качестве возможного механизма положительного влияния статинов при сахарном диабете, атеросклерозе, гипертонии и других заболеваниях считают их способность *восстанавливать функциональное состояние эндотелия* (J.K.Williams et al.,1998; Р.С.Карпов, 2006; и др).

По данным массового обследования *ESTABLISH*, у больных хронической коронарной недостаточностью под влиянием приема *аторвастатина* в течение 6 месяцев уменьшались размеры атеросклеротических бляшек. Выявлена прямая корреляция между процентом изменения объема бляшки и уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). При этом достоверно увеличивался просвет сосудов. В контрольной группе (без приема аторвастатина) через такой же промежуток времени просвет сосуда уменьшился (Е. В. Покровская, 2005). В крупнейших массовых исследованиях по вторичной профилактике ИБС и других

атеросклеротических осложнений, а также у больных сахарным диабетом 2-типа симвастатин и правастатин снижали общую смертность, смертность от ИБС и риск развития значительных коронарных событий (4S, 1994; CARE, 1966; LIPID, 1997; и др.).

Показана высокая эффективность аторвастатина и симвастатина при выраженной гипертриглицеринемии, причем доза симвастатина для этого эффекта значительно ниже, чем аторвастатина. Многие исследования в этом направлении также подтверждают, что статины наиболее эффективны при *гипертриглицеринемии: чем больше снижался уровень ЛПНП, тем выраженнее уменьшалось содержание триглицеридов*. Имеются наблюдения, что при сахарном диабете 2-типа аторвастатин снижал уровень триглицеридов в большей степени, чем симвастатин. Экспериментально показано, что аторвастатин, помимо захвата ЛПНП апо-В E-рецепторами, ингибирует продукцию ЛПОНП в печени. Аторвастатин в большей степени, чем симвастатин, снижал образование мелких плотных частиц ЛПНП, обладающих повышенной атерогенностью (C.J.Packard et al., 1998). Аторвастатин и симвастатин снижают максимальную спонтанную агрегацию тромбоцитов, оказывают влияние на тромбогенез у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2-типа. Обнаружена также высокая эффективность этих статинов в нормализации гиперхолестеринемии, гипотриглицеринемии и отчетливое повышение антиатерогенного холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

В настоящее время в клинической практике используется несколько статинов с разной гиполипидемической активностью. Наиболее выраженное гиполипидемическое действие обнаружено у *липримара, он же аторвастатин*. В исследованиях *CURVES* у больных с гиперхолестеринемией было также обнаружено аналогичное действие аторвастатина. Эффективность последнего оказалась более выраженной: снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности было значительнее, чем у остальных статинов. Причем гипохолинестеринемический эффект проявлялся очень быстро (через 2 недели приема препарата). Остальные статины (флувастатин, симвастатин, ловастатин, правастатин, расувастатин), отличаясь от липримара некоторыми особенностями, обладают эффективностью в разной степени при разных заболеваниях.

Итогом ряда обследований в настоящее время становятся следующие выводы:

*применение статинов эффективно при многих заболеваниях, где имеет место *гиперлипидемия*;

*эффективность разных препаратов статинов неодинакова при разных заболеваниях;

*статины увеличивают продолжительность жизни больных коронарной болезнью сердца;

*оказывают антитромбоцитарный эффект, ингибируя тромбоциты;

* их побочные эффекты выражены слабо;

*статины оказывают положительное влияние на состояние эндотелия.

В последние годы в литературе освещаются результаты обследования лечения статинами многочисленных групп больных. Во многих работах было показано, что применение препаратов статина значительно улучшает спектр липидов крови и, соответственно, снижает частоту макрососудистых заболеваний. Так, прием ловастатина после стандартной пищевой и физической нагрузки препятствует развитию гипертриглицеринемии, снижает уровень холестерина ЛПНП и апо-АI, лучше переносится физическая нагрузка. Д. М. Аронов и соавт.(1995), опираясь на данные литературы (E.Reihner et al.,1990) и результаты собственных исследований, приходят к выводу о том, что ловастатин активирует рецепторный аппарат, способствующий утилизации ЛПНП и ЛПОНП, а также улучшает систему обратного транспорта холестерина.

Очень важным для сохранения или восстановления состояния эндотелия является способность статинов увеличивать синтез оксида азота (Р.С.Карпов и соавт., 2006). Статины располагают для этого несколькими механизмами:

*статины оказывают положительное влияние на метаболизм оксида азота, стабилизируя мРНК эндотелиальной NO-синтазы (U.Laufs et al.,1997);

*повышают активность NO-синтазы в результате ее фосфорилирования с участием серин/треониновой киназы *Akt* (протеинкиназы В) эндотелиальных клеток (Y.Kureishi et al., 2000);

*подавляют клеточную экспрессию кальвеолина-1, ингибирующего NO-синтазу, а также уменьшают синтез эндотелина-1 (O. Feron et al., 2001);

*препятствуют активации лейкоцитарно-эндотелиального воздействия, подавляя провоспалительные эффекты через такие механизмы, как снижение уровня фактора некроза опухоли (Д.М.Аронов,2002), который может угнетать киназную активность инсулиновых рецепторов и может индуцировать инсулинорезистентность; под действием симвастатина понижается содержание другого цитокина–интерлейкина I бета;

*положительно влияют на биодоступность оксида азота благодаря своим антиоксидантным свойствам, в результате чего предотвращается превращение оксида азота в токсичный пероксинитрит (A.H.Wagner et al.,2 000);

*обладают также нелипидными противовоспалительными свойствами (С.Н.Sparrow et al., 2000), так как уменьшают количество липидных иммунных комплексов к холестерину ЛПНП, растворимых межклеточных молекул адгезии-1 (Д.М.Аронов, 2000).

В 2004 году было закончено исследование Американской диабетической ассоциации – испытание *аторвастатина* при диабете 2-типа. У больных отмечались: гипертония, ретинопатия, микро- и макроальбуминурия, гликемия, повышенный уровень холестерина ЛПНП, триглицеринемия. Группа больных, получавшая аторвастатин состояла из 1428 человек, 1410 больных составляли группу плацебо. Аторвастатин считается одним из самых мощных *ингибиторов активности ключевого фермента биосинтеза холестерина (3-гидроксил-3-метилглутарил-коэнзим-редуктазы)*. Через 4 года обнаружилось четкое преобладание положительного эффекта в группе лиц, леченных аторвастатином. В заключении отмечено, что лечение аторвастатином больных диабетом 2-типа безопасно и высокоэффективно: прием аторвастатина не только нормализовал липидный состав крови, но и оказался высокоэффективным в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Н.Colhoun, 2004; S. Jeffrey, 2004), *приостанавливая развитие атеросклероза*.

Положительные эффекты аторвастатина проявляются быстрее и более выражены, чем у других статинов (J.W.Nawrocki et al.,1995; Н.А.Грацианский и соавт., 2004), обобщая результаты своих исследований и многочисленные данные литературы, в которых освещалась эффективность влияния аторвастатина на липидный обмен при атеросклерозе и коронарной болезни, отметили следующее:

*сравнительно быстро (через 92 дня) у большинства больных (89%) содержание холестерина ЛПНП достигает целевых уровней (меньше 2,6 ммоль/л), лечение другими статинами требует гораздо большего времени и количества лекарств (D.G. Smith et al.,1999);

*более выражено снижение уровня триглицеридов;

*аторвастатин способен ингибировать синтез основного белка атерогенных липопротеинов – аполипротеина (апо) В-100 (J.W.Nawrocki et al.,1995);

*лечение аторвастатином повышает уровень антиатерогенного холестерина ЛПВП;

*аторвастатин эффективен и для лечения наследственных гиперхолестеринемий; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия характеризуется отсутствием на гепатоцитах рецепторов к ЛПНП, но тем не менее аторвастатин снижал уровень холестерина ЛПНП и у этих больных;

*аторвастатин способен *приостанавливать прогрессирование атеросклероза* – прием больших доз аторвастатина приводит к уменьшению уровня холестерина ЛПНП

и повышению – холестерина ЛПВП, улучшается морфологическое состояние артериальной стенки, прекращается утолщение слоя интима-медиа в артериях – происходит *регресс* атеросклероза (I.P.Lekakis et al.,2000);

*под влиянием лечения аторвастатином происходит уплотнение и укрепление атеромы в сосудах, что уменьшает угрозу осложнений (разрыва бляшек) и увеличивает просвет сосуда;

*аторвастатин подавляет в культуре клеток воспроизводство гладких мышц, тем самым в естественных условиях снижается склонность к утолщению стенок артерий, к атеросклерозу и к сужению просвета сосудов;

*в обследовании больших групп пожилых людей с повышенным артериальным давлением, лечившихся аторвастатином, через 3,3 года была отмечена не только нормализация липидного состава крови, но и значительное понижение артериального давления, понизился риск нефатальных инфарктов миокарда.

Аторвастатин, как показали клинические и экспериментальные исследования, оказывает *благоприятное влияние на состояние эндотелия*. Этот механизм действия аторвастатина является одним из самых важных в процессе профилактики атеросклероза, так как дисфункция эндотелия играет существенную роль в развитии большого количества заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и атеросклероза. Благодаря сохранению способности эндотелия вырабатывать оксид азота, эндотелий становится ингибитором атеросклеротических эффектов и тромбоза (Т.Ф. Lusher, М. Barton, 1997). *Аторвастатин активизирует синтез эндотелиальной NO-синтазы*, тем самым увеличивая синтез оксида азота и усиливая сопротивление эндотелия активным радикалам кислорода.

Механизм действия аторвастатина на синтез оксида азота следующий:

*аторвастатин повышает активность eNOS, активируя серил/треониновую киназу Akt клеток эндотелия, при этом подавляется экспрессия кальвеолина-1 и тормозится образование геранил-геранилпиро-фосфата, который участвует в посттрансляционной модификации ГТФ-связывающего белка *Rho*, блокирующего трансляцию матричной РНК *eNOS*; в итоге увеличивается синтез оксида азота; последнее оказывает положительное влияние на состояние миокарда, происходит улучшение эластических свойств артерий;

*аторвастатин оказывает антиоксидантное действие, ингибируя активность НАДФ-Н зависимой оксидазы, снижая тем самым образование в клетках эндотелия супероксидного аниона и предотвращая разрушение оксида азота; кроме того, аторвастатин противодействует окислению антиатерогенных ЛПВП, сохраняя функции

антиоксидантного фермента параоксаназы, циркулирующего в крови в ассоциации с ЛПВП (Q.Zhu et al., 2000);

*В экспериментах показано, что аторвастатин способен стимулировать образование новых кровеносных сосудов, под его влиянием происходит быстрое повышение количества и функциональной активности циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток, образующихся в костном мозге, они внедряются в места будущих сосудов и там превращаются в эндотелиальные клетки (M.Vasa et al.,2001).

Ю.А.Карпов, В.В.Буза (2005), ссылаясь на данные литературы, считают, что снижение уровня общего холестерина, особенно холестерина липопротеинов низкой плотности, уменьшает риск ИБС. Поэтому ученые рекомендуют применение статинов и после шунтирования сосудов – операции, при которой физиологическое состояние сосудов, особенно эндотелия, нарушается, так как сосуды подвергаются значительным нагрузкам. Такое состояние сосудов способствует развитию и прогрессированию атеросклероза. Исходя из представления, что в первую очередь в этих условиях необходимо восстановление эндотелия, авторы предлагают в качестве лечебного и профилактического средства применение статинов.

Результаты исследования Национальной образовательной программы по холестерину у больных стабильной коронарной болезнью сердца показали, что применение аторвастатина дает возможность снизить уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП ниже 100 мг/дл, повысить содержание холестерина ЛПВП, а также уменьшить содержание триглицеридов. В результате резко уменьшается частота инфарктов миокарда (S.E.Nissen et al., 2004).

Исследования *HPS*, включавшие 3280 мужчин и женщин, показали, что применение статинов уменьшает риск не только ишемической болезни сердца, но и геморрагического инсульта (P.R.Hebert et al.1997; R.DiMascio et al., 2000). В группу были включены больные с церебральными заболеваниями, атеросклерозом, сахарным диабетом. Лечение производилось симвастатином в течение 5 лет. Было обнаружено, что терапия, направленная на снижение уровня холестерина в крови, быстро снижает частоту и коронарных осложнений атеросклероза и ишемических инсультов. Причем эти эффекты имеют место даже у больных, у которых в исходном состоянии отсутствовала гиперхолестеринемия. Симвастатин оказывал влияние не только на нормализацию липидного обмена, но *воздействовал и непосредственно на эндотелий сосудов.*

«Статины в настоящее время – основа лечения дислипидемий в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний» (из обзора, подготовленного Н.А.Грацианским, 2005). Аналогичное мнение высказывают и другие исследователи: статины играют ведущую роль в лечении дислипидемий (обзор составили С.Г.Козлов и А.А.Лякишев, 1999). Так, показано, что терапия симвастатином больных гиперхолестеринемией (с диабетом и без него) приводит к уменьшению уровня холестерина на 27% , холестерина ЛПНП – на 36%, триглицеридов – на 11%. При этом авторы отмечают хорошую переносимость препаратов.

Как отмечено С.В.Драницыной и Д.А.Затейщиковым (2005), статины обладают антиоксидантными свойствами.

Аналогичной точки зрения придерживается Ю.Ф.Карпов (2005) в отношении приема статинов при артериальной гипертензии, которая является одним из сильных повреждающих факторов целостности эндотелиального слоя.

Согласно экспериментальным данным P.Ne'gegre-Aminon et al. (1997), аторвастатин оказывает антипролиферативный эффект, блокируя воспроизводство гладких мышц, что расценивается как снижение наклонности стенки артерий к атеросклерозу.

Статины способствуют *реэндотелизации эндотелия*. Реэндотелизация происходит как за счет миграции и пролиферации соседних эндотелиальных клеток, так и за счет инкорпорации циркулирующих в крови предшественников эндотелиальных клеток (ПЭК) из костного мозга. По данным M.Vasa et al.(2001), применение статинов приводит к мобилизации ПЭК из костного мозга. Аторвастатин, оказывая положительное влияние на восстановление функций эндотелия, способствует синтезу оксида азота. Последний восстанавливает баланс между свертывающей и противосвертывающей системами крови: снижает агрегацию тромбоцитов, восстанавливает баланс между 6-м тканевым активатором плазминогена-1 и его ингибитором (D.J.Brull et al.,2001), уменьшает склонность к вазоконстрикции. В послеоперационном периоде статины уменьшают выраженность воспалительных реакций (D.Brull et al.,2001), такой же эффект выявлен после чрезкожных коронарных вмешательств у людей, предварительно леченых аторвастатином.

Экспериментальные и клинические исследования объясняют большинство положительных эффектов, вызываемых статинами, восстановлением функции эндотелия и синтеза оксида азота, липидснижающим действием и их антиоксидантными свойствами (S.Wassmann et al.,2002; K.Matsushita et al.,2003). Этими же авторами обнаружено, что аторвастатин замедляет процесс гиперплазии интимы

сосудов после операции шунтирования. Профилактическое применение статинов до проведения операции шунтирования значительно улучшало послеоперационный период: останавливало прогрессирование атеросклероза (уменьшались размеры атеросклеротических бляшек, S.E. Nissen et al., 2004).

При семейной гиперлипидемии в настоящее время рекомендуется монотерапия статинами, в частности, аторвастатином. Применением такого метода лечения удается добиться достоверного улучшения функции эндотелия (Т.В.Балахонова и соавт.,1998). Аналогичные сведения о положительном влиянии аторвастатина обнаружены при введении этого препарата в больших дозах. В итоговом обзоре А.А.Лякишев (2003) отметил, что симвастатин понижает уровень холестерина ЛПНП (наблюдение *HPS* проводилось у 5963 человек, больных сахарным диабетом).

Как обнаружено в последние годы, статины, в частности аторвастатин, нормализуют спектр липидов. Как известно, атерогенность ЛПНП определяется не только их абсолютным количеством, но и в зависимости от диаметра частиц и их плотности. Экспериментально и клинически доказана повышенная атерогенность мелких плотных частиц в развитии заболеваний, связанных с атеросклерозом. Применение аторвастатина наряду со снижением уровня холестерина ЛПНП приводило к уменьшению субфракций мелких плотных частиц ЛПНП (A.Nordoy et al., 2001).

Аторвастатин (липримар) оказывает прямое влияние на процессы тромбогенеза. Он не только блокирует тромбообразование, увеличивая содержание оксида азота, но, как показано клиническими и экспериментальными наблюдениями, оказывает и прямое ингибирующее влияние на ряд процессов гемостаза. Так, аторвастатин уменьшает спонтанную и АТФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, уменьшает площадь тромбоцитарного тромба, снижая в мембранах тромбоцитов содержание холестерина и повышая активность NO-синтазы. Имеет значение и антиоксидантное действие аторвастатина (M.Tannous et al.,1999). Данный статин предотвращает тромбообразование, снижая активность VII фактора коагуляции и ингибитора плазминогена 1-го типа.

Продолжается изучение и флювастатина (лескола): его гиполипидемической эффективности, безопасности и переносимости больными ИБС с комбинированной дислипидемией. Использовался медленно всасывающийся в кишечнике препарат лескола, что дает возможность избежать пикового повышения его концентрации в крови. В этом случае создаются условия для поддержания необходимой терапевтической концентрации препарата в течение 8 ч. Уже через 6 недель лечения было отмечено достоверное снижение уровня холестерина ЛПНП и триглицеридов

соответственно на 34,1 и 30,5%. Одновременно повышался уровень холестерина ЛПВП (на 12% через 6 недель и 19,5 – к 12-ой неделе), что является преимуществом флювастатина по сравнению с другими статинами. А.В.Сусеков и соавт.(2002) придерживаются мнения о различии эффектов статинов с относительно слабым гиполипидемическим воздействием (флювастатин, правастатин) и сильным эффектом (аторвастатин и симвастатин). Первые оказывают более выраженное влияние на повышение уровня холестерина ЛПВП по сравнению со вторыми. Эффект объясняется двумя причинами:

- *ингибированием активности белка, переносящего эфиры холестерина (СЕТР – cholesterol ester transfer protein), и с уменьшением пула частиц ЛПОНП и ЛПНП в плазме крови вследствие их усиленного катаболизма через ЛПНП-рецепторы в печени;

- *количественное уменьшение пула ЛПНП и ЛПОНП, т.е. уменьшение субстрата для обмена эфирами холестерина между ЛПВП и липопротеинами атерогенных классов.

В 2005 г. был опубликован анализ, обобщивший итоги продолжительного лечения более 90 тыс.больных (В.Ю.Мареев, 2005), включавший результаты 14 многоцентровых плацебо-контролируемых исследований. В.Ю.Мареев так характеризует полученные результаты: статины уменьшают риск общей и коронарной смерти соответственно на 12% и 19%, ограничивают риск цереброваскулярных осложнений и не увеличивают риск смерти от внесердечных причин и рака. Автор в статье анализирует возможности применения статинов при хронической сердечной недостаточности: противопоказанием может стать низкий уровень холестерина в связи с наличием застойных явлений, поражением печени (перестает синтезировать холестерин). Это касается далеко зашедших случаев, при наличии больших отеков, цирроза печени, резко пониженный уровень холестерина (IV ФК).

Обобщая результаты многочисленных экспериментальных исследований, В.Ю.Мареев считает, что применение статинов при постинфарктной хронической сердечной недостаточности дает целый ряд положительных эффектов:

- *уменьшается степень ремоделирования левого желудочка, увеличивается его сократимость и выживаемость животных;

- *становится меньше фиброз миокарда;

- *повышается фракция выброса левого желудочка;

- *восстановливался барорефлекторный контроль частоты сердечных сокращений;

- *понижалась активность симпатической нервной системы.

Имеются сведения и о том, что статины дают положительный эффект у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (данные 446 обследованных больных). Окончательное решение вопроса о возможности лечения больных ХСН статинами должно быть получено после проведения проспективных многоцентровых контролируемых исследований.

У некоторых больных статины могут оказывать и побочные эффекты: бессоницу, головокружение, миалгию, боль в спине, рвоту, боли в животе, диспепсию. Среди обследованных больных только у одной пациентки препарат был отменен из-за появившихся диспептических явлений (тошнота, боли в абдоминальной области, диаррея). В анамнезе у больной отмечен хронический панкреатит, гастродуоденит, синдром раздражения кишечника. При массовых обследованиях осложнения отмечались не чаще 1% случаев.

Обобщая известные исследования о силе эффекта апробированных статинов, В.А.Люсов и З.Э.Кайтова (2000), предлагают следующее деление:

- периндоприл и энаприл – сильно действующие препараты,
- рампиприл, каптоприл, мозексиприл – более слабые.

3.2. Фибраты

Фенофибраты – препараты фиброевой кислоты. Наряду со статинами они оказывают нормализующее влияние на липидный обмен. Фибраты используются в клинической практике уже около 30 лет (Л.М.Доборджинидзе, Н.А.Грацианский,2004), являются пролекарствами. В настоящее время известны следующие препараты фибратов: клофибрат, гемфиброзил, безафибрат, ципрофибрат, фенофибрат.

Фибраты оказывают более выраженный, чем статины, нормализующий эффект на *триглицериды и холестерин ЛПВП*. Поэтому Национальная образовательная программа США по холестерину рекомендует применять фибраты при очень высоком уровне триглицеридов (больше 4,5 ммоль/л) и сниженном уровне холестерина ЛПВП (2001).

Проведенные исследования больших контингентов практически здоровых людей дают основание считать, что повышение уровня триглицеридов до 5 ммоль/л является достоверным фактором риска, что подтверждено многочисленными экспериментальными и клиническими наблюдениями.

3.2.1. Механизм действия фибратов

Согласно современным данным, механизм действия фибратов на молекулярном уровне заключается в экспрессии ядерных *гормональных* рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (proliferator-activated receptor) – *PPAR-α*. Активируя рецепторы *PPAR-α*, фибраты подавляют экспрессию гена *apo-CIII*, увеличивают экспрессию гена *липопротеидлипазы и белка, переносящего жирные кислоты*. Через рецепторы фибраты оказывают влияние на гены *липопротеидлипазы* печени и *apo-C-III*, в результате чего увеличивается катаболизм богатых триглицеридами липопротеинов, а концентрация триглицеридов снижается. Происходит также увеличение липолиза ЛПОНП и хиломикронов, благодаря чему понижается концентрация ЛПОНП в крови, особенно уменьшается концентрация мелких плотных ЛПНП и увеличивается доля ЛПНП обычного размера. Этот процесс имеет важное значение, так как *мелкие ЛПНП наиболее атерогены*.

Липопротеины низкой плотности делятся на 3 подфракции в зависимости от размера их частиц: ЛПНП-1 – самые крупные и наименее плотные частицы; ЛПНП-II и ЛПНП-III – это мелкие и очень плотные частицы. ЛПНП-III отличаются более низким содержанием холестерина, являются наиболее атерогенными в связи со следующими особенностями:

*они легко проходят через клеточные мембраны в клетки, что объясняется их низкой связывающей способностью с *B/E*- рецепторами, повышением синтеза тромбосана;

*мелкие плотные частицы ЛПНП имеют более длительный период полужизни;

*эти частицы легко окисляются, подвержены ферментативному гликолизированию, что замедляет их удаление из крови.

Поэтому мелкие, плотные частицы ЛПНП способствуют развитию дисфункции эндотелия, значительно увеличивают риск развития ИБС. Возрастанию количества мелких плотных ЛПНП способствует повышение концентрации триглицеридов: при концентрации триглицеридов выше 1,5–1,7 ммоль/л в крови преобладают мелкие плотные ЛПНП; при снижении концентрации триглицеридов величина частиц ЛПНП возрастает. Согласно рекомендации Американской национальной образовательной программы по холестерину, при гипертриглицеринемии рекомендуется добиваться достижения *целевого уровня* холестерина ЛПНП (эта величина зависит от количества факторов риска). При очень высоких исходных величинах концентрации триглицеридов необходимо снижение этого уровня, особенно снижения апопротеин-В-содержащих липопротеинов (холестерин ЛПОНП и холестерин ЛПНП). В этих случаях

рекомендуется, помимо изменения диеты и увеличения физической нагрузки, назначение препаратов, преимущественно снижающих уровень триглицеридов (фибраты или никотиновая кислота).

Активация PPAR-а повышает также экспрессию генов апо-АI и апо-АII – основных компонентов ЛПВП, что приводит к увеличению синтеза этих липопротеинов. Это означает, что фибраты, образуя повышенное количество ЛПВП, способствуют транспорту холестерина обратно к печени из периферических клеток. Перенос холестерина обратно в печень липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) индуцируется рецепторами ABC-1 (adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1), связывающими АТФ.

Ген PPAR-а индуцирует экспрессию гена ABC-1 и в макрофагах и тем самым увеличивает удаление холестерина из пенистых клеток.

По данным T.Gordon et al. (1989), сильным предиктором тяжелых сердечно-сосудистых состояний является *низкий уровень холестерина ЛПВП* (меньше 1,03 ммоль/л). В результате четырех крупных проспективных исследований, в которых учитывались возраст, артериальное давление, индекс массы тела, уровень холестерина ЛПВП и курение, обнаружено, что увеличение концентрации холестерина ЛПВП на 1 мг/дл уменьшает риск коронарных событий. Особенно сильным фактором риска является сочетание гипертриглицеринемии с низким уровнем холестерина ЛПВП.

Экспериментально доказано влияние фибратов на экспрессию скавенджер-рецептора класса В типа I (scavenger receptor B1-SR-BI) и человеческого гомолога CLA-I, которые обладают высоким сродством к ЛПВП и являются медиаторами избирательного захвата холестерина из ЛПВП печенью.

По современным представлениям (Л.М.Доборджинидзе, Н.А.Грацианский, 2004; Л.М. Доборджинидзе, 2004) основными показателями к применению фибратов являются :

*очень высокий уровень триглицеридов (больше 4,5 ммоль/л) для снижения концентрации холестерина ЛПВП;

*сниженный уровень холестерина ЛПВП (гипоальфахолестеринемии).

Первым из применяемых в крупных клинических исследованиях фибратов был *клофибрат*. Однако этот препарат, несмотря на достоверную способность снижать у больных уровень холестерина ЛПВП, вызывал тяжелые побочные осложнения в виде желчекаменной болезни и увеличивал смертность по сравнению с группой плацебо. Поэтому к фиброевой кислоте возникло настороженное отношение. Только почти через 10 лет были проведены исследования новым препаратом фиброевой кислоты

гемфибрилом на большой группе мужчин с атерогенной дислипидемией при умеренной гипертензии и с сахарным диабетом. Прием гемфибризола в течение 2 лет уменьшил количество случаев кардиальной смерти. Благоприятный эффект был лучше выражен в подгруппе с дислипидемией IIb типа (т.е. при комбинированной гиперлипидемии). Коррекция низкого уровня ЛПВП с помощью гемфибризола несколько замедляла прогрессирование коронарного атеросклероза. Но все же препараты статинов снижали частоту коронарной и общей смерти намного больше контрольных исследований.

Изучение влияния следующего препарата фибратов – *безофибрата* не обнаружило существенных изменений в прогрессировании атеросклероза.

Анализируя *эффективность* нескольких препаратов из группы фибратов (клофибрат, гемфибрат, безфибрат, фенофибрат и некоторые другие), Л.М.Доборджинидзе (2004) и другие приходят к выводу, что наиболее эффективным препаратом, вызывающим наименьшие осложнения и наиболее выраженный клинический эффект, является *фенофибрат*.

Фенофибрат – пролекарство – *феноксимасяная кислота*. В желудочно-кишечном тракте после гидролиза эстеразами тканей и плазмы крови фенофибрат превращается в активную *фенофиброевую кислоту*. Фенофиброевая кислота в крови связывается с белками плазмы, в основном, с альбуминами. Фенофибрат длительного действия характеризуется биодоступностью. Через 4 часа после приема внутрь его концентрация в крови достигает максимума. Период полужизни в плазме крови составляет 20 ч.

Основное направление действия фенофибрата – *выраженное уменьшение уровня триглицеридов и холестерина ЛПНП, а также повышение в крови уровня холестерина ЛПВП*. Все эти сведения получены экспериментальными исследованиями, а также многоцентровыми клиническими наблюдениями. Фибраты выводятся из организма в основном почками. Больным с нарушениями функции почек дозы фибратов уменьшаются. Детям назначение фибратов противопоказано.

Многоцентровыми исследованиями, проведенными в Бельгии (1334 человека, препарат больные принимали в течение 6 месяцев) и в Германии (9884 человека, которые принимали микронизированный фенофибрат в течение 12 недель), доказана хорошая переносимость препарата. К концу исследований в обеих группах обнаружено достоверное понижение уровня общего холестерина на 19,8% и 20% соответственно. Значительно уменьшилось содержание триглицеридов (36,6% и 28%), холестерина ЛПНП (на 24,4% и на 25%). Согласно представленным данным,

содержание холестерина ЛПВП повысилось на 15,2% и 23%. Максимальное снижение уровня триглицеридов было достигнуто у лиц с гиперлипидемией IV IIb типов, а холестерина ЛПНП – у больных с гиперлипидемией типа IIa. Благоприятное влияние отмечалось даже у курящих, при сахарном диабете и метаболическом синдроме. Аналогичные результаты были получены после 12-недельного кооперативного исследования, проведенного в России (1998).

Фенофибровая кислота оказывает существенное влияние на процессы коагуляции, прочно связываясь в плазме крови с белками, особенно с альбуминами. В результате происходит вытеснение непрямых антикоагулянтов из их связи с белками, что может потенцировать действие принимаемых внутрь антикоагулянтов и повысить риск геморрагий. Поэтому при лечении фибратами доза антикоагулянтов должна быть снижена. Эффекты потенцирования антикоагулянтов сохраняются в течение 8 дней после прекращения лечения фенофибратом.

Фенофибрат применяется в клинической практике более 30 лет, хорошо изучены его основные эффекты: *гипотриглицеридемический, гипохолестеринемический и способность повышать уровень холестерина ЛПВП.*

Крупные исследования, проведенные в Бельгии (1994) и Германии (1998), доказали хорошую переносимость микронизированного фенофибрата, его лечебные эффекты. Значительнее были выражены эффекты фенофибрата у больных с большими нарушениями липидного обмена: очень низким содержанием холестерина ЛПВП, высокими величинами концентраций триглицеридов, холестерина ЛПНП. Максимальное снижение уровня триглицеридов наблюдалось у больных гиперлипидемией IV IIb типа, а холестерина ЛПНП – IIa типа.

Фенофибрат оказывал благоприятное влияние на величину частиц ЛПНП. В Финляндии (2002) изучалось влияние микронизированного фенофибрата у 45 больных сахарным диабетом типа 2. Кроме того, *сравнивались эффекты фенофибрата и аторвастатина* у аналогичных больных. Была отчетливо обнаружена корреляция между снижением уровня триглицеридов и увеличением частиц ЛПНП в группе больных, получавших фенофибрат.

3.2.2. Сравнение основных эффектов фибратов и статинов

Основные эффекты фибратов:

*понижение концентрации холестерина ЛПНП на 29%, уменьшение всех подфракций, но особенно понижение содержания мелких плотных частиц;

*повышение уровня ЛПВП (на 10%);

*уровень фибриногена не менялся;

*значительно меньше становится уровень триглицеридов (на 39%);

*меняется спектр частиц ЛПНП – от мелких плотных к ЛПНП промежуточной плотности;

*повышается концентрация ХС ЛПВП (на 11%);

*уровень фибриногена становился ниже (на 15%).

Сравнение влияния фенофибрата и симвастатина при гиперлипидемии обнаружило следующее:

*фенофибрат сильнее понижал концентрацию триглицеридов у больных с гиперлипидемией IIa и IIb типа;

*фенофибрат вызывал сдвиг от мелких плотных частиц ЛПНП к частицам промежуточной плотности ЛПНП;

* значительно повышал уровень холестерина ЛПВП у больных IIb типа.

Эффекты статинов (симвастатина и аторвастатина):

*в снижении всех подфракций ЛПНП, включая мелкие плотные частицы;

*сильнее понижался холестерин ЛПНП у больных с гиперлипидемией типа IIa.

Кроме перечисленных воздействий на обмен липидов, фенофибрат оказывает благоприятное влияние на другие формы метаболизма. Так, у больных метаболическим синдромом (характеризующимся гиперинсулинемией и резистентностью к инсулину) прием фенофибрата:

*достоверно понижал концентрацию инсулина натощак и после приема глюкозы;

*снижал систолическое и диастолическое артериальное давление;

*достоверно уменьшал содержание мочевой кислоты;

*понижал уровень фибриногена.

Для метаболического синдрома характерно также повышение содержания мочевой кислоты в крови. По данным Н.В.Перовой (2002), фенофибрат достоверно снижал уровень мочевой кислоты за счет увеличения ее экскреции. Ангиографическое исследование коррекции липидемии фенофибратом у больных сахарным диабетом 2-го типа обнаружило благоприятное влияние на прогрессирование атеросклероза.

Итак, на основании анализа проведенных исследований и данных литературы, Л.М. Доборджинидзе (2004) приходит к выводу о том, что при комбинированной гиперлипидемии (когда фактор риска развития ИБС повышен) фибраты более активны в отношении *гипертриглицеринемии*, а статины – в отношении *холестерина ЛПНП*. Важно отметить, что совместное применение фенофибрата с аторвастатином при

комбинированной гиперлипидемии как бы потенцировало эффекты каждого препарата: возросло влияние фенофибрата на триглицериды и фибриноген (больше понижался их уровень). Аторвастатин в этих условиях сильнее понижал уровень ХС ЛПНП. На фоне комбинированной терапии у 97,5% больных был достигнут целевой уровень холестерина ЛПНП (менее 2,6 ммоль/л), у всех больных концентрация триглицеридов снизилась до 2,3 ммоль/л и у 60% пациентов уровень ХС ЛПВП стал выше 1,16 ммоль/л. Побочных эффектов у этих больных (сахарный диабет и комбинированная гиперлипидемия без клинических признаков ИБС) не было. Сравнительное исследование влияния фенофибрата и церивостатина у практически здоровых людей на уровень С-реактивного белка обнаружило более выраженное его уменьшение под влиянием церивостатина.

Таких комбинированных исследований проведено достаточное количество, чтобы резюмировать, что *совместное применение фенофибрата и статинов* (аторвастатина, флювостатина) оказывает более благоприятные эффекты на различные формы дислипидемий, чем монотерапия. Однако в этих случаях возникает опасность *миопатий и рабдомиолиза*. Факторами, способствующими возникновению таких осложнений, являются пожилой возраст, болезни почек, печени, избыточное количество алкоголя, тяжелые физические нагрузки, сахарный диабет, травма, хирургические операции. Осложнения чаще всего возникают у женщин (A.Shek, M.J.Ferrill,2001).

Судя по данным соответствующей литературы, фибраты в лечении дислипидемии с целью профилактики ИБС занимают особое место: их значение возрастает при наличии у больных низкого уровня холестерина ЛПВП с невысоким уровнем холестерина ЛПНП, а также при очень высоком уровне триглицеридов.

3.3. Кинин-калликреиновая система

Кинины – группа пептидов, обладающих большой биологической активностью, являются тканевыми гормонами, представителями диффузной местной гормональной системы – тканевых гормонов с небольшим ореолом и временем действия, но с широким спектром влияний.

Кинины образуются специфическими ферментами – *калликреинами*. Название «калликреин» происходит от греческого слова «поджелудочная железа» (kallikreas), поскольку кинины впервые были обнаружены в поджелудочной железе и моче. Калликреин-кининовая система была открыта в 1928 г. E.K.Frey et H.Kraut (цит. по К.Н. Веремеенко,1977).

Калликреин – кининовые системы обнаружены в крови, нервной системе, имеются в почках, желудочно-кишечном тракте, особенно широко представлены в слюнных железах, где стимулируют секрецию слюны.

Кинины – короткоживущие пептидные медиаторы (продолжительность полужизни – 30 с), поэтому они оказывают, в основном, местные эффекты большой биологической активности и с широким спектром влияния. Кинины вызывают расслабление гладких мышц сосудов, тем самым понижая артериальное давление, повышают проницаемость клеточных мембран (особенно проницаемость капилляров). Но они также вызывают спазм гладких мышц бронхов, кишечника, матки, участвуют в формировании акта боли, вместе с гистамином и простагландином являются медиаторами воспаления.

Основная физиологическая роль кининов: *осуществление связи между факторами, регулирующими внутрисосудистое состояние крови и тонуса сосудов, т.е. образование соответствия между тонусом сосудов, проницаемостью стенок последних и биофизическим состоянием протекающей крови.*

3.3.1. Образование кининов

Предшественниками кининов являются *кининогены* – белки, связанные с альфа-глобулиновой фракцией. Кининогены синтезируются в печени и превращаются в кинины при участии фермента *калликреина*. Различают кинины кровяные и тканевые.

Калликреин – центральное звено всей калликреин-кининовой системы. Этот трипсиноподобный фермент, превращающий высокомолекулярный кининоген в активные фракции кининов, образуется в печени. Калликреин постепенно активизирует кининовые фракции (по каскаду) коллагеном, ферментами и сильнее всего – при участии активированного фактора Хагемана (ф.ХII, активировавшись, превращается в ф.ХIIа) и системой фибринолиза. Все три системы (калликреин-кининовая, ф.Хагемана и фибринолиз) связаны структурно и функционально. Высокомолекулярные кининогены могут также превращаться в кинины при воздействии таких активных веществ, как трипсин, плазмин, ферменты яда змей.

Активизированный поврежденной стенкой сосуда ф. Хагемана (ХIIа) является *пусковым механизмом*, активизирующим калликреин. Фактор Хагемана становится активным при любом повреждении сосудов. Между калликреином и ф.ХIIа существует обратная положительная связь: активный ф.Хагемана активизирует калликреин, а калликреин, в свою очередь, активизирует превращение неактивного фактора Хагемана в активный (ф.ХIII в ф.ХIIа). Образование кининов может активизироваться и другими

факторами: отрицательным зарядом поврежденной ткани, коллагеном, кислотами, некоторыми ферментами (трипсином, плазмином). Но все же самым сильным стимулятором является активный ф. Хагемана (К.Н.Веремеенко,1977).

Калликреин-кининовая система обладает высокой биологической активностью: расширяет сосуды, понижая артериальное давление, увеличивает кровоснабжение скелетных мышц, стимулирует агрегацию нейтрофилов, участвует в метаболизме апобелков ЛПНП (белка апо-В-100) (В.П.Куликов и соавт.,1987). Повышая проницаемость капилляров, кинины вызывают гиперемию и боль (К.Н.Веремеенко,1997). Участие кининов в процессах гемостаза выражается в активизации противоположно направленных процессов: в образовании тромбов и в их разрушении – фибринолизе. Калликреин-кининовая система тесно связана с обеими антагонистическими системами гормонов, синтезируемыми эндотелием:

1. состояние калликреин-кининовой системы отражает вазодилаторную способность эндотелия, активируя синтез и выделение оксида азота и простациклина, предохраняя их от разрушения, т.е является их синергистом, участвует в дилатации сосудов и осуществляет противосвертывающую функцию;

2. но в то же время данная система тесно связана и с ренин-ангиотензиновой – обе эти системы однонаправлено действуют на проницаемость сосудов (повышают), но разнонаправленно – на тонус последних.

Кинины в физиологических условиях разрушаются легкими (90%), но при отеке и воспалении легких этот процесс нарушается. Гидролиз кининов осуществляется кининазами, которые находятся в плазме крови, лейкоцитах (особенно в эозинофилах), а также в стенке сосудов, где кининазой является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который *осуществляет антагонистическую регуляцию*: стимулирует образование ангиотензина II, одновременно разрушая кинины, что отрицательно сказывается как на синтезе оксида азота, так и на его сохранении (под действием ангиотензина он превращается в пероксинитрит). Все это вместе усиливает вазоконстрикторный эффект.

Кинины (брадикинин, каллидин и лейкокидин), являющиеся активной частью калликреин-кининовой системы, схожи по фармакологическому эффекту (А.М. Чернух, О.А. Гомазков, 1976).

Брадикинин – девятичленный пептид, наиболее распространен. В норме его содержание в крови ничтожно мало, так как он быстро разрушается. Брадикинин характеризуется жесткой конформацией благодаря наличию трех остатков пролина. Образуется он наиболее часто. Эффекты брадикинина, как и других кининов,

опосредуются рецепторами В-2 (П.М.Ванхуте, 1996). Экспериментально доказано, что брадикинин оказывает положительное влияние на состояние эндотелия сосудов: активирует превращение арахидоновой кислоты в простаглицлин и стимулирует синтез оксида азота. Все это вместе предохраняет эндотелий от разрушения.

Брадикинин может оказывать не только местные, но и общие эффекты (увеличение МОС). Внутривенное введение брадикинина в дозе 0,5–2,5 мкг/кг понижает артериальное давление, уменьшает легочную резистентность. В физиологическом состоянии брадикинин повышает МОС в силу следующих причин:

- *являясь одним из самых сильных вазодилататоров;

- *за счет гемодинамических влияний на периферии (особенно в легочных сосудах);

- *путем увеличения венозного возврата крови к сердцу, что способствует повышению ударного объема обоих желудочков;

- *играя большую роль в улучшении гемодинамики, увеличении МОС благодаря своему влиянию на системы свертывания крови и фибринолиза (А.М.Чернух и соавт., 1975);

- * положительно влияя на состояние микроциркуляции;

- *значительную роль играют катехоламины, выделение которых стимулируется кининами.

Баланс кровотока определяется не только геометрией сосудов, но и реологическими свойствами крови. Брадикинины воздействуют на вязкость плазмы крови, динамическое взаимодействие форменных элементов между собой и со стенкой сосудов, покрытых слоем фибрина. Действие кининов на реологические свойства крови оказывает влияние и на величину МОС. В этом процессе участвуют и катехоламины, выделение которых стимулируется кининами. Поэтому ответная реакция на введение брадикинина может быть *двухфазной: первоначальное падение артериального давления в результате прямого действия брадикинина и последующее повышение давления под влиянием катехоламинов.*

Следует выделить *защитную* функцию брадикинина: превращая арахидоновую кислоту в простаглицлин и стимулируя синтез и выделение оксида азота, брадикинин *защищает эндотелий сосудов от повреждения* (R.H.A. Becker et al,1991).

Каллидины – 10-членные полипептиды, их больше в тканях. Они могут переходить в брадикинин при участии тканевых кининокиназ. Эффекты брадикининов и каллидинов отличаются мало.

Лейкокинины – состоят из 14 аминокислотных остатков, находятся в лейкоцитах и макрофагах. Влияние лейкокининов на артериальное давление аналогично

брадикининам и каллидинам (т.е. понижение). Лейкокинины полиморфоядерных лейкоцитов более активны в реакциях понижения артериального давления, а для лейкокининов макрофагов сильнее выражено повышение проницаемости капилляров кожи.

3.3.2. Эффекты кининов

Калликреин-кининовая система – это система «плавающих регуляторов» (А.М.Чернух, О.А.Гомазков, 1976). Она играет большую роль в свертывании крови и фибринолизе, расширяет сосуды, снижает артериальное давление, усиливает кровоснабжение мышц. Все эти эффекты калликреин-кининовая система оказывает благодаря обеим функциональным связям через фактор Хагемана и ингибиторы (α_2 -макроглобулин и СL-эстеразный ингибитор) с системой свертывания и фибринолиза. Все три составляющие образуют единую систему, связанную структурно и функционально. Калликреин-кининовая система коррелирует факторы, определяющие внутрисосудистое состояние крови, и тонус сосудов. Поэтому изменение реологических свойств крови отражается и на характере системы кровотока и на работе сердца (МОС). Немалую роль в этом процессе играет оксид азота, образование и защита от разрушения которого стимулируется брадикинином, поскольку большинство эффектов последнего опосредуется рецепторами В-2, что способствует стимуляции синтеза и выделения оксида азота, а также предохраняет его от разрушения. Изменение реологических свойств крови (в этом процессе также проявляются эффекты оксида азота) отражается и на характере системы кровотока, и на работе сердца.

Коррелирующая и защитная роль калликреин-кининовой системы особенно отчетливо проявляется при *стрессорных реакциях*. Стессорные реакции, как известно, активизируют симпато-адреналовую систему и ренинин-ангиотензин-альдостероновую, т.е. весь комплекс регуляторного управления, вызывающий сужение сосудов, усиление работы сердца (т.е. повышение артериального давления) и активизацию гемостаза. Но наряду с этим повышается также активность систем фибринолиза и кининообразования. Две последних системы препятствуют тромбообразованию, обеспечивают лизис тромбов, сохраняют нормальный кровоток, стимулируют образование вазодилататоров и антикоагулянтов (оксида азота и простациклина). В этой ситуации *создается благоприятное взаимодействие систем, вызывающих противоположно направленные эффекты, которые уравнивают и дополняют друг друга*. Описанная форма взаимодействия всех антагонистических регуляторных

систем имеет место в физиологических условиях и создается как при центральном, так и периферическом воздействии кининов.

А.М.Чернух и О.А.Гомазков (1976) выделяют несколько форм взаимосвязей кинин-калликреиновой системы:

**непосредственная связь* – брадикинин способствует выделению катехоламинов, поэтому ответная реакция на введение брадикинина может быть двухфазной (падение АД с последующим подъемом);

**метаболическая связь* – выражается в том, что кининаза (АПФ), разрушающая брадикинин, одновременно превращает малоактивный ангиотензин I в ангиотензин II; кроме того, плазмин стимулирует кининообразование и блокирует образование ангиотензина-II;

**опосредованная связь* заключается в том, что индуцированное брадикинином образование цАМФ и цГМФ в легких обусловлено предварительной активацией и высвобождением простагландинов, регулирующих мембранные и клеточные процессы (т.е. брадикинины оказывают опосредованное влияние через простагландины);

**рецепторная связь* обнаруживается при понижении активности бета-рецепторов (например, индералом), в результате повышения чувствительности к ним.

Образование кининов увеличивается во всех случаях, когда нарушается целостность ткани, так как это приводит к активации фактора Хагемана (стимуляторами активации фактора Хагемана являются: сдвиг рН среды, выход лизосомальных ферментов, метаболиты, яды и др. элементы поврежденных тканей, чужеродная поверхность).

Уровень кининов возрастает при многочисленных повреждениях ткани (при ревматоидном артрите увеличивается содержание иммунных факторов, при опухолях активируется метаболизм серотонина, при воспалении образуется много гистамина, серотонина, простагландинов).

Для регуляции образования кининов характерно наличие положительных обратных связей, что может стать причиной их чрезмерного увеличения и отрицательного воздействия:

*плазменный фактор XII (фактор Хагемана), активируясь при повреждении сосуда, переходит в XIIIа и превращает *прекалликреин (профермент) в активный фермент калликреин*;

*калликреин расщепляет высокомолекулярный кининоген, образуя кинины, главным образом брадикинин, *который в свою очередь активирует ф.Хагемана*;

*плазмин активирует образование кининов;

*кинины стимулируют образование плазмина из пламиногена.

Участие калликреин-кининовой системы в общем механизме регуляции может быть первоначально измененным или иметь вторичный характер (например, первопричиной воспалительных отеков считают серотонин, выделяющийся из тучных клеток; кинины же присоединяются впоследствии).

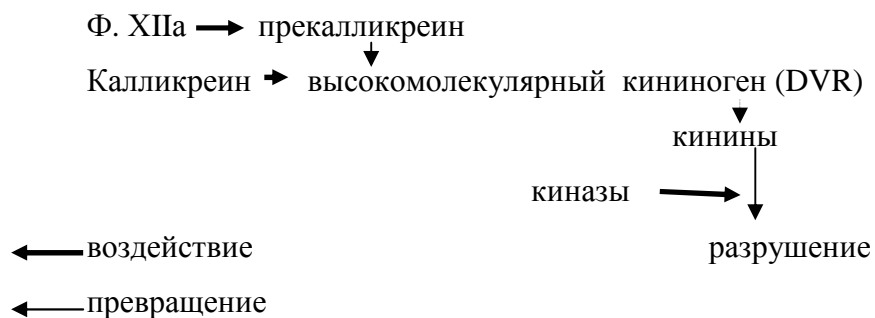


Рис.10. Калликреин – кининовая система

Итак, система кининов связывает тонус сосудов и проницаемость их стенок с системами свертывания и фибринолиза, создавая своеобразный гемостатический баланс (Л.Д. Чиркова, 1986).

Брадикинин является мощным вазодилататором, стимулирующим образование оксида азота, простагландина и др. Было показано, что его уровень повышался или не менялся при подавлении АПФ. Но имеются сведения и другого рода: введение одновременно с ингибитором АПФ блокатора рецепторов брадикинина икатибанта ацетата (НОЕ 140) уменьшает гипотензивный ответ каптоприла (J.V.Gainer et al.,1998). Это свидетельствует об участии брадикинина в гипотензивной реакции ИАПФ, т.е. брадикининовый механизм участвует в потокзависимой дилатации сосудов человека под влиянием ИАПФ (R.Fogari et al.,2002). Последнее объясняется механизмом следующих эффектов брадикинина: высвобождением при его воздействии простагландинов I₂ и E₂.

3.4. Натрийуретические протеины

В середине 50-х годов XX ст. в кардиомиоцитах были обнаружены гранулы, аналогичные гранулам эндокринных желез (B.Kirsch,1956). Экспериментальные исследования показали, что экстракт из ткани предсердий вызывает у крыс при внутривенном введении увеличение экскреции натрия и воды, т.е. было доказано наличие гуморальной связи между сердцем и почками, которую оказывают

специфические вещества. О существовании такой связи клиницисты предполагали, часто наблюдая ее при повреждении этих органов.

Веществами, которые связывали состояние сердца и почек оказались пептиды, структуру которых идентифицировали К. Kangawa и Н. Matsuo (1984). Это натрийуретические пептиды (НУП). Еще один натрийуретический пептид был выделен из головного мозга морских свинок и, хотя он получил соответствующее название («мозговой»), местом его образования являются все-таки и кардиомиоциты.

В настоящее время к группе натрийуретических пептидов (NUP, НУП) относят четыре представителя: ANP (ПНП), BNP (МНП), CNP (С-типНП), DNP (atriuretic peptide – предсердный натрийуретический пептид, brain natriuretic peptide – мозговой натрийуретический пептид, natriuretic peptide-C – С-тип натрийуретический пептид, dyndroaspis natriuretic peptide-D). Все они имеют кольцевую структуру из 17 аминокислот с дисульфидной связью между двумя цистеиновыми остатками. Основными различиями между натрийуретическими пептидами являются структура аминокислот и карбоксильных терминальных групп, а также количество аминокислотных остатков. ПНП содержит 28 аминокислот, МНП – 32 аминокислоты, С-тип НП – 22 аминокислоты, DNP – 38 аминокислот .

ПНП синтезируется в кардиомиоцитах предсердий и желудочков, МНП – в норме вырабатывается в предсердиях, но при хронической сердечной недостаточности образуется преимущественно в желудочках сердца и в ткани мозга. Высвобождение МНП и ПНП происходит в ответ на *растяжение миокарда и повышение внутрисердечного давления в предсердиях, а для МНП – и в желудочках, особенно при увеличении конечного диастолического давления в левом желудочке* (G.Dao et al.,2001). Пептиды предсердий называются еще пептидами А-типа (Atrium), а мозговые – В-типа (Brain). НУП С-типа оказывает влияние на регуляцию сосудистого тонуса, но окончательная его роль в организме в настоящее время не установлена, основным местом его образования является нервная система, клетки эндотелия и макрофаги (A.J.Stingo et al.,1992).

3.4.1. Биохимическая структура натрийуретических пептидов

Исходно ПНП и МНП синтезируются в кардиомиоцитах как *прогормоны* – по современной классификации их относят к *гистогормонам*. Каждый НУП имеет собственный ген продукции.

Но образуются все натрийуретические пептиды из единого предшественника *препрогормона*, состоящего из 151 аминокислотного остатка. В последующем этот

препрогормон преобразуется в *прогормон*, включающий 126 аминокислотных остатков. Прогормон накапливается в специфических гранулах кардиомиоцитов предсердий и желудочков. *Корин-специфическая серологическая протеаза (проПНП-превращающий фермент)* делит прогормон на две части: 28-аминокислотный карбоксил-терминальный фрагмент (С-терминальный) натрийуретический пептид, который представляет собой биологически активный циркулирующий *гормон*, накапливающийся в кардиомиоцитах, и неактивные N-терминальные фрагменты (N-проПНП и N-проМНП). Последние состоят из 98 аминокислотных остатков и могут подвергаться дальнейшему превращению с образованием активных фрагментов, оказывающих гипотензивное, вазодилатирующее действие:

*натрийуретический пептид длительного действия, вызывающий натрийуретический эффект;

*калийуретический пептид;

*пептид диуретического действия (D.L.Vesely et al., 1994).

Основной механизм действия перечисленных гистогормонов – *блокада почечной* $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ - АТФ-азы вследствие увеличения синтеза *простагландина E* в почках.

МНП состоит из 32-х аминокислотных остатков, а С-НП представлен двумя основными формами: активной – СНП, содержащей 22 аминокислоты, и С-НП-53, служащей формой хранения. С-НП-22 чаще определяется в плазме и цереброспинальной жидкости. В норме МНП и ПНП присутствуют в плазме в низких концентрациях, их эффекты во многом сходны. Поскольку название «мозговой» не соответствует полностью функциям пептидов, их обозначают еще и так: ПНП – А-тип НП (натрийуретического пептида), а МНП – В-тип НП (натрийуретического пептида).

При нарастании дисфункции левого желудочка терминальный фрагмент становится превалирующим и может превышать активную часть натрийуретического пептида в 2–10 раз. Для NT-проBNP период полураспада равен 120 мин.

СНП обнаружен в ткани головного мозга, эндотелии сосудов и некоторых клетках крови. Все три натрийуретических пептида как гистогормоны оказывают эндокринное и паракринное воздействие. DNP вначале был выделен из яда змеи Green Mamba, а затем обнаружен в предсердиях и плазме крови человека (F.V.Richards et al., 2002). Его эффекты и механизм действия еще мало изучены (М.А.Бугримова и соавт.,2006). Как сказано выше, натрийуретические пептиды (НП) имеют 17-членную аминокислотную кольцевую структуру, замыкающуюся дисульфидной связью между двумя цистеиновыми остатками. Эта специфическая структура служит для соединения гормона с натрийуретическими рецепторами.

Обнаружены три типа *натрийуретических рецепторов*. Все рецепторы строго специфичны: НПР-А и НПР-В находятся в связи с мембраносвязанной *гуанилатциклазой*, активация которой приводит к образованию *цГМФ* – вторичного посредника эффектов НУП. ПНП и МНП обладают наибольшей аффинностью к рецепторам А, а С-НП – к рецепторам В (K.J.Koller, D.V. Goeddel, 1992). С-тип НПР не имеет внутриклеточных структур (киназ и гуанилатциклазы), они обеспечивают эндоцитоз гормонов с последующим их лизосомальным гидролизом. На изолированных клетках было доказано, что соединение ПНП с НПР-С приводит к быстрому эндоцитозу гормона и его деградации (B.Cohen et al.,1996). Эта система рецепторов обладает большой емкостью. Поэтому считают, что рецепторы типа С могут быстро обеспечить клиренс циркулирующих НУП, а также модулировать их эффекты (N.Matsukawa et al.,1999). С-тип НПР способен соединяться с G-белками, оказывая влияние на образование *цАМФ*. Исследователи предполагают наличие и других натрийуретических рецепторов к МНП, так как их эффекты более разнообразны, чем у ПНП (например, при гиперпродукции МНП у грызунов наблюдался рост скелета). Таким образом, натрийуретические рецепторы А и В осуществляют *сигнальные функции* (как оксид азота), а рецепторы С-типа *регулируют уровень гормонов в крови* (E.R.Levin et al., 1998).

Натрийуретические пептиды удаляются из кровотока довольно быстро: период полувыведения ПНП составляет 1–4 мин., МНП остается в кровотоке значительно дольше – 22 мин. Предполагают, что это обусловлено меньшим сродством МНП к С-типу НПР, который выводит НУП через легкие, печень и почки. Имеется и другой путь инактивации НУП – это фермент *нейтральная эндопептидаза*, наибольшее количество которой находится в клетках проксимальных канальцев почек. При повышенной продукции НУП ведущую роль в ее деградации играет эндопептидаза, в этих случаях происходит угнетение С-рецепторов.

Основными *стимуляторами* секреции ПНП являются: *объемная перегрузка предсердий и желудочков*, а для МНП – еще и повышение напряжения миокарда левого желудочка в связи с увеличением конечного диастолического давления (R.Kazanegra et al.,2001). Секреция С-НП не связана с гемодинамическими параметрами. *Выделение С-НУП возрастает в результате воздействия трансформирующего фактора роста и некоторых цитокинов (фактор роста опухолей – ФНО-альфа, интерлейкин-1 и основной фактор роста фибробластов – ТФР-бета)*. Стимулировать выделение С-НП могут ПНП и МНП.

Поскольку НУП являются антагонистами ангиотензина, повышение активности РААС и САС вызывает по механизму *обратной отрицательной связи* увеличение синтеза НУП.

Но самым важным стимулом секреции натрийуретических пептидов является *увеличение давления в левом желудочке сердца*.

3.4.2. Эффекты натрийуретических пептидов

Эффекты НУП делят на центральные и периферические, основное направление всех эффектов натрийуретических пептидов – *увеличение натрийуреза и диуреза*.

К периферическим механизмам относят, в первую очередь, *влияние на почки*.

Почечные эффекты НУП направлены на увеличение натрийуреза и диуреза. В почках на всем протяжении нефрона (от клубочка до собирательных трубочек) локализовано большое количество *рецепторов типа А*. Экспериментально было доказано, что почечный эффект реализуется именно через эти рецепторы по следующим механизмам (Y.Terrada et al.,1990). В первую очередь это относится к *воздействию НУП непосредственно на почки*:

*ПНП и МНП *увеличивают уровень клубочковой фильтрации*, повышая гидростатическое давление за счет сужения выносящих артериол (несмотря на то, что НУП являются *вазодилататорами*) и расширения приносящих; кроме того, *увеличивается площадь фильтрации* благодаря расслабляющему влиянию цГМФ на мезенгиальные клетки;

*ПНП перераспределяют кровоток в почке, увеличивая его в мозговом веществе, что приводит к возрастанию диуреза;

*основную роль в увеличении диуреза НУП играет влияние этих гормонов на *собирательные трубочки почек*. НУП уменьшают реабсорбцию натрия и воды, причем НУП блокируют вазопрессинстимулированную реакцию при низких концентрациях вазопрессина;

*увеличение натрийуреза и диуреза при помощи НУП достигается еще и за счет устранения эффектов различных прессорных гормонов; в первую очередь это относится ко всем компонентам системы РААС – НУП *снижают активность ренина, АПФ, ангиотензина-II, альдостерона*; экспериментально было обнаружено, что натрийуретические пептиды блокируют высвобождение ренина из юкстагломерулярных клеток, ограничивают образование и выделение альдостерона в надпочечниках (J. Burnett et al.,1991).

Таким образом, НУП являются антагонистами всей системы РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы).

3.4.3. Экстраренальные эффекты натрийуретических пептидов

Натрийуретические пептиды вызывают в организме следующие основные эффекты.

1. ПНП и МНП оказывают *общее вазодилатирующее действие*. Основным механизмом является повышение внутриклеточного содержания *цГМФ в результате активации мембраносвязанной гиалуронидазы*. В этих случаях к эффектам натрийуретических пептидов присоединяется и оксид азота (он тоже стимулирует активность мембраносвязанной гиалуронидазы). Прямой дилатирующий эффект НУП возможен только в крупных артериях, содержащих большое количество натрийуретических рецепторов-А, реакция с которыми способна вызвать расслабление гладких мышц сосудов.

В более мелких артериях, которые и обеспечивают основное сосудистое сопротивление, натрийуретических рецепторов очень мало. Считают, что дилатирующее влияние НУП на эти сосуды является опосредованным: через понижение активности симпатической нервной системы НУП могут вызывать симпатолитический эффект (С.С.Lang et al.,1991) и модулирование активности сосудистого эндотелия – гуанилатциклазный механизм способствует образованию оксида азота (R.M.Hu et al.,1992). В экспериментальных работах указывается, что ПНП и МНП могут сдерживать при некоторых патологиях возрастание уровней эндотелина и норадреналина.

В настоящее время уже имеются многочисленные доказательства того, что НУП оказывают *симпатолитический эффект, блокируя активность СНС на разных уровнях*. Блокада начинается с продолговатого мозга, затем прекращается передача сигналов в ганглиях, блокируется синтез и освобождение медиаторов в терминальных нервных окончаниях и в надпочечниках.

Аналогично блокируются эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

С-НП оказывает локальный эффект, более выраженный на венозной части сосудистого русла. Цитокины, повышая содержание внутриклеточного *цГМФ*, стимулируют образование С-НП и одновременно увеличивают синтез и выделение оксида азота, тем самым *потенцируя вазодилатацию* (Т.Marumo et al.,1995). Кроме того, обнаружено, что С-НП в культуре эндотелиальных клеток ингибирует синтез эндотелина, стимулированный ангиотензином. Между *эндотелинами и С-НП*

существуют антагонистические соотношения: эндотелины могут ингибировать С-НП и наоборот (в зависимости от ситуации). Базовый уровень С-НП – предиктор смерти от сердечно-сосудистых и других причин.

Таким образом, вазодилатирующий эффект натрийуретических пептидов обусловлен прямым действием через цГМФ, но модулируется большим количеством центральных и локальных механизмов. А.А.Скворцов и соавт.(2003) считают, что натрийуретические пептиды являются «уникальной контролирующей системой, противостоящей эффектам практически всех известных прессорных систем».

2. *Антипролиферативный эффект натрийуретических пептидов.* Такой эффект НУП оказывают на гладкие мышцы сосудов, сосудистый эндотелий и мезенгиальные клетки почечных клубочков, реагируя с рецепторами НП-А и НП-В, которые связаны с гуанилатциклазой. Кроме гуанилатциклазного механизма, антипролиферативный эффект НУП частично обусловлен блокадой экспрессии *протеинкиназы, активирующей митогенез (МАПК)*. Натрийуретические пептиды повышают экспрессию МАПК фосфатазы (МКФ-1), которая оказывает негативное действие на МАПК. Этот эффект особенно выражен при действии ангиотензина-II и эндотелина-1, стимулирующих активность МАПК. Блокирующее действие НУП происходит во всех случаях, когда действуют факторы, оказывающие пролиферативный эффект.

3. *К центральным механизмам действия НУП относят блокаду жажды и вазопрессина (АДГ).*

Итак, натрийуретические пептиды (гормоны), являющиеся естественными антагонистами РААС, симпато-адреналовой системы и вазопрессина, вызывают следующие эффекты:

- *дилатацию сосудов, подавляя при этом секрецию ренина, альдостерона, ангиотензина II, эндотелина, снижая тонус симпатической нервной системы;

- *тормозят рост гладких мышц, эндотелиальных клеток сосудов и мезенгиальные клетки почек;

- *стимулируют синтез оксида азота, предохраняя его от повреждения;

- *повышают натрийурез и диурез;

- *снижают пред- и постнагрузку, артериальное давление;

- *тормозят пролиферацию кардиальных фибробластов.

3.5. Тромбоциты

Важную роль в обеспечении функции гомеостаза и гемостаза играют *тромбоциты*: в физиологических условиях они поддерживают нормальное состояние эндотелия, а при повреждении последнего стимулируют процессы гемокоагуляции, принимая, таким образом, участие в обеих сторонах этого процесса.

Тромбоциты – безъядерные кровяные пластинки, образуются в костном мозге, отшнуровываясь от мегакариоцитов. В крови их количество составляет $200\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$, срок жизни 3–4 дня, максимум – 10 дней. Форма тромбоцитов дисковидная, а диаметр – 5 мкм. Чем моложе тромбоцит, тем он крупнее.

3.5.1. Строение тромбоцитов

Тромбоциты покрыты трехслойной вязкой пористой *мембраной*, которая хорошо адсорбирует плазменные факторы. Толстый слой гликопротеидов, окружающий мембрану, выполняет функции рецепторов к многочисленным БАВ. Обилие рецепторов делает тромбоциты очень чувствительными к колебаниям гомеостаза. На клеточной мембране адсорбированы активные факторы свертывания, ферменты, участвующие в синтезе коагулянтов крови, вазоконстрикторы (серотонин и др.).

Поверхностный слой тромбоцита – *гиаломер* – тонкий слой цитоплазмы, состоящий из вакуолей, плотных трубочек, открытых канальцев, по которым внутрь тромбоцита проникают плазменные факторы. В гиаломере имеются сократительные белки (актин, миозин, тромбomioзин, тромбостенин и др.).

В физиологических условиях сократительные белки находятся в неактивном состоянии, но при активизации тромбоцитов белки сокращаются и сжимают трубочки, выдавливая содержимое тромбоцитов наружу. Благодаря сокращению белков тромбоциты меняют свою форму: образуют псевдоподии, расплываются, что способствует выполнению их коагуляционных функций: адгезии, агрегации и освобождения. Сокращение белков осуществляется за счет энергии АТФ и ионов кальция, находящихся в тромбоците.

Грануломер – центральная часть тромбоцита, где секретируются гранулы четырех типов.

В гранулах 1-го типа находятся ионы кальция, магния, АТФ, АДФ, катехоламины – адреналин и норадреналин, серотонин, гистамин, дофамин и другие БАВ.

Гранулы II типа (альфа-гранулы) содержат низкомолекулярные белки и полипептиды, тромбоцитарный фактор В, фибронектин, факторы роста, фактор Виллебранда, фактор 4 (антагонист гепарина), фактор 6 (ингибитор плазмина), фактор 5 (тромбоцитарный фибриноген) и многие плазменные факторы, адсорбированные тромбоцитами. В гранулах II типа обнаружены также: митогенный фактор, стимулирующий рост гладких мышц сосудов и развитие атеросклеротических бляшек; бета-тромбоглобулин – фактор проницаемости сосудов; фактор, усиливающий двигательную и фагоцитарную активность лейкоцитов, и др.

Особое место занимает *тромбоспондин*, вырабатываемый тромбоцитами, а также моноцитами и макрофагами. Тромбоспондин, как клей, связывает тромбоциты с прочими факторами агрегации: коллагеном, фибрином, поврежденным эндотелием и другими клетками сосудов.

В гранулах III и IV типов находятся ферменты (лизосомы). Тромбоциты синтезируют также тромбоксан A_2 .

Кроме коагулянтов, в тромбоцитах содержатся и антикоагулянтные факторы: протеин S, антитромбин III.

3.5.2. Свойства тромбоцитов

Тромбоциты характеризуются высоким обменом веществ. Большое количество энергии необходимо для синтеза многочисленных БАВ тромбоцитами, а также осуществления их многочисленных функций в норме и при патологии.

3.5.3. Функции тромбоцитов

1. *Ангиотрофическая* – способность поддерживать нормальную структуру эндотелия сосудов, что необходимо для его физиологического функционирования. Эта функция осуществляется тромбоцитами постоянно.

2. *Концентрационно-транспортная* – тромбоциты обладают способностью большой массой скапливаться в месте повреждения, при этом транспортируется большое количество энергии, факторы свертывания и констрикции.

3. *Участие в многочисленных процессах гемостаза.* Эти функции проявляются при повреждении эндотелия.

В тромбоцитах обнаружена синтаза оксида азота. В физиологических условиях оксид азота ингибирует агрегацию тромбоцитов, блокируя активность адгезивных молекул, снижая образование тромбоксана A_2 в тромбоцитах.

3.5.3.1. Ангиотрофическая функция тромбоцитов

Эндотелий сосудов не усваивает питательные вещества из плазмы крови, а получает их, *поглощая тромбоциты*, что доказано многочисленными наблюдениями. Методом электронной микроскопии показано, что тромбоциты примыкают к эндотелиальным клеткам, изливая в них свое содержимое. Этот факт подтвержден и при помощи введения тромбоцитов, меченых радиоизотопами: через 30 мин после их введения в эндотелии обнаруживалась радиоактивность.

На ангиотрофическую функцию расходуется около 15% всех циркулирующих тромбоцитов. Если же эндотелий лишается этой «подкормки» (при уменьшении количества тромбоцитов или нарушении их свойств), то он подвергается дистрофии: становится хрупким, истончается, в нем появляются поры, сглаживаются отростки, резко возрастает проницаемость его мембран. В этих случаях эритроциты свободно проходят через эндотелий, ломая его органоиды и образуя мелкие кровоизлияния (петехии). В лимфе обнаруживаются эритроциты. Таким образом, тромбоциты играют весьма существенную роль в поддержании нормального функционирования кровеносных сосудов, особенно эндотелия.

Пористость мембраны тромбоцитов способствует накоплению на ее поверхности большого количества БАВ, адсорбированных из плазмы крови, в частности сосудосуживающих (серотонина, адреналина, норадреналина, вазопрессина и др.), которые усиливают первоначальный спазм поврежденного сосуда. Адсорбируются также и другие плазменные факторы свертывания и противосвертывания.

Тромбоциты концентрируют БАВ, поступающие в тромбоцит из крови по канальцам, в гиаломере. Если к этому прибавить те БАВ, что синтезируются самими тромбоцитами, то в области повреждения сосуда, куда устремляются тромбоциты, скапливаются большие концентрации веществ, участвующих в свертывании крови.

Способность тромбоцитов переносить к месту повреждения сосуда большие количества прокоагулянтов называют *концентрационно-транспортной функцией* (З.Э.Баркаган,1980). Поскольку при повреждении эндотелия он перестает отталкивать тромбоциты, последние устремляются к месту повреждения большой массой. При этом тромбоциты несут большое количество энергии в виде АДФ, констрикторов и коагулянтов, высвободившихся из клеток при сжатии тромбоцитов.

3.6. Роль физических тренировок при нарушении функций сердечно-сосудистой системы.

Еще в 70-е годы XX столетия П.Е.Лукомской (1973) пришел к выводу о необходимости дозированной двигательной активности для больных ИБС, особенно перенесших инфаркт миокарда, так как обездвиженность (постельный режим) чреват угрозой дезадаптации, и, следовательно, ухудшением состояния больного. В клинике под его руководством была составлена схема физической реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда: лечебная гимнастика начиналась с первых дней заболевания, затем больные пребывали в кардиологической санатории или в специальном «коронарном клубе».

При назначении физических тренировок больным, перенесшим инфаркт миокарда, А.П. Голиков и соавт.(1989) рассчитывали величину нагрузки, используя так называемый анаэробный порог – уровень потребления кислорода, выше которого развивается ацидоз (по определению уровня количества лактатов в крови или показателей газообмена).

Анаэробный порог дает возможность определить следующее: если при физической тренировке обмен кислорода ниже уровня этого порога, то метаболические запросы обеспечиваются за счет аэробных путей обмена веществ. Если же интенсивность физических упражнений выше состояния аэробных процессов, то это означает, что в основе энергозатрат лежит анаэробный механизм. Авторы обнаружили, что у больных, перенесших инфаркт миокарда, при стенокардии, недостаточности кровообращения уровень анаэробного порога был снижен. Однако повторение физических тренировок в течение 1–2 лет приводило к значительному повышению пороговой мощности. Клиницисты сочли, что применение метода определения анаэробного порога при физических тренировках является эффективным при лечении инфаркта миокарда. Состояние метаболизма при физических тренировках у больных инфарктом миокарда отражает характер гормональных изменений. По данным В.А.Дудаева и соавт.(1989), в процессе физических тренировок у больных ИБС снижается уровень инсулина и альдостерона в крови.

По описанию А.А.Горбатенкова (1989), наблюдение в коронарном клубе больных с различными формами ИБС, в том числе перенесших инфаркт миокарда, показало, что занятия физической тренировкой возможны уже через месяц от начала заболевания. Ориентировочным показателем величины нагрузки был «тренировочный пульс» (субмаксимальный для данного возраста). После 30 тренировок у пациентов повысилась пороговая мощность нагрузки, развился тренировочный эффект: при физической нагрузке в меньшей степени повышались ЧСС, систолическое и пульсовое артериальное давление. Тренировочным эффектом объясняют *снижение потребности миокарда в кислороде в связи с приспособительными изменениями в транспорте и использовании кислорода.*

А.А. Горбатенков отмечает, что физические тренировки благоприятно отражались и на психическом состоянии больных, оказывали антиатерогенное влияние, нормализовали состояние гемостаза. Но при определении размера физической нагрузки необходимо учитывать тяжесть заболевания и возраст пациента. Больные «тяжелых» функциональных классов были более чувствительны к тренировочным стимулам. Автор объясняет это их большей детренированностью, а также психологическими и

другими факторами. Чем старше больные, тем меньше был прирост мощности нагрузки. Тренировочный эффект сохранялся в течение почти года.

У нетренированных больных, перенесших инфаркт миокарда, уровень физической активности восстанавливался плохо, отмечался даже страх перед физической нагрузкой. Физическая тренировка зависела от количества занятий, их продолжительности, частоты. Больные III–IV функциональных классов перед физической нагрузкой принимали нитроглицерин.

Ежедневные физические упражнения рекомендуются при сахарном диабете типа 2. А.Ф.Мкртумян считает, что физическая нагрузка является дополнением к основным лечебным мероприятиям. Независимо от возраста обязательны ежедневные физические упражнения. При активной работе скелетных мышц повышается поглощение ими глюкозы, улучшается кровоснабжение органов и тканей. В этих условиях повышается также чувствительность мышц к инсулину, уменьшается гипоксия. Особенно благоприятный эффект после физической нагрузки отмечается у пожилых людей. После физических тренировок у больных ИБС в крови повышался уровень фибринолитической активности, увеличивалась секреция тканевого активатора плазминогена (W. Speiser et al., 1988; De Pergola, N. Raicciilli, 2002). Величину физической нагрузки должен определить врач.

По данным В. Clarke et al. (1996), частичное угнетение окисления жирных кислот ранолазином увеличивает способность больных ИБС к физической нагрузке. Результаты рандомизированного исследования, проведенного в поликлинических учреждениях 15 стран (823 больных), описал А.А.Лякишев (2004). Согласно полученным результатам, ранолазин при двукратном приеме в сутки увеличивал способность к физической нагрузке у больных ИБС, с тяжелой хронической стенокардией. При этом он создавал дополнительный антиангинальный эффект, уменьшал частоту приступов стенокардии и увеличивал выживаемость больных.

Изучение воздействия 6-месячных дозированных физических тренировок у мужчин с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом типа 2 привело к достоверному снижению концентрации фибриногена и активации фибринолиза. Аналогичная реакция отмечена даже при жировой нагрузке: снижался уровень ЛПНП, а уровень ф. VII не менялся (А.А.Ратникова и соавт., 2004).

Как показали многочисленные исследования, физические упражнения способствуют нормализации гемостаза при сердечно-сосудистых заболеваниях. При физических тренировках повышается секреция активатора плазминогена, активирующего процесс фибринолиза (W. Speiser et al., 1983; G. De Pergola, N.

Pannucciulli, 2002). А.В.Рудаков (1989) установил, что физические нагрузки у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта через 5–6 недель оказывают благоприятное влияние на состояние гемостаза; больные со стенокардией через 6–8 недель физических тренировок достигают тренировочного порога, для которого характерно отсутствие прироста объема крови в легких, печени, максимальной частоты сердечных сокращений при велоэрметрии. После 6-месячной тренировки снизился в плазме крови уровень фибриногена, активировался фибринолиз, одновременно уменьшился уровень кортизола. L.A.Firraga et al.(2003), рекомендуя физические нагрузки при сахарном диабете типа 2, указывают и на необходимость сбалансированной диеты.

Таким образом, доказано, что физические тренировки являются одним из перспективных методов профилактики и реабилитации больных, перенесших острый инфаркт миокарда.

3.7. Липиды и их роль в физиологических условиях

3.7.1. Общая характеристика липидов

Особое внимание современных биологических и медицинских наук к липидному обмену мотивируется следующими соображениями:

во-первых, обнаружено много новых фактов, характеризующих структуру и функции липидов, их роль в организме человека в норме и при патологии;

во-вторых, *дислипотеинемии* – нарушения свойств и обмена различных форм липидов лежат в основе таких грозных заболеваний, как атеросклероз, диабет 1 и 2 и, соответственно, их осложнений: гипертонии, ИБС, инсультов, инфарктов и т.п. (И.И.Кухтевич, 1998; и др.). По данным А.С.Галявича и Л.Р.Салахова (2006), смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России достигает более 1 млн человек в год, ведущее место занимают ИБС (51%) и мозговой инсульт (27%), преимущественно обусловленные атеросклеротическим поражением коронарных и мозговых сосудов.

Как показали современные исследования, развитие атеросклероза начинается с самого юного возраста, со второго десятка лет, когда сосудистая стенка впервые вынуждена сталкиваться с патогенными липопротеинами, поступающими извне или образующимися в самом организме. Процесс развития атеросклероза продолжается затем на протяжении всей жизни.

Липиды – это большая группа веществ, которая объединяется рядом признаков:

*нерастворимостью в воде, поэтому в плазме крови липиды находятся в очень небольшом количестве;

*растворимостью в неполярных растворителях (эфире, хлороформе, бензоле, хлоруглеродистых растворителях);

- *содержанием высших алкильных радикалов;
- *построением по типу сложных эфиров (разные жирные кислоты и спирты);
- *липиды выполняют свои функции, находясь в качестве простетической группы в составе сложных белков – липопротеинов.

В плазме крови человека присутствуют 4 основных класса липидов: *холестерин и его эфиры, триглицериды, фосфолипиды и жирные кислоты*. Все эти вещества отличаются по строению, свойствам и функциям (рис.11).

Основные функции липидов :

- *резервно-энергетическая,
- *мембранообразующая,
- *рецепторно-посредниковая,
- *регуляторно-сигнальная.

3.7.2.Свойства основных липидов

Жирные кислоты – важнейший энергетический материал для многих тканей, особенно для сердечной мышцы. Это самые простые по строению липиды, образующиеся из жира при его распаде. Жирные кислоты содержат много С-Н связей, при окислении которых выделяется большое количество энергии.

Различают следующие жирные кислоты: *насыщенные, моно- и полиненасыщенные*. Мононенасыщенные жирные кислоты состоят из трех семейств: *омега-9 (олеиновая), омега-6 (линолевая, гамма-линолевая, арахидоновая кислоты) и омега-3 (альфа-линолевая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты)*.

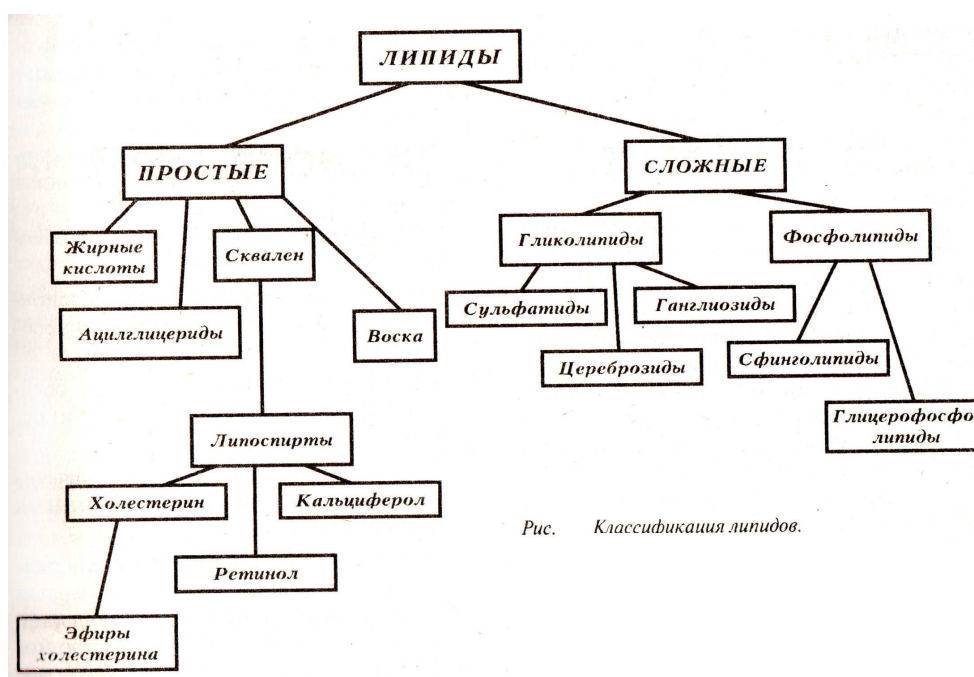


Рис. Классификация липидов.

Рис.11. Классификация липидов (по А.Ш.Зайчик,Л.П.Чурилов,2001)

Жирные кислоты поступают с пищей и могут синтезироваться печенью, за исключением незаменимых, которыми являются *линолевая жирная кислота и ее метаболитический продукт – арахидоновая кислота*, необходимая для синтеза эйкозаноидов (гормонов местного действия). Жирные кислоты омега-3 синтезируются только в растениях, живущих в холодной воде (в водорослях). Для человека источниками эйкозопантеновой и докозогексаеновой жирных кислот являются некоторые морские рыбы: лосось, скумбрия, сельдь. Альфа-линолевая кислота содержится в льняном и соевом растительных маслах.

Полиненасыщенные (ПНЖК) и мононенасыщенная омега-9 олеиновая кислота, окисляясь в митохондриях, поставляют клеткам основное количество АТФ.

ПНЖК выполняют в клетках две основные функции.

Первая – *структурная*: формирование мембраны клеток. Чем больше ПНЖК, тем ниже вязкость мембраны и выше активность мембранных рецепторов, транспортных и сигнальных систем.

Вторая – *регуляторная*: *полиненасыщенные жирные кислоты* используются в качестве предшественников синтеза эйкозаноидов и лейкотриенов. Эйкозаноиды локально регулируют функцию эндотелия, это может играть большую роль в развитии атеросклероза. Особенно важное значение в улучшении эндотелиальной функции играет ПНЖК омега-3. Они обладают противовоспалительными свойствами и способны модулировать активность протеинкиназы C, а также T- и B-клеточный ответ, образование свободных радикалов и перекисное окисление липидов, секрецию лимфокинов и клеточную пролиферацию. Полиненасыщенные жирные кислоты обладают еще и такими свойствами: антикоагулянтными, антиаритмическими, липидкорректирующими и антигипертензивными (Диагностика и коррекция, 2004). Омега-3 способна уменьшать тромбообразование и достоверно повышает уровень ЛПВП.

Жирные кислоты хранятся в депо – адипоцитах жировой ткани, которая выполняет также теплоизоляционную и механическую защитные функции. Скорость биосинтеза жирных кислот зависит в основном от скорости образования триглицеридов и фосфолипидов. Свободные жирные кислоты в небольшом количестве находятся в тканях и в крови. Жирные кислоты могут быть связаны с глицерином, образуя *триглицериды, глицерофосфолипиды*, или находятся в связи с аминспиртом *сфингозином, образуя сфинголипиды*.

Триглицериды – самая компактная и богатая энергией форма липидов. Для их образования из свободных жирных кислот в жировой ткани необходима *глюкоза*, при

недостатке глюкозы синтез триглицеридов не происходит и жирные кислоты покидают жировую ткань.

Триглицериды – *эфиры жирных кислот и глицерина*, это нейтральный жир, являющийся долговременным резервом энергии для организма. Запасы нейтрального жира намного превышают запасы гликогена. Преимущество триглицеридов состоит еще и в том, что они находятся не только в адипоцитах, но и распределены по многим клеткам. Кроме того, калорийность нейтрального жира вдвое больше, чем углеводов (1гр. углеводов при сгорании выделяет 4,1 кал, а 1 гр жира – 9,3 кал). Триглицериды поступают с пищей, всасываются из тонкого кишечника в лимфу в виде *хиломикронов*. Последние переносят триглицериды из лимфы в кровь, откуда они быстро исчезают при непродолжительном голодании, усваиваясь тканями. Триглицериды синтезируются также в печени и в жировой ткани.

В настоящее время описаны три основных пути реакций образования триглицеридов: экзогенный путь (поступление с пищей), а также два эндогенных – синтез в печени и в жировой ткани.

Жирные кислоты – как высокоэнергетический продукт являются основным источником энергии сердечной мышцы. Эндогенные триглицериды входят в состав липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Триглицериды под влиянием ферментов *липопротеиназ* липолизуются в печени и крови.

Фосфолипиды – сложные структуры, состоящие из двух частей: гидрофобной (радикалы жирных кислот) и гидрофильной (остаток фосфорной кислоты, аминокислоты, аминокислоты). Фосфолипиды синтезируются в печени, активно участвуют в обмене холестерина и триглицеридов. Амфифильность фосфолипидов (сочетание гидрофильного и гидрофобного участков) делает их важнейшими компонентами построения бислоевых биологических мембран. Фосфолипиды содержат также в своей структуре и различные азотсодержащие соединения (аминокислоту серин, аминокислоты этаноламин, холин и инозит, причем последний образуется у человека в кишечнике и поступает с растительной пищей).

К фосфолипидам относятся:

*глицерофосфолипиды, состоящие из молекулы глицерина, две гидроксильные группы которого этерифицированы жирными кислотами, а третья – остатком фосфорной кислоты, этерифицированной спиртом;

*сфинголипиды, наиболее распространенная группа которых, церамиды, тоже содержат фосфорную кислоту и аминокислоту сфингозин; сфинголипиды в большом количестве находятся в миелине; при потере сфинголипидов с наружного слоя

биомембран происходит активация клеток крови, особенно тромбоцитов, что способствует запуску механизмов агрегации и коагуляции, приводя к образованию так называемого «кровяного тромбопластина»;

*фосфатидилхолин – структурный элемент липопротеинов, входит в состав сурфактанта, чаще всего образует наружный слой биомембран.

Свои многочисленные мембранные функции фосфолипиды осуществляют совместно с мембранными белками и холестерином.

Холестерин по химической структуре относится к стероидам, является источником образования желчных кислот, стероидных и половых гормонов. Холестерин – производное циклопентана и гидратированного фенантрена. В растениях содержатся *фитостерины* (стигмастерин и бета-ситостерол), которые похожи по структуре на холестерин и отличаются от него только строением боковой цепи. Благодаря сходству с холестерином, данные вещества ингибируют всасывание холестерина в кишечнике, т.е. они могут оказывать гипополипидемический эффект.

Основная часть холестерина образуется в печени с участием фермента ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-метилгутарил-КоА-редуктазы), меньшее количество синтезируется во многих тканях. Кроме того, холестерин поступает с пищей. Желчные кислоты, образованные в печени из холестерина, поступают в кишечник вместе с желчью, где принимают участие во всасывании жирных кислот в лимфу. В лимфе желчные кислоты освобождаются от связей с жирными кислотами и с током крови вновь поступают в печень (круговорот желчи). Часть желчных кислот из тонкого кишечника поступает в толстый кишечник и удаляется из организма. Наиболее богаты холестерином яичные желтки, сливочное масло, сметана и сливки.

Холестерин является *обязательной* частью метаболизма клеток, поскольку в неэстерифицированном виде он вместе с фосфолипидами и мембранными белками входит в состав клеточных и внутриклеточных мембран, которые постоянно образуются при делении клеток. Особенно много холестерина в миелиновой оболочке, покрывающей нервы. Поскольку холестерин отличается жесткостью пространственной структуры, он понижает жидкость и проницаемость биомембран, оказывает влияние на транспортные свойства мембран, на активность мембранных ферментов, препятствует аутоокислению мембранных липидов. В плазме крови холестерин может находиться в эстерифицированном и неэстерифицированном виде.

Между печенью, кровью и тканями происходит постоянный обмен холестерина. Увеличение или уменьшение его уровня вызывает нарушение многих процессов в организме: при избытке холестерина свойства мембран меняются настолько, что

нарушается активность кальциевых насосов, наступает перегрузка клеток кальцием, провоцируется развитие атеросклероза и артериальной гипертензии. Гиперхолестеринемия считается основным фактором риска атеросклероза, так как повреждает систему синтеза оксида азота, провоцируя окисление последнего и ингибирование синтазы NOS-3. В итоге возникает дисфункция эндотелия (И.В.Зотова и соавт.,2002).

Патогенным является и недостаток холестерина: полиеновые антибиотики, удаляя холестерин из плазматических мембран, провоцируют цитоллиз и гемолиз. Холестеринодефицит повышает риск опухолевых и вирусных заболеваний.

Неповрежденный холестерин обладает огромным многообразием регуляторных воздействий.

При нормальном состоянии эндотелия поступление холестерина в эти клетки и образование бляшек резко ограничено (Н.Р.Аблаев и соавт., 2005).

По мнению многих исследователей (А.Ш.Зайчик,Л.П.Чурилов, 2001; Н.Р.Аблаев и соавт., 2005; и др.), *холестерин* является одной из самых «гениальных» молекул в живом организме (Н.Р.Аблаев и соавт., 2005), так как обладает огромным регуляторным влиянием на многочисленные функции организма:

*входя в состав клеточной мембраны, он, в основном, определяет ее жидкость, подвижность, проницаемость;

*холестерин входит в состав витамина Д, который в печени и почках превращается в *кальцитриол*, обладающий гормональной активностью, в слизистой оболочке тонкого кишечника он способствует синтезу кальцийпереносящего белка (участвует в транспорте кальция из полости кишечника в кровь);

*из холестерина образуются все стероидные гормоны: женские и мужские половые, кортикостероиды (играющие роль главных адаптивных регуляторов), альдостерон (регулятор водно-солевого гомеостаза);

*участвует в окислительно-восстановительных реакциях;

*холестерин превращается в печени в желчные кислоты, играющие важную роль во всасывании жирных кислот;

*по современным представлениям холестерин поступает в стенки сосудов и участвует в образовании атеросклеротических бляшек при наличии уже *поврежденного эндотелия* – только в этом случае для него открывается дорога внутрь клеток эндотелия, где и формируются атеросклеротические бляшки;

*поскольку холестерин нерастворим, в крови он находится в составе *липопротеинов*.

Так как холестерин и триглицериды нерастворимы в воде, они образуют мицеллы, состоящие из одинарного или двойного слоя липидов. Последняя форма объединения липидов используется клеткой при построении клеточных мембран.

Липиды могут образовываться в организме из углеводов и аминокислот. Их превращения происходят в печени при участии *инсулина*, *через ацетил-Коа*. Эти процессы обеспечивают синтез липидов энергетически (НАДФН из реакций пентозного шунта) и пластически (глицерин из реакций гликолиза). Создаются депо липидов, которые могут поставлять в течение некоторого времени жирные кислоты даже при безжировой диете. При недостатке инсулина реакции тормозятся, накапливаются промежуточные продукты метаболизма жирных кислот – *кетоновые тела*. Но при избытке жирных кислот срабатывает отрицательная обратная связь – тормозится один из основных ферментов этого процесса – *фосфофруктокиназа*.

Продолжительная недостаточность *эссенциальных полиеновых* кислот приводит к гиперхолестеринемии. Липопротеины без этих кислот менее устойчивы к окислению, что способствует развитию атеросклероза.

Поскольку липиды нерастворимы в воде, кровью они транспортируются в виде сложных комплексов – *липопротеинов*.

3.7.3. Липопротеины

Липопротеины – это частицы, надмолекулярные образования, основанные на нековалентных связях. Они циркулируют в крови, оказывая выраженное действие на метаболические и функциональные эффекты сосудистой стенки. Липопротеины имеют мицеллярную структуру, размеры мицелл колеблются от 7 до 1000 нм. Каждая мицелла – это сложный комплекс липидов с особыми транспортными белками – *апопротеинами*, *обладающими растворимостью в плазме крови*. Основной функцией липопротеинов является транспорт липидов от места их образования (или всасывания) к месту утилизации (тканям) с последующим удалением избытка липидов (или продуктов их обмена) из тканей в печень. Липопротеины *создают кругооборот липидов*, транспортируют жирорастворимые гормоны и витамины.

Липопротеины – многомолекулярные, сложные водорастворимые структуры. Широко распространены в природе, входят в состав вне- и внутриклеточных мембран. Благодаря свойству растворимости, участвуют во многих процессах в организме, осуществляя транспорт липидов к органам и обратно к печени. Большинство липопротеинов синтезируется в печени или в слизистой оболочке кишечника.

Строение липопротеинов. Липопротеины состоят из гидрофобного липидного ядра (в состав которого входят триглицериды, эфиры холестерина), окруженного оболочкой. Оболочка построена из полярных липидов (фосфолипиды, свободный холестерин) и особых растворимых белков–*апопротеинов* (апо-белков). Оболочка обеспечивает растворимость липопротеинов в водной среде и, соответственно, их транспорт кровью. Особую роль играют апо-белки.

Основные функции апо-белков:

*структурная – являются обязательной частью оболочки липопротеина, определяют ее специфичность и растворимость; участвуют в организации всех функций плазматических мембран;

*обладают способностью взаимодействовать с определенными рецепторами клеток; известно несколько видов соответствующих рецепторов – для ЛПНП апо-В, для ЛПВП апо-А-1 и апо-А-II; (за открытие специфических липопротеиновых рецепторов J.L.Goldstein et al.,1985 получили Нобелевскую премию);

*особенно важна транспортная функция апо-белков – благодаря способности растворяться, они обеспечивают перемещение липопротеинов кровью к органам и возвращение холестерина обратно в печень для последующих метаболических превращений;

*метаболическая функция выражается в снабжении клеток организма триглицеридами и холестерином, регуляции гомеостаза холестерина в клетках и в целостном организме;

*апо-белки активируют специфические реакции клеток, воздействуя на ферменты липидного обмена.

Известно несколько видов апо-белков: А-I, А-II, С-I, С-II, С-III, В, Д, Е.

Монослой фосфолипидов в липопротеинах расположен таким образом, что гидрофильные группы обращены к окружающей воде, а гидрофобные – погружаются в ядро липопротеина. На поверхности последнего находятся белки-апопротеины, которые синтезируются в процессе формирования липопротеина. Некоторые апо-белки содержатся в плазме крови и могут передаваться от одного типа липопротеинов к другим: этот процесс определяет дальнейшие превращения липопротеинов. Белки вместе с полярными липидами защищают внутреннюю гидрофобную часть липидов, обеспечивая их транспорт кровью и доставку в соответствующие ткани. Толщина наружной оболочки липопротеиновой частицы соответствует половине толщины липидного бислоя клеточных мембран (2,1 – 2,2 нм), причем часть «хвостов» фосфолипидов погружены в липидное ядро. При этом белки вклиниваются между

липидами, т.е. принцип построения оболочки липопротеина и клеточной мембраны единый.

Методом ультрацентрифугирования липопротеины, в зависимости от их плотности, поделены на следующие фракции: хиломикроны (ХМ) – самые легкие частицы, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и очень высокой плотности (ЛПОВП).

80–85% ЛПОНП образуется в печени, ЛППП образуются в крови из ЛПОНП при участии *липротеинлипазы*. ЛПНП образуются при участии печеночной *триглицеридлипазы* и транспортируют триглицериды по крови к органам, которые используют их в качестве источника энергии или депонируют. В организме имеет место кругооборот липопротеинов: ЛПОНП, ЛПНП, ЛППП, превращаясь друг в друга, доставляют липиды к тканям, а ЛПВП – в обратную сторону, к печени. Хиломикроны занимают особое место.

Хиломикроны – это мелкие частицы, образующиеся после приема жирной пищи, транспортируют триглицериды через лимфу в кровь. Хиломикроны на 73 – 93% состоят из триглицеридов и фосфолипидов. После всасывания хиломикронов в лимфу она становится мутной, напоминает молоко («млечный путь»). Первоначально хиломикроны не содержат апопротеины С и А, приобретают их при контакте с ЛПВП уже в плазме крови. По пути транспорта из ядра постепенно теряются триглицериды (происходит липопротеинлиполиз), хиломикрон «худеет». Остающаяся оболочка сморщивается, от нее могут отрываться частицы, содержащие фосфолипиды, холестерин и апопротеиды. Атерогенный потенциал частиц высокий. Частицы оболочки могут замыкаться и служить основой для образования ЛПВП.

Липолитическая активность капиллярной сети сильнее всего выражена в капиллярах жировой ткани (депо), сердца (где липиды служат основным источником энергии), в легких (липиды необходимы для синтеза сурфактанта, отсюда – положительный эффект жировой диеты при заболеваниях легких).

Активность липопротеиновой липазы регулируется инсулином и соматотропным гормоном. Гепарин запускает реакцию фермента, а апопротеин С-II – компонент хиломикрона, играет роль коэнзима для липопротеиновой липазы. Апопротеин С-III ингибирует активность фермента. Удалению жирных кислот способствует также альбумин.

Особую роль играют ЛПВП: на них переходят частицы хиломикронов апопротеинов С и А, а от них на частицы хиломикронов переходит апопротеин Е.

Апопротеин Е, реагируя с апо-Е-чувствительным рецептором печени (рецептор комбинированный – апо-В/Е) приводит к эндоцитозу частиц хиломикронов гепатоцитами. Печень использует хиломикроны и другие липопротеиды для продукции желчных кислот, частично экскретируя их в желчь и для продукции ЛПОНП.

Хиломикронемия повышает риск тромбоза и эмболии.

ЛПОНП – образуются в печени из всего количества липидного материала, поступающего в печень. Кроме того, печень еще дополнительно синтезирует липиды из углеводов и, отчасти, из аминокислот. ЛПОНП секретируются из печени в кровь. Они очень изменчивы, их нагрузка триглицеридами и другими липидными частицами неодинакова. ЛПОНП, как и хиломикроны, могут содержать до 73–93% триглицеринов и фосфолипидов. Для синтеза оболочки ЛПОНП печени требуется большое количество фосфолипидов, а также энергии в форме НАДФН. Большое значение для синтеза ЛПОНП в печени имеет образование апопротеина В100. В крови под влиянием *липопротеиновой липазы* ЛПОНП переходят в ЛППП.

ЛППП являются универсальной липидно-белковой частицей, транспортирующей холестерин в клетки различных органов и тканей. Уровень ЛППП повышается при нарушении катаболизма ЛПОНП, а именно: при замедленной потере из состава липопротеина мутантного апопротеина Е. При помощи этого апопротеина ЛППП захватываются печенью. ЛППП поставляют липиды в клетки мозга, где имеется больше рецепторов к апопротеину Е. В дальнейшем ЛППП при участии печеночной *триглицеридлипазы* образуют ЛПНП.

ЛПНП – липопротеиды, наиболее богатые эфирами холестерина и холестерином, являются поэтому самыми атерогенными фракциями липопротеинов, создавая высокий уровень холестерина в крови. ЛПНП – основные транспортеры холестерина в клетки разных органов и тканей, включая эндотелий, так как способны связываться с компонентами артериальной стенки сильнее других липопротеинов.

ЛПНП крови человека представляют собой сферические частицы, отличающиеся по размеру, молекулярному весу, плотности и химическому составу липидов и белков. Размеры частиц могут варьировать от 22 до 27,5 нм. *Чем больше плотность частицы, тем меньше ее диаметр и, соответственно, выше атерогенность.* Различают 7 подфракций ЛПНП. Разные размеры этих липопротеинов – это отражение динамики их превращения в крови: первоначально образуются крупные, легкие субфракции ЛПНП, которые постепенно превращаются в средние, а затем – и в мелкие ЛПНП. Наиболее мелкие и плотные субфракции ЛПНП являются самыми атерогенными: они содержат больше холестерина и полиненасыщенных жирных кислот, у них мало антиоксидантов,

в частности витамина Е, а потому снижена резистентность к окислению. ЛПНП содержат апобелки апоВ-48, которые синтезируются только в кишечнике и апобелки апоВ-100, синтезирующиеся в печени.

Реагируют ЛПНП со специфическими рецепторами клеточных мембран апо-В-100, поставляя холестерин тем клеткам, где имеются такие рецепторы. Такими клетками являются эндотелий, адренкортикоциты, гепатоциты, лимфоциты, почечный эпителий. Рецепторы апо-В-100 обеспечивают захват и интернализацию апо-В-содержащих ЛПНП. Описываемых рецепторов на клетку приходится от 15 000 до 70 000 (J.Goldstein, M.Brown,1977). Несмотря на то, что клетки сами могут синтезировать холестерин, тем не менее они используют, в первую очередь, уже готовый, который транспортируется ЛПНП: клеткам необходимо много холестерина для обновления тканей, для своей пролиферации, построения мембран в новых клетках. Увеличивает содержание свободного холестерина фермент *липопротеиновая липаза*, действуя на все липопротеины (ЛПОНП, ЛПНП, ЛППП), в том числе и на хиломикроны. ЛПНП способствуют агрегации тромбоцитов, увеличивают синтез тромбосана А₂.

Транспорт липопротеинов в сосудистую стенку осуществляется через эндотелий: он обеспечивает холестерин ЛПНП не только себя, но и контролирует переход холестерина в составе ЛПНП в интиму сосуда. Оба эти процесса тесно взаимосвязаны. Применение радиоактивной метки в различных компонентах ЛПНП дало возможность обнаружить уже через 24–48 ч после введения наличие радиоактивности в тех же самых компонентах, что во введенных липопротеинах (А.Н.Климов, Г.Н.Никульчев,1984;1995; В.А.Нагорнев, О.А.Яковлева, 2002). На этом основании авторы сделали вывод, что липопротеины из плазмы проникают в стенку артерии в *неизменном виде*.

Уровень атерогенности ЛПНП зависит также от факторов, определяющих их устойчивость к окислению (прооксидантно-антиоксидантный потенциал). Часть липопротеинов подвержена свободнорадикальному окислению. В состав ЛПНП могут входить как липидные гидроперекиси, так и эндогенные антиоксиданты (альфа- и гамма-токоферол, бета-каротин, ретинол и др.).

Окисление ЛПНП сопровождается конформацией апопротеина В и удалением его из гидрофобной зоны частицы в водную фазу. Это приводит к увеличению нерецепторного захвата ЛПНП клетками стенок сосудов.

С увеличением возраста в крови и в ЛПНП повышается концентрация липидных гидроперекисей и чувствительность ЛПНП к окислению (H.Tronel et al., 1997; T.Finkel,

N.J. Holbrook, 2000). Состав ЛПНП подвержен изменению при злоупотреблениях (курении, употреблении алкоголя), артериальной гипертонии, метаболических нарушениях и т.п. Согласно современным представлениям, холестерин ЛПНП и ЛПОНП обладают атерогенными свойствами. Это доказано многочисленными эпидемиологическими исследованиями: имеется отчетливая связь между высоким уровнем холестерина ЛПНП и развитием сердечно-сосудистой патологии – атеросклероза, ИБС (А.Н. Климов, Г.Н. Никуличева, 1995; Н.В.Перова и соавт.,1995; и др.). При высоком уровне холестерина ЛПНП в крови у больных атеросклерозом идентичные липопротеины обнаруживаются и в стенках сосудов (А.Н.Климов, Н.Г.Никуличева,1995)

ЛПВП – липопротеины высокой плотности, содержат белки апо-А и апо-Е. Имеется два подтипа ЛПВП: ЛПВП2 и ЛПВП3. ЛПВП обладают рядом специфических функций:

*удаляют избыток свободного холестерина из клеточных мембран и транспортируют его в печень (осуществляют обратный транспорт), где холестерин подвергается дальнейшим превращениям;

*оказывают протекторное влияние на окислительную модификацию ЛПНП в артериальной стенке (D.J.Rader,2002), задерживая перекисное окисление ЛПНП и ЛПОНП;

*обладают антиатерогенной, защитной функцией, которая сильнее выражена у ЛПВП2;

*ингибируют способность тромбоцитов к агрегации, тормозя синтез тромбоксина A_2 .

ЛПВП и ЛПНП – функциональные антагонисты (А.Н.Климов, Н.Г. Никульчева, 1999; и др.). ЛПНП обладают атерогенными свойствами, а ЛПВП – антиатерогенной, защитной функцией: обнаружена обратная зависимость между концентрацией липопротеинов высокой плотности и заболеваемостью ИБС.

Согласно А.Н.Климову, при исследовании липидограммы необходимо определить *коэффициент атерогенности: отношение холестерина ЛПНП и ЛПОНП (атерогенные липиды) к холестерину ЛПВП (антиатерогенные)*. Коэффициент атерогенности, по А.Н.Климову, в норме = 3,0. Могут быть небольшие отклонения в зависимости от возраста (в очень молодом возрасте немного меньше 3,0, а в пожилом – слегка больше).

Итак, высокий уровень ЛПВП в плазме крови является антириск-фактором. И наоборот, чем выше коэффициент по Климову, тем больше опасность развития ИБС. Однако окисленные ЛПВП теряют свои холин-акцепторные и антиоксидантные

свойства: связываясь с макрофагами, они нарушают в этих клетках обмен холестерина. У больных ИБС обнаруживаются изменения свойств ЛПВП: они окисляются более активно, чем у здоровых людей, при этом способность ЛПВП извлекать холестерин из мембран эритроцитов и интимы аорты становится слабее. С.В.Друницына и соавт. (2004) обнаружили, что при инкубации фракций ЛПВП больных ИБС с донорами холестерина, ЛПВП включают в свою структуру в 2,2 раза меньше холестерина, чем у здоровых людей. Авторы считают, что у больных ИБС происходят *качественные* изменения свойств ЛПВП.

Имеется еще один липопротеин – *атипический ЛП (а)*. Он близок по составу к ЛПНП, но содержит апо-белок апоВ-100 и дополнительный апо(а). Этот липопротеин является генетически детерминированным фактором, диетой снизить его содержание трудно.

Итак, атерогенность липидов зависит от формы липопротеинов и от наличия «модифицирующих факторов». К модифицирующим факторам относят в первую очередь *химические изменения апо-белков*. При химическом изменении апо-В утрачивается способность ЛПНП взаимодействовать со специфическими рецепторами клеток, что приводит к увеличению неблагоприятного воздействия ЛПНП на эндотелий. Модификация липопротеинов возникает и под воздействием *перекисного окисления гликанов*.

3.7.4. Механизмы транспорта липопротеинов в эндотелий

В зоне окаймленных углублений клеточной мембраны находятся специфические рецепторы (апо-В). После захвата ЛПНП рецептором (апо-В) клеточной мембраны комплекс рецептора с липопротеином проникает внутрь клетки. Как показали В.А.Нагорнев и О.А.Яковлева (2002), ЛПНП вместе с В-рецепторами и соответствующим участком гликокаликса окаймляются мембраной с образованием везикулы. Везикула отшнуровывается от клеточной мембраны и отправляется в глубь клетки – это *специфический эндоцитоз*. Везикула, по данным J.L.Goldstein, M.S. Brawn (1977), переносится к лизосоме, но без рецептора. Он транспортируется обратно на мембрану (готовый к новой рециркуляции с липопротеином). Такой цикл рецептор совершает за 10 минут.

При температуре 37°C число апо-В-рецепторов в мембране клетки колеблется от 15000 до 70000. В физиологических условиях рецептор, опосредовавший захват ЛПНП, обеспечивает поддержание гомеостаза ЛПНП и, соответственно, уровень холестерина в

крови и в клетке. В обзоре В.А.Нагорнева и О.А.Яковлева (2002) указывается, что в эндоцитозном транспорте ЛПНП принимает участие и оксид азота.

Компоненты ядра липопротеина «обрабатываются» следующим образом: эфиры холестерина подвергаются действию холестеринэстеразы, свободный холестерин встраивается в клеточную мембрану, а фосфолипиды подвергаются действию фосфолипаз, апо-протеин диссоциирует до аминокислот. При захвате специфическими рецепторами ЛПНП холестерин, входящий в их состав, используется для построения клеточных мембран и для энергетических нужд клеток. При специфическом эндоцитозе везикулы в клетке не сливаются между собой, их образование регулируется.

Гепатоциты осуществляют захват холестерина тоже при помощи специфических рецепторов *E*, после чего блокируются соответствующие ферменты и тормозится синтез печенью эндогенного холестерина. Весь кругооборот холестерина поддерживается гомеостатическими механизмами саморегуляции.

Эндотелий, захватывая липопротеины, обеспечивает не только собственные нужды, но и транспортирует липопротеины в интиму. Такой вид транспорта, наряду с *vasa vasorum*, обеспечивает интиму артерий питанием. Эндотелий использует апо-*B*-рецепторный эндоцитоз для поступления холестерина в составе ЛПНП в собственную клетку и в интиму артерий, выполняя двойную нагрузку. В.А.Нагорнев и О.А.Яковлев (2002) в эксперименте на кроликах, используя радиоактивные метки для каждой составной части ядра липопротеина, обнаружили их в аорте уже через 24 или 48 часов в тех же самых компонентах. Авторы пришли к выводу, что плазменные липопротеины проникают в стенку артерий в виде *интактных частиц*.

3.7.5. Регуляция обмена липопротеинов

В организме имеется многоуровневая система регуляции липидного обмена. Обмен липидов регулируется как нервной, так и гуморальной системами. Жировая ткань обильно иннервирована симпатической нервной системой, при возбуждении которой увеличивается скорость липолиза в адипоцитах жировой ткани. Аналогично действие адреналина и норадреналина. В результате из жировых депо (адипоцитов) происходит выход жирных кислот в кровь.

Механизм процесса следующий:

*адреналин и норадреналин через *аденилатциклазу* стимулируют синтез цАМФ, которая способствует фосфорилированию липазы, ее активированию;

*аналогичен эффект глюкагона;

*имеет значение соотношение компонентов в хиломикронах апопротеинов С-II и С-III: первый выполняет роль коэнзима липопротеиновой липазы (расщепляет хиломикроны), второй – ингибирует ее.

* соматотропный гормон гипофиза тоже усиливает липолиз, но при этом латентный период процесса больше, действие инсулина противоположно.

Регуляция катаболизма липопротеинов обеспечивается также и скоростью обмена апопротеинами между хиломикронами и ЛПВП: остатки оболочек хиломикронов должны получить от ЛПВП апопротеин E, что дает им возможность взаимодействовать с апо-B/E –рецептором печени и быть подвергнутым эндоцитозу печеночными клетками.

В физиологических условиях существует своеобразный механизм *саморегуляции* количества и состава липопротеинов. Специфические рецепторы для ЛПНП, находящиеся на клеточных мембранах, захватывают из плазмы крови липопротеины для включения их содержимого в клеточные мембраны и во внутриклеточный обмен. Поглощение холестерина из плазмы клеткой путем захвата липопротеина специфическими рецепторами вызывает следующие гомеостатические механизмы:

*в лизосомах происходит деградация компонентов липопротеинов;

*апо-B/E-рецепторы клеточной мембраны на некоторое время теряют чувствительность к новым липопротеинам, клетка их больше не поглощает;

*снижается продукция собственного холестерина;

*избыток холестерина переводится клеткой в эфир холестерина;

*большую роль в предохранении клетки от избытка холестерина играют ЛПВП, создающие своеобразную дренажную систему, используя насцентные диски, образованные из остатков оболочки хиломикронов; диски заполняются фосфолипидами и холестерином (последний превращается в эфир холестерина), все это образует ядро и частица превращается в ЛПВП;

*между клетками эндотелия имеет место «эффект контактного торможения» -- клетки обмениваются сигналами, что способствует регулированию транспорта веществ через эндотелий к интиме;

*экспериментально подтверждена важная регуляторная роль оксида азота в липидном обмене, что имеет значение для профилактики атеросклероза (О.А.Беркович,2002).

Благодаря кругообороту липидов, особенно их способности обмениваться апо-белками, в физиологических условиях в организме поддерживается нормальный уровень всех форм холестерина.

ЧАСТЬ II

ФАКТОРЫ РИСКА

Основная функция эндотелия кровеносных сосудов в норме, как показано выше, это его *ключевая роль в постоянном обеспечении соответствия величины кровоснабжения метаболическим потребностям данного органа или ткани*. Отсюда вытекают его многочисленные функции: регуляция местного гомеостаза и гемостаза, тонуса сосудов и пролиферации их гладких мышц, участие в иммунных процессах и т.д. Все эти функции осуществляются только *нормально функционирующим эндотелием*.

В экстремальных условиях может произойти нарушение функции или даже повреждение эндотелия. Первым и самым важным признаком дисфункции эндотелия является нарушение биодоступности *оксида азота*. Именно этот фактор играет ведущую роль в ситуациях, характерных для дисфункции эндотелия (И.В.Зотова и совт.,2002; Ф.И. Мартынов, 2005; Х. М. Марков,2005;и др.), что обнаруживается как извращение реакции сосудов на ацетилхолин. Такие состояния чаще всего возникают под влиянием чрезмерных или неадекватных раздражителей, которые принято называть *факторами риска*.

Одним из механизмов нарушения синтеза оксида азота является подавление активности его синтаз селективными ингибиторами, среди которых самый сильный АДМА (несимметричный диметиларгинин). АДМА синтезируется во многих клетках, в том числе и в эндотелии как физиологический регулятор образования оксида азота. АДМА в повышенных концентрациях тормозит активность NOS-синтаз, в результате чего синтез оксида азота угнетается. Увеличение концентрации АДМА в крови было обнаружено у людей с артериальной гипертонией при высокосолевой диете (низкосолевая диета устраняла это нарушение), а также при других формах гипертонии (J.P.Cooke,2003). Повышается уровень АДМА и при атеросклерозе, тесно коррелируя с выраженностью заболевания. Повышенное содержание АДМА в плазме крови обнаружено даже у молодых людей с бессимптомным атеросклерозом, т.е. в начале заболевания. Х.М.Марков (2005) считает, что уровень АДМА в плазме крови лучше коррелирует с дисфункцией эндотелия, чем холестерин ЛПНП. Торможение синтазы оксида азота под влиянием АДМА наблюдается и при многих других патологических процессах: оксидативном стрессе, различных формах поражения почек в связи с недостаточным его разрушением ферментом DDAH (диметиларгинин-диметиламиногидролазой). Аналогичные нарушения взаимоотношения ферментов и

фактором, их регулирующих, обнаружены и при сахарном диабете, гипергомоцистеинемии, ожирении, курении табака и т.п. В этих условиях эндотелий либо становится стимулятором развития патологии, либо поддерживает уже имеющуюся патологию сердечно-сосудистой системы, гемостаза, метаболизма, реактивности активных окислов и других нарушений гомеостаза. Согласно результатам многочисленных исследований, факторами риска, вызывающими нарушения состояния эндотелия и таких заболеваний, как артериальная гипертония, атеросклероз и их осложнения, являются *одни и те же экстремальные воздействия*.

В последние годы, благодаря проведению большого количества эпидемиологических многоцентровых рандомизированных исследований, а также их анализа ведущими кардиологическими учреждениями, было показано, что особенно мощными факторами риска повреждения сердечно-сосудистой системы оказываются *гиперлипидемии* с последующим атеросклерозом и артериальной гипертонией. В этих же условиях повреждается и эндотелий сосудов. Артериальная гипертония является в свою очередь сильным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт), так как поврежденный эндотелий не только не в состоянии компенсировать серьезные нарушения тонуса сосудов и вязкости крови, но и сам их поддерживает.

Такие грозные патологические состояния, как артериальная гипертония, атеросклероз, сахарный диабет, оксидантный стресс являются факторами риска для еще более тяжелых состояний, приближая смерть пациента.

Проведены многочисленные обследования, которые дают представления об *исходных факторах риска*. Создается впечатление, что факторы риска – это многоступенчатая пирамида, в которой первичные факторы риска облегчают воздействие последующих или рожают последующие, более грозные. Следовательно, каждая последующая форма факторов риска в подобной иерархии сильнее приближает смертельный исход.

От имени восьми европейских обществ опубликованы Международные рекомендации, использование которых дает положительные результаты по профилактике и развитию атеросклероза и его осложнений. Особое внимание следует уделять категории лиц с высоким уровнем факторов риска у родственников.

В системе *SCORE* интегрально оценивались: пол, возраст, курение, уровень систолического АД и общего холестерина сыворотки крови. Результаты предсказывают только смертельные исходы. Представлена таблица, в которой обобщено влияние таких факторов риска, как *курение, питание, низкая физическая активность, избыточная масса тела, дислипидемия*.

Факторами риска могут служить любые (часто индивидуальные) воздействия, которые, резко и продолжительно нарушая гомеостатические параметры, уменьшают резервы организма настолько, что он не в состоянии компенсировать вызванные сдвиги гомеостаза, т.е. не в состоянии *адаптироваться к данным условиям*. В этих случаях может повреждаться и эндотелий сосудов.

Известна индивидуальная особенность в переносимости различных воздействий. Как в настоящее время стало понятно, это обусловлено наличием у многих людей *потенциально поврежденных генов*, кодирующих состояние эндотелия. При негативном образе жизни, экстремальных социально-бытовых условиях повреждение, в первую очередь, коснется людей с *потенциально поврежденными генами*.

Возникновение инсультов у детей, когда еще отсутствуют основные факторы риска, характерные для лиц зрелого и пожилого возраста, выявило при тщательном изучении этого феномена наличие у маленьких пациентов значительных генетических дефектов. В последние годы данному вопросу посвящены многочисленные конференции, научные исследования. Проведен тщательный анализ многочисленных форм инсультов у людей различного возраста и разработана следующая классификация патологических состояний, приводящих к инсульту:

- *нарушение всасывания в кишечнике;
- *зависимость от некоторых демографических факторов (пол, возраст, раса);
- *злоупотребление курением, алкоголем, другие резкие нарушения образа жизни и т.п.

К потенциально поврежденным генам относят несколько десятков генов (И.А. Каримова и соавт., 2004). Эти гены контролируют белки, регулирующие тонус сосудов, функцию эндотелия, липидный и минеральный обмен и др. Их состояние может определять развитие эссенциальной гипертонии, ИБС. В этом, возможно, и проявляется *индивидуальная способность реагирования на неблагоприятные воздействия*.

Резкое увеличение заболеваний сердечно-сосудистой системы (подобно эпидемии), начавшееся со второй половины XX века, является, по мнению многих исследователей, следствием как появления в большом количестве экстремальных факторов риска, так и предрасположенностью к заболеваниям сердечно-сосудистой системы людей с потенциально поврежденными генами.

У мужчин, с отягощенной по атеросклерозу наследственностью, при обследовании было обнаружено нарушение функции эндотелия, а именно – изменены сосудистые реакции на выполнение проверяющей пробы: увеличивается кострикторный эффект (И.А. Ковалев и соавт., 2004).

Причиной атеросклероза может стать и такой генетический дефект, как дефицит рецепторов ЛПНП. Аналогичная предрасположенность может быть вызвана проявлением других заболеваний (артериальная гипертония, сахарный диабет, ожирение и т.д.). В развитии атероматозного перерождения интимы на фоне повреждения эндотелия большую роль играют и дислипидемия и местные расстройства гемодинамики. Эти люди первыми и реагируют на негативное воздействие таких факторов, как курение, алкоголь, нарушение диеты, малоподвижный образ жизни, негативные социально-бытовые условия, стрессы и т.п.

Устранить все факторы риска сердечно-сосудистой системы почти невозможно из-за их многообразия, наличия индивидуальных особенностей человека и неблагоприятного окружения (социальных, экологических, техногенных и других негативных обстоятельств).

Дисфункция эндотелия проявляется в первую очередь нарушением способности адаптироваться к измененным условиям и выражается в извращении его секреторной функции, в результате чего возникает *«дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелиальных процессов»* (А.И.Мартынов и соавт.,2005). Аналогичные по смыслу определения дисфункции эндотелия высказывают и многие другие авторы. Дисфункция эндотелия служит одной из основных причин развития сосудистых и метаболических заболеваний (О.Н. Якименко,2004), поэтому важной целью, например, антигипертензивной терапии является *коррекция* эндотелиальной дисфункции (D.S.Celemajer et al.,1994; T.Santoso,2000; и др.).

ГЛАВА IV. УСЛОВИЯ, НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ДЛЯ ЭНДОТЕЛИЯ

4.1. Наследственные механизмы, способствующие развитию дисфункции эндотелия

К основным механизмам эндотелиальной дисфункции относится, как сказано выше, нарушение способности эндотелия синтезировать оксид азота, уменьшение *биодоступности последнего*. Из изложенного выше ясно, что, поскольку оксид азота играет ведущую роль в сохранении физиологических функций эндотелия, то именно нарушение биодоступности этого вещества, согласно мнению специалистов, становится ключевым фактором в развитии дисфункции эндотелия.

В последние годы возникло представление о том, что предрасположенность некоторой части людей к определенным заболеваниям может носить врожденный (наследственный) характер. Поэтому особенно важно было выяснить, насколько состояние генного аппарата может предопределять предрасположенность к дисфункции эндотелия и развитию повреждений в организме. Исследований в этом направлении в настоящее время проведено много.

Ген эндотелиальной NO-синтазы, кодирующий синтез оксида азота в эндотелии, является полиморфным. У людей белой популяции и монголоидов преобладают различные аллели этого гена.

В развитии сердечно-сосудистой патологии потенциально значимым является маркер 4a/4b гена *eNOS*, аллель 4a ассоциируется с двукратным увеличением массы миокарда левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией. Выявлена ассоциация аллели 4a гена *eNOS* с протромботическими изменениями в эндотелиальном гомеостазе. И.А.Каримовой и соавт. (2004) было обнаружено, что бета-адреноблокатор небилет (который одновременно воздействует и на синтез оксида азота) оказывает при лечении больных артериальной гипертензией неоднозначный эффект. Так, у мужчин-узбеков, больных эссенциальной гипертензией, генотипы 4a/4b и 4a/4a и аллель a полиморфного маркера 4a/4b гена *eNOS* ассоциируются с высокой степенью дисфункции эндотелия: выраженной гипертрофией левого желудочка, повышенной вариабельностью артериального давления. Небилет оказывает гипотензивный эффект (И.А.Каримова и соавт., 2004) у всех больных, независимо от генотипа *eNOS*, но только у больных с генотипом 4a/4b гена *eNOS* происходил значительный регресс гипертрофии левого желудочка.

Обнаружены данные, свидетельствующие о том, что существует также четкая зависимость между генотипом АПФ (ангиотензинпревращающего фермента) и степенью его активности: у лиц с генотипом D/D или I/D уровень АПФ в контрольных группах был выше, чем у лиц с I/I- генотипом (B.Rigat et al., 1990; S.A.Staessen et al., 1997).

Исследования, проведенные на больших группах людей, дали Р.М.Шахновичу (1999) основание сделать вывод, что риск развития ИБС и инфаркта миокарда гораздо выше у пациентов с D/D-полиморфизмом. Причем не имели значение низкий индекс массы тела, отсутствие таких факторов риска как курение и алкоголь, а также уровень холестерина и триглицеридов плазмы крови. Эти факты, обнаруженные при исследовании 920 пациентов, были опубликованы A.Gardemann et al., (1995).

Р.М.Шахнович, анализируя результаты многих групповых обследований (в Финляндии многоцентровое исследование под названием ЕСТИМ, европейское

исследование и др.), приходит к аналогичному выводу: люди, перенесшие инфаркт миокарда, являлись достоверно чаще носителями D/D- и I/D-генотипа (L. Tirel et al., 1993). В исследовании, проведенном R. Badenhop et al. (1995), обнаружено, что у школьников в возрасте от 8 до 13 лет с генотипом D/D сердечно-сосудистые заболевания отмечались у их бабушек и дедушек достоверно чаще, чем у бабушек и дедушек школьников с I/I-генотипом.

В 1999 г. был клонирован ген, дефект которого приводит к развитию тяжелого аутосомно-рецессивного заболевания – болезни острова Танжер: при наличии сердечно-сосудистой патологии в сыворотке крови полностью отсутствовали ЛПВП, в ретикулоэндотелиальной системе обнаружено большое содержание эфиров холестерина. Ген этой болезни локализован на длинном плече 9-й хромосомы в районе 9g31. Белок, который кодирует этот ген *ABCA1*, принадлежит к семейству АТФ-связывающих кассетных транспортеров. Функция этого гена – транспорт холестерина и фосфолипидов на апо-*A1* для последующего формирования ЛПВП, которые осуществляют обратный транспорт липидов. Исследования последних лет дали возможность обнаружить молекулярные механизмы регуляции указанного гена: в прематорной области гена *ABCA1* в позиции от -70 до -55 были идентифицированы сайты посадки двух гетеродимеров LXR α /RXR и LXR β /RXR. Это ядерные белки-рецепторы, лигандами для которых являются оксистеролы и 9-цис-ретиновая кислота. Таким образом, появилась возможность поиска веществ, которые могли бы активировать эти процессы. Подобные исследования проводятся на мышах линии с апо-Е-дефицитом, что необходимо для лечения атеросклероза. Уже известны аллельные варианты гена *ABCA1* в западноевропейской и американской популяциях.

А.М.Шейдина и соавт. (2004) изучали молекулярно-генетическую основу нарушения обратного транспорта холестерина у больных инфарктом миокарда в российской популяции по распределению генотипов и аллелей 4-х структурных полиморфизмов гена *ABCA1* в группе больных инфарктом миокарда и в контроле. Авторы не обнаружили различий между здоровыми (контроль) и больными инфарктом миокарда для трех полиморфизмов; лишь в случаях *C69T* имело место статистически достоверное увеличение частоты *CC*-генотипа у больных инфарктом миокарда: *T*-аллель в позиции 69 ассоциирован с ускоренными темпами атерогенеза.

О.А.Беркович и соавт. (2002) показали, что инфаркт миокарда в молодом возрасте меньше предопределяется атеросклерозом, чем в пожилом. У молодых, перенесших инфаркт миокарда, наблюдались значительные изменения генного аппарата тромбоцитов:

*увеличена частота мутаций в фибриногеновом рецепторе Пв/Ша,

*имеется строгий кооперативный эффект между генами серотонинового транспортера и фибриногенового рецептора тромбоцитов в формировании наследственной предрасположенности к инфаркту миокарда в молодом возрасте.

На основании этого авторы делают вывод, что в молодом возрасте основными патофизиологическими механизмами, формирующими предрасположенность к развитию инфаркта миокарда, могут быть стресс (чаще всего депрессия) и гиперкоагуляция.

В работе Е.Н.Данковцевой и соавт.(2005) обнаружено, что в гене фактора свертывания крови V имеется ряд функционально значимых мутаций, расположенных в области участков расщепления. Это свидетельствует о возможности их влияния на активацию данного фактора и, соответственно, на весь процесс гемостаза, так как присутствие фактора Va усиливает активацию протромбина примерно в 350 раз.

Аллели I- и D- неравномерно распределены среди этнических групп. Так, в Японии D-аллель встречается реже, чем в европейской и североамериканской популяциях, продолжительность жизни японцев выше (J.Barley et al.,1994). Важен также следующий факт: с возрастом уменьшается распространенность гомозиготности по D-аллелю, так как D/D-генотип увеличивает риск преждевременной смерти, поэтому в старших возрастных группах частота D-аллелей уменьшается (R.Y.Zee et al.,1994). Однако в других аналогичных обследованиях не обнаружено различия между распределением I- и D-аллелей в группах.

Оказалось, что для некоторых NO-синтаз также характерен генный полиморфизм. Так, для эндотелиальной NO-синтазы известно 4 гена. У европейцев и монголоидов выявлены аллели 4 (аллель 4) и 5 (аллель 4b) повторами. В европейской белой популяции более распространен аллель 4b.

4.2. Малоподвижный образ жизни

Малоподвижный образ жизни означает резкое уменьшение импульсации с обширной области проприорецепторов, поставляющих в норму значительную массу информации в ЦНС.

Отсутствие или уменьшение этих сигналов понижает тонус ЦНС, что особенно отражается на регуляции дыхания и состоянии сердечно-сосудистой системы, поскольку в норме объем проприоцептивных сигналов в организме является весьма обширным и его резкое ограничение плохо отражается на общем состоянии человека, уменьшает его сопротивляемость (L.Ferrara et al., 2003; M.Arita et al.,2003). Поэтому в настоящее время широко рекомендуются физические тренировки под наблюдением врачей даже тяжелым сердечно-сосудистым больным.

4.3. Некоторые особенности рационального питания

Диета должна быть рациональной и в количественном и в качественном отношении. В первую очередь необходимы сведения о состоянии здоровья человека, так как при таких заболеваниях, как аллергия, повреждение желудочно-кишечного тракта, почек и т.п. необходима определенная диета. Для всех остальных обычный рацион должен быть рациональным.

Как видно из вышеизложенного, в пищевом рационе обязательно наличие поливитаминов, содержащих витамины В₆, В₁₂, фолиевую кислоту, С, Е, А. Первые три необходимы для предупреждения развития гиперцистеинемии, витамины С, Е, А участвуют в различных видах обмена веществ, особенно важна их роль как антиоксидантов.

Общие рекомендации по этому вопросу заключаются в следующем в следующем:

*калорийность пищи должна соответствовать величине расхода энергии (основной обмен + рабочий);

*важно правильное распределение еды в течение суток;

*качественный состав пищи – это следующее соотношение продуктов: белки: жиры: углеводы = 1: 1: 4. Причем важно сохранить соотношение между растительными и животными жирами, не забыть о жизненнонеобходимых аминокислотах и жирных кислотах, пищевых волокнах.

Наиболее рациональной следует считать диету, содержащую жиры смешанного происхождения (животного и растительного), которая сочетается с повышенным содержанием сложных углеводов, пищевых волокон, мяса птицы, рыбы, злаковых и хлеба из муки грубого помола.

Вызывают подозрение рекомендации приема различных пищевых добавок. Пищевые добавки должны быть, во-первых, строго индивидуальны и, во-вторых, специфичны для определенной территории. Например: в горной и предгорной областях Тянь-Шаня, где в воде мало йода, рекомендуется йодированная соль в качестве пищевой добавки. Особенно важен прием таких пищевых добавок для развивающегося организма.

Не рекомендуется также пища, содержащая модифицированные продукты, так как пока малоизвестно влияние этих веществ на организм человека.

4.4. Курение

О вреде курения написано очень много. Известны многие механизмы действия курения на организм. При курении образуется большое количество продуктов перекисного окисления. Организм вынужден расходовать резервы антиоксидантов, что отрицательно сказывается на поддержании гомеостаза, т.к. продукты сгорания табака

поглощают большой объем резервов организма. При продолжительном курении происходит снижение роли оксида азота в регуляции базального сосудистого тонуса, поскольку продукты перекисного окисления могут повредить эндотелий, об этом свидетельствует извращение реакции сосудов на ацетилхолин (вместо вазодилатации возникает вазоконстрикция).

У курящих мужчин устойчивость ЛПНП к окислению значительно ниже, чем у некурящих: курение сильно и положительно коррелирует с концентрацией липидных гидроперекисей, поскольку снижается концентрация эндогенных антиоксидантов, таких, как альфа- и гамма-токоферол, бета-каротин и др. Все это является результатом снижения уровня резервов для нейтрализации свободных радикалов, содержащихся в сигаретном дыме.

Значительные изменения отмечены у курильщиков и в ЦНС. Повреждаются центры мозга, чувствительные к никотину, в связи с чем в синапсах соответствующих нейронов не образуются медиаторы, нарушается иннервация многих тканей. В результате продолжительного курения в некоторых отделах мозга может возникать нервная дистрофия, на фоне которой складывается предрасположенность к различным заболеваниям. В ряде органов возникают воспалительные процессы. В первую очередь это касается дыхательного аппарата, где возникает хронический бронхит, который нередко переходит в злокачественные образования.

Хронические воспаления отмечаются во всех отделах желудочно-кишечного тракта. В последующем воспаление осложняется язвенными процессами либо злокачественными перерождениями.

Поражается и сердечно-сосудистая система: поскольку повреждается эндотелий, его дисфункция способствует синтезу и выделению вазоконстрикторов, в результате чего мелкие артерии становятся склонными к спазмам, что может приводить к тканевой гипоксии, к развитию артериальной гипертонии, повреждению сердечной мышцы. Особенно тяжелые последствия возникают у курящих женщин. Курящие женщины и дети страдают от курения в первую очередь: у детей резервы еще не сформированы в достаточной степени, а у женщин курение уменьшает способность рожать и сохранять здоровье и ребенка и свое. Литературы по этому поводу много.

Очень сильным фактором риска являются *наркотики*. Это повреждающий фактор огромной силы, требующий специального внимания.

4.5. Пожилой возраст как фактор риска

В пожилом возрасте количество факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний значительно возрастает прежде всего из-за ряда возрастных изменений, а

также патологических структурных и функциональных отклонений, накопившихся в течение жизни. Эти процессы не всегда удается дифференцировать.

Основными возрастными изменениями считаются:

- *уменьшение количества рецепторов на клеточных мембранах, в том числе на эндотелии;

- *необратимая ригидность кровеносных сосудов;

- * уменьшение числа клеток-пейсмекеров;

- *миокардиальный фиброз;

- *повышение постнагрузки на сердце;

- *гипертрофия желудочков сердца;

- *кальциноз клапанов.

К перечисленным структурным изменениям следует добавить и ряд функциональных:

- *наблюдается дисфункция эндотелия и в связи с этим уменьшается биодоступность оксида азота и эндотелийзависимое расслабление сосудов;

- *происходит нарушение проводимости в сердце, уменьшение числа клеток пейсмекера приводит к брадикардии или к блокаде как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке;

- *уменьшается сердечный выброс;

- *понижается возможность варибельности ритма сердца;

- *поскольку эластичность крупных артериальных сосудов снижается, возрастает скорость пульсовой волны;

- *в мелких артериях и в артериолах происходит разрастание гладкомышечной оболочки, что уменьшает их просвет и увеличивает сопротивление току крови;

- *повышение артериального давления приводит к увеличению постнагрузки, что в качестве приспособительной реакции вызывает развитие гипертрофии левого желудочка;

- *происходит понижение чувствительности сосудистых барорецепторов, что затрудняет возможность нормализации повышенного или пониженного артериального давления;

- *вероятность развития кальциноза и фиброза клапанов сердца.

Следует иметь в виду, что возрастные изменения структуры и функции сердечно-сосудистой системы сочетаются при старении с изменениями других органов и систем. В первую очередь это поражения центральных нейрогуморальных систем, оказывающих на гемодинамику и пусковое и адаптационно-трофическое влияние:

*снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем;

*нарушение функционирования почек (с которыми сердечно-сосудистая система связана общими механизмами регуляции), а также легких.

В результате у пожилых людей нарушается метаболизм фармакологических препаратов, особенно гипотензивных, увеличивается период их выведения из организма, удлиняется продолжительность их действия. Свои коррективы вносят и возрастные изменения желудочно-кишечного тракта: происходит уменьшение его секреторной и замедление двигательной функции, нарушается всасывание. Все это вместе приводит к уменьшению содержания воды в организме и, соответственно, нарушает характер и скорость распределения лекарств (М.В.Леонова, Ю.Б.Белоусов,1999).

Однако отличить возрастные биологические изменения от патологических процессов трудно. Отмечается огромное количество вариантов протекания сердечно-сосудистых заболеваний у людей пожилого возраста, когда многие поражения органов и систем наслаиваются, теряют свои классические особенности. Тем не менее, на основании многочисленных международных многоцентровых исследований, клиницисты приходят к выводу, что поражения сердечно-сосудистой системы в пожилом возрасте *поддаются лечению*. При правильно подобранном лечении уменьшаются тяжелые осложнения и угроза коронарной смерти. При лечении пожилых людей учитываются особенности их организма: их «норма» неминуемо отражается и на характере заболевания, и на особенностях воздействия лекарственных препаратов.

Артериальная гипертония у лиц пожилого возраста имеет ряд особенностей. Часто встречается изолированная систолическая гипертония. Многими исследователями обнаружена корреляция между утренним подъемом артериального давления и возрастом. Такие сдвиги артериального давления создают дополнительное напряжение на сосудистую стенку, вызывают увеличение и повреждение атеросклеротических бляшек, возможны спазмы, снижается эластичность сосуда, увеличивается толщина интимы, повреждается эндотелий, возрастает гиперкоагуляционная направленность крови (гиперреактивность тромбоцитов, повышение вязкости крови, понижение фибринолиза).

Синтез оксида азота уменьшается с увеличением возраста в связи с нарушением структуры эндотелия: вместо плотно усаженных эндотелиоцитов обнаруживаются разреженные, рыхлые ряды. Поэтому с возрастом усиливаются вазоконстрикторные реакции, даже ацетилхолин может вызвать сужение сосуда.

Доказано, что угнетение эндотелийзависимого расслабления характерно и для емкостных, и для резистивных сосудов (В.В.Яроцкий и соавт.,2003). Авторы сравнивали состояние электрических свойств эндотелия грудного отдела аорты крыс разного возраста: молодых (6 месяцев) и пожилых (24–26 месяцев). Оказалось, что у пожилых животных электрический потенциал был достоверно выше, что свидетельствует о пониженной концентрации внутриклеточного кальция. У животных пожилого возраста были также изменены и электрические реакции мембраны на действие вазодилататоров (АТФ и ацетилхолина). Вместо четкой двухфазной реакции, характерной для молодых (быстрая гиперполяризация и последующее плато гиперполяризации, что свидетельствует о торможении в мышце, ее достаточном расслаблении), у пожилых животных сохранялась только первая фаза, вторая фаза теряла свою однотипность, т.е. мышцы расслаблялись неполноценно. Причиной изменения потенциала мембраны у этих животных, как считают авторы, являются структурно-функциональные изменения эндотелиального слоя. В норме у интактного эндотелия имеет место пространственно-временная синхронизация кальциевой и электрической сигнализации. Это обусловлено наличием эндотелио-эндотелиальных контактов, благодаря которым эндотелий функционирует как *единый орган*. На основании полученных данных, В.В.Яроцкий и соавт.(2003) предполагают, что в процессе старения эндотелиальные связи нарушаются, образуются функциональные *кластеры*. Это является одной из причин депрессии эндотелийзависимого расслабления у пожилых в ответ на действие вазодилататоров (АТФ и ацетилхолина).

Как известно, в пожилом возрасте происходят значительные гормональные сдвиги. В частности, уменьшается синтез эстрогенов, происходит инволюция половых желез. Б.И.Гельцер и В.Н.Котельников (2003) обнаружили при артериальной гипертензии в климактерическом периоде снижение содержания NO. Авторы считают, что это обусловлено избыточным окислением оксида азота за счет уменьшения концентрации эстрогенов, обладающих антиоксидантными свойствами. Кроме того, нарушается и синтез оксида азота, так как дефицит эстрогенов формирует стойкую дисфункцию эндотелия.

Г.В.Погосова и соавт.(2004), исследуя влияние нифедипина ГИТС (антагонист кальция длительного действия) для лечения больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом, обнаружили, что лечение достоверно понижало артериальное давление (особенно по утрам), уменьшался риск сердечно-сосудистых осложнений, причем эффект значительно лучше был выражен у *пожилых больных*. Крупномасштабными исследованиями (*STONE, INSIGHT*) показано, что для

нифедипина ГИТС характерно медленное высвобождение, в результате чего обеспечивается равномерная концентрация препарата в плазме крови в течение 24 ч, стабильная биодоступность. Препарат не только блокирует кальциевые каналы, но и стимулирует образование и выделение *оксида азота*. Последнее, как теперь известно, является очень важным фактором, защищающим и восстанавливающим эндотелий. Нифедипин Гитс защищает также и оксид азота, высвобождая *брадикинин*. В итоге, по данным исследований *INSIGHT*, замедляется кальцификация коронарных артерий.

Физиологические сдвиги, происходящие в пожилом возрасте, как показали наши исследования (Т.Ц.Гурович и соавт., 1982, 2002), отражаются на системе гемостаза, который в физиологическом состоянии регулируется эндотелием. Обследовалось 183 здоровых жителя г. Бишкека (760 м над уровнем моря, Чуйская долина), проживающих в этой области не менее 5 лет.

Возраст обследованных – от 17 до 95 лет, группы делились соответственно возрасту. Обнаружено, что с увеличением возраста свертывающий потенциал крови повышается в фазе тромбопластинообразования и увеличения уровня фибриногена.

В возрасте от 40 до 60 лет одновременно отмечаются и компенсаторные реакции: увеличивается уровень свободного гепарина и повышается фибринолитическая активность. У пожилых лиц (60–95 лет) компенсация нарушений гемостаза менее совершенная: включается только антитромбиновая активность и существенно повышается фибринстабилизирующая активность крови, т.е. происходит уплотнение кровяного сгустка. Можно полагать, что в основе повышенного тромбообразования лежит не только повышение тромбопластической активности, но и стабилизация кровяного сгустка.

Поскольку г. Бишкек расположен в предгорье (760 м. над уровнем моря) в зоне континентального климата, мы сравнили результаты собственных исследований с данными, полученными в других климатических зонах. Тенденция к повышению тромбопластинообразования и увеличения концентрации фибриногена с возрастом отмечена и у жителей равнины России (А.А. Чакина и соавт., 1973). Но в этих случаях не наблюдается аналогичного снижения активности гепариновой системы. Результаты, близкие полученным нами, характерны и для жителей г. Алматы, климатические условия которого близки к условиям г. Бишкека (Н.С. Попелешко, 1972).

Дефицит NO имеет место при гиперхолестеринемии. Гиперхолестеринемия – основной фактор риска атеросклероза, повреждает систему синтаз оксида азота (особенно NOS-3), создает предпосылки для образования пероксинитрита. Уменьшено

также содержание оксида азота при артериальной гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваниях, циррозе печени, заболеваниях почек.

4.6. Нарушение биоритмов

Биоритмы – один из очень жестко сформированных механизмов регуляции у живых существ, в том числе и у человека, так как реакция на этот вид раздражителей сопутствовала зарождению жизни на Земле и, естественно, прочно закреплена. В последние годы, наряду с экспериментальными исследованиями этих процессов, в клинических наблюдениях обнаружена выраженная связь между характером нарушения суточного биоритма (циркадного или циркадианного) и многими сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальной гипертонией, инсультами, инфарктами, атеросклерозом). Формы нарушений суточного биоритма могут быть разные.

Издавна известно, что для живых существ большое значение имеет не только интенсивность воздействия, но и его соответствие биологическому ритму, что определяет адаптацию организма к окружающей среде. Биологические ритмы присущи как проявлениям физиологических функций, но и чувствительности организма к разным воздействиям (А.Д.Слоним и соавт.; 1980; и др.). Нарушение биоритмов вызывает миграцию и агрегацию тромбоцитов, способствует накоплению внутриклеточного кальция. В этих условиях стимулируются процессы миграции, гиперплазии и гипертрофии гладких мышц сосудов, повышается тонус последних, что лежит в основе артериальной гипертонии, атеросклеротического процесса. Реакция сосудов на вазодилататоры извращается.

Установлено, что состояние бодрствования в дневное время, сопровождающееся активной деятельностью человека, характеризуется повышенным тонусом симпатoadrenalовой системы, более высокими показателями почти всех вегетативных функций. И, наоборот, ночной сон – «царство блуждающего нерва» с соответствующим изменением всех вегетативных функций.

Однако при целом ряде заболеваний суточный ритм нарушается. Причем этот процесс тесно коррелирует с состоянием эндотелия: восстановление суточного ритма соответствует и восстановлению функции и структуры эндотелия, а также улучшению состояния больного. В этой ситуации неясно, что является причиной, а что – следствием. Но взаимосвязи очень прочны. Поэтому *нарушение биоритма следует считать фактором риска*. Это утверждение имеет многочисленные подтверждения.

Одной из форм нарушения циркадного биоритма является утренний подъем артериального давления у больных артериальной гипертонией (О.П.Шевченко и соавт., 2001; 2004). Согласно наблюдениям ряда исследователей (М.М.Карпан, 2003; и др.), утренний подъем артериального давления у больных артериальной гипертонией является предиктором инсульта. По-видимому, это отражение резкого сдвига гомеостаза в сторону преобладания факторов вазоконстрикции: в крови обнаруживается повышение уровня катехоламинов, что влечет за собой повышение тонуса и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, поскольку между обеими системами имеется тесное взаимодействие.

У больных с высоким утренним подъемом артериального давления также более выражена гипертрофия миокарда левого желудочка и в большей степени нарушено его наполнение. Авторы обнаружили, что величина утреннего подъема не зависела от тяжести артериальной гипертонии и ее продолжительности, но имела место умеренно выраженная корреляционная связь между величиной утреннего подъема артериального давления и возрастом больного. На основании этого авторы считают, что утренний подъем артериального давления зависит от структурных изменений, произошедших в связи с возрастом: снижения эластичности сосудов, увеличения толщины интимы, повышения скорости кровотока. Все эти изменения сопровождаются нарушениями соотношения БАВ в организме. Авторы преимущественное значение придают структурным изменениям в сердечно-сосудистой системе. По мнению авторов, утренний подъем артериального давления имеет большее прогностическое значение по сравнению со степенью снижения уровня артериального давления ночью, так как отмечено, что наибольшая частота ишемических и геморрагических инсультов наблюдается именно в утренние часы при пробуждении (О.П.Шевченко и соавт.,2001; N.M.Karpan,2003).

Описана и другая форма нарушения суточного ритма – его монотонность: уровень артериального давления почти одинаков и днем и ночью. Такое почти полное отсутствие колебания данного параметра клиницисты обнаружили у больных инфарктом миокарда даже при отсутствии артериальной гипертонии (Л.Г.Александрия и соавт.,2000).

Л.М.Макаров (1999) приводит многочисленные примеры, характеризующие значение биоритмов при сердечно-сосудистых заболеваниях. На основании суточного мониторирования у 285 больных рассчитывался циркадный индекс (ЦИ): отношение средней дневной ЧСС к ночной). Полученные результаты сравнивались в качестве контроля с соответствующими данными здоровых людей. Независимо от пола и

возраста ЦИ в норме находится в пределах 1,2–1,45. Исследования автора и данные литературы свидетельствовали, что нарушения ритма (уменьшение ЦИ) соответствовали прогрессированию заболеваний. Увеличение ЦИ выше 1,5 свидетельствует о повышении чувствительности ритма сердца к симпатическим влияниям. Л.М.Макаров обнаружил у этих людей нарушение вегетативной регуляции, что выражалось в следующем:

*блокаде афферентной импульсации, соответствующей ваготомии, производимой в экспериментах, и, соответственно, в стойком повышении симпатических влияний;

*грубом поражении симпатической активации (допамин-бета-гидроксильная недостаточность – нарушение синтеза адреналина и норадреналина, что клинически выражается асимпатикотонией);

*частых случаях полной вегетативной денервации (синдром Shy-Drager), что характерно для диабетической вегетопатии, трансплантированного сердца.

Развитие ригидности циркадианного ритма является следствием общей *вегетопатии с нарушением афферентного и эфферентного звеньев регуляции ритма*. Происходит истощение адаптивных резервов ритма сердца. В этих случаях резко ухудшается прогноз заболевания. Возникает *риск внезапной смерти*.

Основные положения хронобиологии характерны также для синтеза и эффективности оксида азота (G. Y. Nicolau, E. Haus, 1989; O. D. Laerum, R. Smaaland, 1989; S. Sensi et al., 1993; и др.). Так, при мониторинговании артериального давления в течение суток Т.М.Рипп и соавт. (2003) выявили следующую закономерность: нарушение соотношения уровней ночного и дневного артериального давления сопровождалось снижением эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у 98% пациентов в среднем в 2 раза, что является показателем уменьшения синтеза оксида азота. У этих же больных отмечалось нарушение структуры стенок артерий эластически-мышечного типа и левого желудочка.

У больных с сохраненным соотношением ночного и дневного уровней артериального давления эндотелийзависимая дилатация артерий была сохранена. После соответствующего лечения биоритм артериального давления восстанавливался и, соответственно, улучшались показатели эндотелийзависимой вазодилатации, состояние стенок артерий и левого желудочка. Следовательно, *наличие нормального суточного биоритма играет существенную роль в сохранении функционального состояния эндотелия сосудов*.

В последние годы опубликовано значительное количество работ, в которых освещаются связи между нарушением биоритма артериального давления и развитием

артериальной гипертензии. Л.И.Ольбинская и соавт. (2003) обнаружили такую зависимость уже у подростков. Для группы подростков с повышенным артериальным давлением характерна десинхронизация суточных ритмов артериального давления, причем ночью повышено преимущественно систолическое и пульсовое давление, отмечается тахикардия, т.е имеются признаки гиперсимпатикотонии.

Для подростков и в норме характерен несколько повышенный тонус симпато-адреналовой системы. Как указывают В.П.Медведев и А.М. Куликов (1993), поскольку в подростковом периоде организм растет бурно, обмен веществ резко повышается, то, соответственно, требуется гемодинамическое обеспечение, которое и создает гиперкинетический тип кровообращения. Артериальная гипертензия становится физиологически целесообразной. Для этого требуется повышение тонуса симпато-адреналовой системы и РААС. Однако такая мобилизация вазоконстрикторов может стать началом развития в последующем артериальной гипертензии.

Уменьшение синтеза оксида азота приводит к извращению действия вазоактивных веществ – начинают преобладать сосудосуживающие и коагуляционные реакции. Как было сказано выше, именно такая форма нарушения эффектов ацетилхолина стала главным мотивом поисков причины этого феномена, что и привело к открытию оксида азота.

В настоящее время не возникает сомнений, что уменьшение синтеза оксида азота вызывает миграцию, гиперплазию и гипертрофию гладких мышц сосудов – процессы, лежащие в основе артериальной гипертензии и атеросклеротического процесса. В обзоре И.В.Зотовой и соавт.(2002), работе И.А.Ковалева и соавт. (2004) подобраны клинические и экспериментальные исследования, доказывающие, что нарушение функции эндотелия, в первую очередь уменьшение синтеза оксида азота, *предшествует развитию атеросклеротических бляшек*. Дисфункция эндотелия, являясь причиной уменьшения синтеза оксида азота, обнаруживается задолго до клинических проявлений атеросклероза (Г.И.Марцинкевич и соавт., 1998). Авторы обосновывают это тем, что факторы риска и для дисфункции эндотелия, и для атеросклероза – одни и те же (возраст, липидемия, избыточная масса тела, курение, сахарный диабет, нарушение биоритма и др.). В области атеросклеротических бляшек уменьшено содержание синтаз оксида азота, снижен его уровень. Уменьшение содержания оксида азота способствует активации вазоконстрикторов, увеличению уровня активных форм кислорода.

Это же состояние является одной из причин стимуляции коагуляционных механизмов, поскольку NO ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов в организме,

восстанавливает нормальное состояние эндотелия, блокируя образование вазоконстрикторов и коагулянтов и уменьшает синтез последних (А. Nitenberg et al., 1993; Ю.А. Карпов, 2000; Н.А. Мазур, 2003; В.В.Яроцкий и соавт., 2003, и др.).

4.7. Депрессия как фактор риска

Исследованиями последних лет обнаружено, что депрессия является независимым фактором риска ИБС, фактором увеличивающим смертность при сердечно-сосудистых заболеваниях в 3–6 раз (Г.В.Погосова и соавт.,2003). Это обусловлено тем, что депрессия осложняет лечение больного: у них более низкое качество жизни, меньшая физическая работоспособность, понижен стимул к выздоровлению, как бы потеряна цель жизни. В этих условиях угнетаются приспособительные процессы, обмен веществ, могут произойти сдвиги гомостаза. Авторы считают, что в таком состоянии целесообразно применение антидепрессантов. Новое поколение антидепрессантов не оказывает отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему: это селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, которые лишены отрицательных побочных действий, свойственных антидепрессантам первого поколения (негативное влияние на сердечно-сосудистую систему). Г.В. Погосова и соавт. (2003) положительно оценили антидепрессивную эффективность *ципрамида* в качестве дополнения к базовой терапии после перенесенного инфаркта миокарда.

У психических больных при наличии тревожных расстройств отмечена повышенная летальность при ИБС. А.Д. Ибатов (2006), обследуя больных ИБС с повышенной тревожностью, обнаружил у них нарушение ритма сердечных сокращений, выраженные явления атеросклероза, наличие сопутствующей артериальной гипертензии, сахарного диабета, отягощенную по ИБС наследственность. Итоговый показатель жизни отрицательно коррелировал с уровнем тревоги, депрессии, вегетативными нарушениями. Для лечения тревожных состояний у больных применялся препарат *лоразепам* (высокопотенцированный анксиолитик бензодиазепинового ряда). Препарат возбуждает бензодиазепиновые рецепторы, активируя связанные с ними рецепторы ГАМК, что способствует раскрытию хлорных каналов мембран и торможению нейронов ЦНС (миндалевидного комплекса, ретикулярной формации, неспецифических ядер гипоталамуса), полисинаптических спинальных рефлексов (миорелаксантный эффект) и гиппокампа (противосудорожный). Применение лоразепама снижало уровень тревоги и улучшало качество жизни.

О положительном влиянии транквилизатора (феназепам) и антидепрессанта (амилтриптилина) на больных с ИБС сообщает В.Н.Федоров (2004). Обследование показало, что у данных больных произошла достоверная положительная динамика психологического профиля личности. После приема антидепрессантов все же сохранялись некоторые тревожно-мнительные признаки. Течение стенокардии у больных значительно улучшалось: нормализовался сердечный ритм, снизилось артериальное давление. Особенно благоприятное влияние оказывал феназепам: сократились энергетические траты сердечной мышцы, улучшилось коронарное кровообращение, повысилась толерантность к физической нагрузке.

4.8. Дислипотеинемии и их роль в патологии

Дислипотеинемией называют все виды изменения количества и соотношения липопротеинов. Дислипотеинемия продолжительное время может протекать незаметно, бессимптомно, но затем она становится одним из ведущих факторов риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии. Атеросклероз является причиной высокой смертности в результате макро- и микрососудистых осложнений (М.Н. Мамедов, 2006). Исследования последних лет показали, что при атеросклерозе имеются существенные изменения состава жирных кислот в крови.

Наличие тяжелых осложнений при нарушении состава и количества липопротеинов объясняется очень важной функцией липидов в организме, особенностями их воздействия на стенки сосудов и характером их усвоения клетками. Гипер- и дислипидемия влекут за собой внедрение макрофагов в эндотелий, что снижает устойчивость последнего, приводит к его повреждению и, соответственно, к нарушению функций. При дисфункции эндотелия, как известно, нарушается синтез оксида азота (блокада NOS-синтазы), что, по мнению Н.А. Грацианского (1998), Е.И. Чазова (2004) и др., способствует развитию атеросклероза, так как оксид азота располагает возможностями оказывать влияние на многие механизмы, нарушение которых обуславливает развитие этой патологии: через систему цитокинов оксид азота уменьшает адгезию тромбоцитов и лимфоцитов к стенке сосудов, тормозит синтез и действие факторов роста, из-за чего в мембранах гладких мышц сосудов образуется избыток белка *конексин-43*. Это приводит к замыканию межклеточных щелей (конексонов) и нарушению межклеточного общения между гладкими мышцами. Кроме того, оксид азота является антиоксидантом, уменьшая окисление ЛПНП.

Изменяется структура эндотелия и с возрастом, что также способствует развитию атеросклероза. У пожилых людей с увеличением возраста происходит увеличение между клетками эндотелия щелей, через которые моноциты проникают к гладким мышцам сосудов. Этот механизм доказан следующим образом: у лиц с извращенной реакцией сосудов на ацетилхолин (признак дисфункции эндотелия) резко уменьшается адгезия эндотелиально-лейкоцитарных молекул, укрепляющих межклеточные связи между клетками эндотелия.

Агентом, нарушающим липидный обмен, является оксидантный стресс, ведущим компонентом которого считается «респираторный взрыв» полиморфноядерных лейкоцитов и перекисное окисление липидов. Эти процессы повреждают эндотелий и способствуют формированию атеросклеротических бляшек (R.T.Lee, P.Libby, 1998; В.З.Ланкин и соавт., 2000; Л.А. Руткина и соавт., 2004).

Многочисленные эпидемиологические обследования больших групп людей показали, что дислипидемия в 2 или 4 раза увеличивает риск развития атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта, а также сахарного диабета 2-го типа. Нарушение обмена липидов коррелирует с выраженным церебральным атеросклерозом. Известно, что дисфункция эндотелия предшествует клиническим проявлениям атеросклероза (К.Н.Соложенин и соавт., 1992).

Имеется много доказательств роли рецепторов ЛПНП в нормализации уровня холестерина в организме. Так, недостаток этих рецепторов обнаружен при семейной гиперхолестеринемии. У специально выведенной линии кроликов, лишенных рецепторов к ЛПНП, уже в 5-месячном возрасте имели место 15-кратная гиперлипемия и ИБС.

Но путь регуляции уровня ЛПНП и холестерина при помощи ЛПНП-рецепторов нарушается при модифицировании ЛПНП в результате окисления. Альдегиды, генерируемые при распаде липогидропероксидов в окисленных ЛПНП, образуют комплексы с *E*-аминогруппами лизиновых остатков молекул основного апопротеина ЛПНП – апо-В. В результате меняется структура ЛПНП. При дефектной конформации частицы окисленных ЛПНП перестают «узнаваться» своими специфическими рецепторами моноцитов-макрофагов, которые переносят ЛПНП в стенки сосудов. В этих условиях срабатывают так называемые *скевенджер-рецепторы* (рецепторы-мусорщики), возникает *неспецифический эндоцитоз – скевенджер-захват липидов, обусловленный гиперхолестеринемией и окислением липопротеинов низкой плотности*. Скевенджер-захвату подлежат модифицированные ЛПНП в результате воздействия на них свободных радикалов и других метаболитов, по этому пути удаление ЛПНП

происходит быстрее, чем при рецептор-опосредованном. Но сквенджер-захват и последующий эндоцитоз ЛПНП – *нерегулируемый*, протекает бесконтрольно, что способствует попаданию в эндотелий и интиму артерий большого количества модифицированных ЛПНП. Эндотелий обладает нерегулируемой сквенджер-активностью, в 1,5–2 раза превосходящей регулирующую активность В-рецепторов. В фибробластах соотношения обратные.

Уже в начальной стадии гиперхолестеринемии (250–300 мг/дл) В.А. Нагорнев и О.А. Яковлева (2002) экспериментально обнаружили количественную и качественную перестройку транспорта липопротеидов эндотелием. Во-первых, на клеточной мембране происходит повреждение гликокалекса (он набухает, разрыхляется и может совсем исчезнуть), что уменьшает защиту эндотелия. Во-вторых, на мембране эндотелия в определенных местах, где концентрируются сквенджер-рецепторы, скапливается большое количество ЛПНП, которые захватываются клеткой и транспортируются по клетке в неокаймленных везикулах к базальной мембране, причем транспорт осуществляется непрерывно с одних и тех же мест, где расположены сквенджер-рецепторы. В клетке образуются гроздь пузырьков. Уже через 2 недели эксперимента эндотелиальная клетка превращается в пенистую, в ней скапливается много пузырьков (форма ромашки или непрерывной цепи, поскольку она не в состоянии осуществить дальнейший транспорт пузырьков, возникающих с такой большой скоростью. Для объяснения подобного механизма выдвигается несколько предположений. Но эффект сквенджер-транспорта – это поступление к интима артерий в 4–5 раз большего количества холестерина, чем в норме. При значительной гиперхолестеринемии пузырьки в клетке могут сливаться, образуя порой внутриклеточные каналы между ламинарной и базальной мембранами, т.е. происходит *прямой контакт между плазмой крови и субэндотелиальным слоем артерии*. В последующем раскрываются межэндотелиальные каналы. В норме эти каналы – узкие пространства, выполняющие многочисленные функции, но холестерин ЛПНП по ним не проходит. При гиперхолестеринемии неокаймленные везикулы передвигаются по обоим путям (сквенджер-обусловленными везикулами и частично по расширенным межклеточным каналам; причем оба пути могут объединяться). Неконтролируемый транспорт веществ из плазмы в клетки вызывает набухание интимы и включение эндотелия в реакции *иммунного воспаления*. Этому способствует и частичная модификация ЛПНП при их прохождении через эндотелий. Исследуя экспериментально механизмы транспорта ЛПНП через эндотелий, В.А.Нагорнев и О.А.Яковлева (2002) считают, что сквенджер-захват холестерина ЛПНП приводит

также и к нарушению взаимовлияний клеток эндотелия: прекращается «контактное торможение», являющееся одним из механизмов саморегуляции эндотелия.

При усиленном поглощении окисленных ЛПНП макрофаги и эндотелий преобразуются в богатые липидами пенистые клетки, начинают секретировать хемотаксический белок и фактор, стимулирующий колониобразование. Скевенджер-захват плохо регулируется обратной связью, не предохраняет клетку от избытка липидов. В результате на стенках сосудов формируются предатеросклеротические липоидозные повреждения, в которых выявлено повышенное содержание липопероксидов, вторичных продуктов свободнорадикального окисления, ненасыщенных эфиров холестерина, входящих в состав ЛПНП (В.З.Ланкин и соавт., 2004).

Модифицированные ЛПНП играют *ключевую роль* в атерогенезе: у них низкое сродство к апо-В/Е–рецепторам клеток, но они, как известно, активно захватываются скевенджер-рецепторами макрофагов (Ю.И.Рагино, соавт., 2005). Наиболее атерогенными из модифицированных ЛПНП являются окисленные ЛПНП, обогащенные продуктами перекисного окисления (В.З.Ланкин и соавт., 2000). Окисленные формы холестерина ЛПНП играют ключевую роль в инициации и развитии атеросклероза (Н. Esterbauer et al., 1993). Но наличие последнего отражается и на состоянии ЛПНП: у больных коронарным атеросклерозом ЛПНП более чувствительны к окислению, чем ЛПНП здоровых людей (А.Н. Климов, Н.Г.Никуличев, 1995). Исследования последних лет показали, что ЛПНП и ЛПОНП становятся более атерогенными, когда подвергаются *перекисному окислению*, в результате чего меняются и липидные, и белковые компоненты липопротеинов. Такие липопротеины называют *перекисно модифицированными*.

Постоянный скевенджер-захват модифицированных ЛПНП, богатых холестерином, макрофагами и другими клетками ретикулоэндотелиальной системы, приводит к накоплению в них большого количества холестерина. Но поскольку в макрофагах отсутствуют ферменты, расщепляющие холестерин, эти клетки преобразуются в *пенистые* (D. Steinberg, 2002; В. Osterud E., Bjorklid, 2003). Последние в результате цитотоксического действия высоких концентраций холестерина погибают, изливая во внутреннюю оболочку артерий большое количество холестерина. В ответ на этот процесс в артерии синтезируются коллаген и эластин, изолирующие холестериновые отложения фиброзной капсулой – происходит образование *фиброзной бляшки*. *Пенистые клетки рассматриваются поэтому как фактор риска*. Саморегуляция синтеза холестерина в этих условиях осуществляется очень слабо, не предохраняя клетку от перенасыщения липидами.

Макрофаги участвуют в патогенезе атеросклероза не только в качестве клеток, захватывающих уже окисленные ЛПНП, но эти клетки могут и сами окислять ЛПНП, подготавливая их к захвату. Имеется ряд факторов, стимулирующих этот процесс, в частности цитокины: ФНО-альфа, ТЛ-1, ИЛ-6, продукты ПОЛ и др. Эти вещества создают преактивирующий эффект: макрофаг начинает включаться в экспрессирование поверхностных рецепторов, стимулирует продукцию активных форм кислорода, БАВ и ионов кальция. Определены дозы и продолжительность воздействия ФНО-альфа на макрофаги – условия, при которых макрофаги приобретали способность модифицировать ЛПНП.

На основании собственных исследований и обобщении литературных данных В.А.Нагорнев и О.А.Яковлева (2002) приходят к выводу, что неспецифический эндцитоз ЛПНП создает стойкий очаг *иммунного воспаления*. Роль иммунного воспаления при атеросклеротромбозах подчеркивает ряд авторов (Е.Л.Насонов, 2002; М.И.Китаев и соавт., 2007; М.А.Khamsta, 2000; O.Vaarla, 2000). В механизмах тромбообразования и повреждения эндотелия сосудов имеют значение аутоиммунные реакции к фосфолипидам. Одним из показателей повреждения эндотелия, как мы предполагаем, могут являться антитела к кардиолипину, относящиеся к семейству антифосфолипидных антител. Антифосфолипидные антитела – это семейство антител, которые распознают антигенные детерминанты анионных и нейтральных фосфолипидов и комплексные эпитопы, образующиеся в процессе взаимодействия фосфолипидов и фосфолипид-связывающих белков. Антикардиолипиновые антитела взаимодействуют с фосфолипидами эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, что приводит к повреждению этих клеток и к развитию воспалительных реакций с образованием тромбов. Как отмечает Е.Л.Насонов (2002), антитела к фосфолипидам могут иметь патогенетическое значение в развитии атеротромбоза у больных без антифосфолипидного синдрома. Развитие аутоиммунной реакции к фосфолипидным детерминантам, расположенным на тромбоцитах и мембранах эндотелиальных клеток сосудов, имеет значение в патогенезе тромбозов и является фактором риска сосудистых поражений (Е.Л.Насонов, 2002; O.Vaarla, 2000). Описаны высокие показатели аутоиммунных реакций лимфоцитов с кардиолипином у больных с острым коронарным синдромом (М.И.Китаев и соавт., 2007). Изложенное выше явилось предпосылкой для исследования цитотоксического эффекта лимфоцитов к кардиолипину у больных с острой и хронической церебральной ишемией. Цитотоксическую активность лимфоцитов определяли по методу В.Л.Морозова и

соавт.(1980) в модификации М.И.Китаева. Использовался кардиолипидный антиген, состоящий из высокоочищенных липидов производства ЗАО «Биолек», Харьков.

С.Г.Шлейфер (2007) обследованы больные с острой и хронической сосудисто-мозговой недостаточностью: ишемическим инсультом (ИИ) и дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II и III стадии (рис.12). Исследование цитотоксической активности лимфоцитов (ЦТЭЛ) с кардиолипином в группе больных с ишемическим инсультом выявило его резкое повышение по сравнению с контролем ($p < 0,001$).

После лечения снижения показателя не происходило ($p < 0,001$). Превышение двух стандартных отклонений отмечено у 89% больных этой группы. Показатель ЦТЭЛ группы больных дисциркуляторной энцефалопатией (хронической недостаточностью мозгового кровообращения) в среднем также был выше контроля ($p < 0,001$), но ниже, чем у больных с ишемическим инсультом ($p < 0,001$). При этом выявлена разница показателей в зависимости от стадии дисциркуляторной энцефалопатии: в III стадии показатель ЦТЭЛ выше, чем во II ($p < 0,001$).

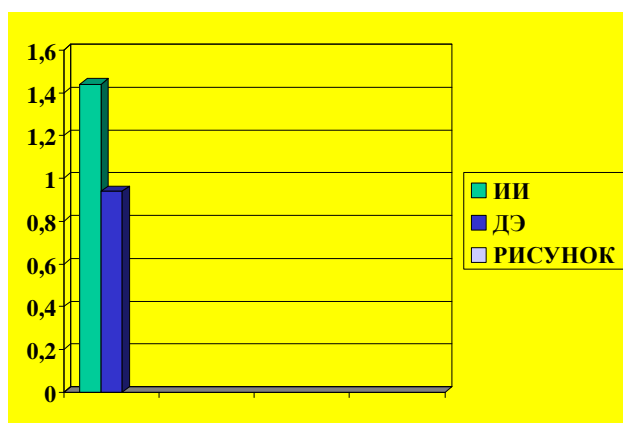


Рис.12

ПОКАЗАТЕЛИ ЦТЭЛ С КАРДИОЛИПИНОМ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

У больных ИИ и ДЭ старше 75 лет (старческий возраст) показатели превышают уровень больных пожилого возраста (до 75 лет) ($p < 0,001$). Следовательно, степень повышения ЦТЭЛ зависит как от остроты и тяжести заболевания, так и от возраста

больных. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что у больных с цереброваскулярными заболеваниями развиваются аутоиммунные реакции лимфоцитов к компоненту сосудистой стенки – кардиолипину. Таким образом, в клинических исследованиях подтверждается значение аутоиммунного процесса в патогенезе атеротромбозов и цереброваскулярной недостаточности. ЦТЭЛ с кардиолипином, возможно, следует расценивать как маркер повреждения эндотелия.

Вернемся к обсуждению проблемы патогенеза дислипидемий и их предупреждения. Антиоксиданты (калий фенозан, пробукол и десферал) более активно подавляют способность модифицировать ЛПНП преактивированных и активированных макрофагов, чем неактивированных.

Многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения доказывают, что *повышение уровня холестерина ЛПНП в крови является одним из факторов риска атеросклероза*. Причиной гиперлипотеинемии являются либо наследственные факторы (J.Davignon et al.,1988; М.Г.Творогова и соавт.,1998), либо такие заболевания, как сахарный диабет, заболевания печени, почек, гормональные нарушения. Нарушается катаболизм хиломикронов и других липопротеинов при гипоальбуминемии, имеющей место при голодании.

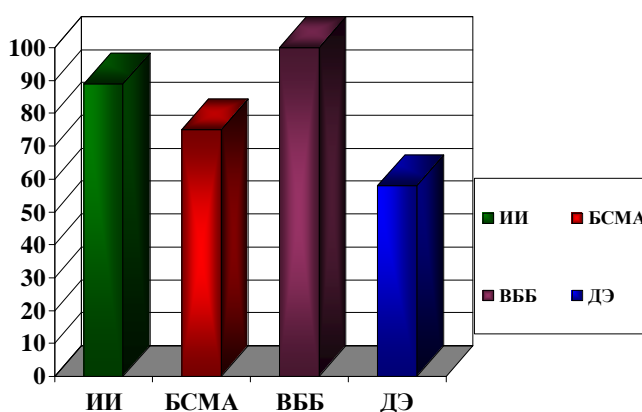


Рис.13 Число больных с ЦТЭ лимфоцитов выше нормы

Причиной семейной гиперхолестеринемии называют дефекты ЛПНП-рецепторов (Н. Hobbs et al.,1990), отсутствие их лиганда – апо-В-100, либо изменение структуры лиганда и нарушения связывания с ЛПНП-рецептором и холестерином

(P.Wenman et al.,1997). Однако описаны случаи, когда у пациентов был снижен уровень апо-*B*-рецептора при нормальном уровне холестерина. Поэтому предложен ряд критерий, ориентируясь на которые можно диагностировать наличие семейной гиперхолестеринемии. Описана также «семейная комбинированная гиперлипидемия», для которой характерны: увеличение концентрации апо-*B* в сыворотке крови, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, иногда при нормальном уровне холестерина ЛПНП. Увеличение содержания апо-*B* объясняют увеличением синтеза этого белка в печени (J.Cortner et al.,1991). При этой форме гиперлипопротеинемии увеличено количество ЛПНП и ЛПОНП, причем они меньше по диаметру и тяжелее, т.е. более атерогенные. Эта форма заболевания является наследственной в связи с наличием генетических дефектов. Наследственной формой может быть и гиперхолестеринемия, причем обусловлено это заболевание суммарным влиянием нескольких генов. Факторы среды, особенно характер питания, играют значительную роль в проявлении этого заболевания. Еще одна форма, описываемая в обзоре М.Г.Твороговой и соавт. (1998) – это гипертриглицеринемия при нормальном содержании холестерина ЛПНП.

Экспериментальные данные свидетельствуют об активации синтеза триглицеридов при нормальном или слабо увеличенном синтезе апо-*B* (J.Brunzell et al.,1983). Все наследственные формы гиперлипидемий являются факторами риска, требующими специфических подходов в выборе лечебных мероприятий.

У людей с избыточным весом (ожирение по абдоминальному типу) обнаружена дислипидемия следующего характера: повышенный уровень общего холестерина, снижение уровня холестерина ЛПВП и повышенный – холестерина ЛПНП; уровень же триглицеридов нормальный. При этом систолическое артериальное давление составляло днем 146,0±2,8 мм рт.ст., ночью – 130,0±3,6 мм рт.ст., т.е. биоритм артериального давления был сохранен. Применением *аноректик орлистата*, ингибирующего 30% панкреатических липаз, создавался дефицит калорий. Через 12 недель приема орлистата у больных снизился вес, улучшились показатели липидного обмена: уменьшился уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП, увеличился холестерин ЛПВП. Эти изменения сопровождалось улучшением общего самочувствия. Следовательно, *избыточный вес является сильным фактором риска*, степень угрозы которого можно предотвратить, уменьшив калорийность диеты.

В настоящее время уже не возникает сомнений, что *холестерин ЛПНП* в определенных условиях является *сильным фактором риска* (Ю.И.Рагино и соавт., 2005). Особенно важную роль в атерогенезе играют модифицированные ЛПНП,

имеющие низкое сродство к апо-*B/E*-рецепторам клеток. Поэтому они активно захватываются скавенджер-рецепторами макрофагов, последние при этом постепенно превращаются в пенистые клетки (D. Steiberg, 2002; В. Osterud, E. Byorklid, 2003). Наиболее атерогенными ЛПНП становятся при окислении либо при обогащении продуктами перекисного окисления липидов (В.З.Ланкин и соавт., 2000). Состояние ЛПНП авторы оценивали по их «предрасположенности» к окислению: этот показатель интегративно отражает как прооксидантную способность (содержание полиненасыщенных жирных кислот, а также гидроперекисей липидов и др.), так и их антиоксидантный потенциал (содержание альфа-токоферола и других антиоксидантов) (Н. Esterbauer, 1993).

Неоднократно в экспериментах показана роль гиперхолестеринемии в характере реакции сосудистой стенки на действие липопротеинов. Изолированный сегмент грудной аорты крыс реагировал на действие липопротеидов (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП) расслаблением, т.е. *видоспецифического действия* у липопротеинов нет. Но аорта крыс после однократной нагрузки холестерином реагировала на липопротеины уже по-разному: ЛПВП, как и раньше, вызывали вазодилатацию, реакция же сосудов крыс на ЛПНП, ЛПОНП была выражена намного слабее. Значительно выраженной менялась реакция сосуда на действие крови человека, страдающего атеросклерозом, по сравнению с эффектами, вызываемыми кровью здорового человека. Присоединение холестерина к липопротеинам меняет и состав белков в данном липопротеине. В ЛПНП уменьшается относительное содержание апо-*B* и возрастает уровень апо-*E*. В ЛПОНП при снижении содержания апо-*B* увеличивается количество апо-*C*.

Таким образом, при экспериментальной гиперхолестеринемии развивается дислипо- и дисапопротеинемия, что приводит к снижению вазодилаторных эффектов атерогенных липопротеинов. Авторы подчеркивают, что *ослабление вазодилаторных свойств разных классов липопротеинов при гиперхолестеринемии и атеросклерозе может быть одним из звеньев патогенетической связи артериальной гипертензии и атеросклероза.*

Нарушения липидного обмена происходят и при продолжительном напряжении нервной системы, так называемом *психогенном стрессе*. Воздействие на организм экстремальных факторов, психогенных стрессов, посттравматических расстройств вызывает возбуждение симпато-адреналовой, гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой систем. Это приводит к мобилизации липидов из жировых депо, в том числе из печени и почек, вызывая нарушения обмена липидов. В ряде случаев психогенные расстройства являются факторами риска и для атеросклероза.

Роль психоэмоционального стресса в нарушении липидного статуса отчетливо проявлялась в следующей ситуации. Крыс после предварительного голодания (18 часов) сажали в террариум к тигровому питону, одно из животных погибало на глазах остальных. Опыт повторяли трижды через 2 и 6 недель. Авторы, изучая поведение животных (плавание), пришли к выводу о депрессивном состоянии крыс. В крови были обнаружены значительные отклонения состава липидов: сразу же после психической травмы снижался уровень триглицеридов ЛПВП. Содержание холестерина в сыворотке крови и печени не менялось. После последующих стрессов эффекты были слабее выражены, но даже через месяц после последнего опыта изменения в составе липидов крови и печени сохранялись.

С увеличением возраста в крови и в ЛПНП увеличивается концентрация липидных гидроперекисей и чувствительность липидов к окислению. Это соответствует имеющимся сведениям, согласно которым с возрастом происходит постепенное накапливание в организме продуктов ПОЛ, играющих значительную роль в процессе старения. Курение, алкоголь понижают устойчивость липидов к окислению, поскольку снижают концентрацию эндогенных антиоксидантов.

ЛПНП крови больных коронарным атеросклерозом характеризуются перекисной модификацией и обладают повышенной цитотоксичностью (H.Esterbauer et al.,1993). У больных ИБС во всех пяти субфракциях был значительно повышен уровень малонового альдегида, что свидетельствует о перекисной модификации плотных субфракций ЛПНП.

Итак, отдельные классы липопротеинов могут служить предиктором увеличенного риска сердечно-сосудистых заболеваний. Свойства ЛПНП обуславливают их участие в атерогенезе: модифицированные ЛПНП имеют низкое сродство к апо-В/Е-рецепторам клеток, но могут активно захватываться скавенджер-рецепторами макрофагов и продолжительное время циркулировать в крови. Макрофаги, насыщенные богатым холестерином ЛПНП, превращаются в пенистые клетки, которые обладают *высокой способностью проникать через эндотелиальный барьер*, где, накапливаясь, взаимодействуют с протеогликанами матрикса артериальной стенки. ЛПНП положительно коррелируют с ЛПОНП и с триглицеридами. Как уже указывалось, особенно атерогенными являются окисленные ЛПНП, обогащенные продуктами перекисного окисления (В.З.Ланкин и соавт.,2000). При увеличении модифицированных ЛПНП страдают в первую очередь клетки, отличающиеся повышенным потреблением кислорода, в частности сердечная мышца. В норме естественной защитой кардиомиоцитов служат антиоксиданты: гидрофильные (аскорбат и глутатион) и липофильные (убихинон и альфа-токоферол). В сердечной

мышце убихинона больше, чем во всех остальных органах. Убихинон тормозит перекисное окисление в мембранах, защищает белки, ДНК и другие крупные молекулы от повреждения активными гидроксильными радикалами, особенно этот защитный механизм важен у пожилых людей.

Нарушение липидного обмена считается наиболее существенным фактором риска атеросклероза. Согласно определению группы ВОЗ (1958), атеросклероз является результатом изменением интимы и внутренней части меди (бессосудистых слоев артериальной стенки), включающих очаговую инфильтрацию сосудистой стенки липидами, сложными углеводами, компонентами крови, фиброзной тканью и отложениями кальция.

Дисфункция эндотелия рассматривается в настоящее время как начальный этап атерогенеза (V. Dzau et al., 2001; Ю.А.Карпов, 2003; и др.). При повреждении эндотелия или нарушении его функции «возникает каскад» изменений жирового обмена, приводящий к развитию многих патологических процессов, в том числе и нарушению обмена липопротеинов. Но развитие дисфункции эндотелия, в свою очередь, может быть результатом перечисленных нарушений липидного обмена. Создается своеобразная положительная обратная связь между состояниями липидного обмена и эндотелия: нарушения в одной стороне усиливают нарушения в другой.

Развитие атеросклероза начинается с изменения надэндотелиального слоя – гликокаликса, который в норме предохраняет эндотелий (защитная функция). Гликакаликс также обладает антитромбообразующими и рецептивными свойствами, участвует в транспорте липопротеинов. В экспериментальных исследованиях с применением *атерогенной* диеты первоначально обнаруживается повреждение гликокаликса, а затем и его полное исчезновение. В местах, оголенных от гликокаликса, в последующем происходит инфильтрация эндотелия липидами, нарушается проницаемость клеточных мембран и происходит пропитывание интимы белками (В.А. Нагорнев, О.А.Яковлева, 2002). Гиперхолестеринемия – один из основных факторов риска атеросклероза (И.В.Зотова и соавт., 2002).

Степень устойчивости ЛПНП к окислению характеризуется как уровень факторов риска. Так, у лиц с гиперхолестеринемией или дислипидемией устойчивость ЛПНП к Cu^{2+} -зависимому окислению значительно ниже нормы (W.D.Kannell et al., 1987). Этот показатель отражает как прооксидантную способность (содержание в ЛПНП полиненасыщенных жирных кислот, гидроперекисей липидов и т.п.), так и антиоксидантный потенциал (содержание альфа-токоферола, гидроперекисей липидов и других антиоксидантов) (H. Esterbauer, G.Jurgens, 1993). В совокупности с

нарушением липидного обмена в развитии атеросклероза участвует и оксид азота (О.А.Беркович и соавт., 2002).

Ю.И.Рагино и соавт.(2005) на основании массового обследования мужчин Новосибирска пришли к выводу, что с увеличением возраста в крови и в ЛПНП повышаются концентрации гидроперекисей и чувствительность ЛПНП к окислению по сравнению с подростками (14–17), но в диапазоне от 30 до 60 лет достоверных различий не обнаружено.

Связь между уровнем систолического давления и величиной окисления ЛПНП объясняется тем, что при гипертонии повышена секреция ангиотензина-II, который усиливает окисление ЛПНП (Ю.И.Рагино и соавт., 2005).

Повышенной продукции мелких плотных частиц ЛПНП способствует сниженный липопротеинлиполиз обогащенных триглицеридами ЛПОНП, что происходит при участии периферической липопротеинлипазы; уменьшается отщепление от ЛПОНП следующих фрагментов:

*ЛПВП (состоящих из фосфолипидов, неэстерифицированного, свободного холестерина, апо-белков);

*ЛППП (липопротеинов промежуточной плотности, содержащих повышенное количество триглицеридов); под влиянием печеночной липазы катализируются триглицериды, оставшиеся в ядре ЛППП и ЛПВП.

В результате частицы ЛПНП становятся меньше и плотнее. Е.И.Соколов и соавт.(2003) обращают внимание еще на один метаболический процесс, увеличивающий образование плотных частиц ЛПНП – это обмен эфиров холестерина (ЭХС) на триглицериды при помощи специфического переносчика (БПЭХС): триглицериды из ЛПОНП переносятся к частицам ЛПВП, а в обратном направлении переносятся эфиры холестерина.

Этот процесс облегчает функционирование печеночной липазы и увеличивает, соответственно, образование ЛПНП. Поскольку частицы ЛПНП окисленные, они захватываются макрофагами. В итоге образуются пенистые клетки, нагруженные холестерином. Эти клетки и макрофаги, обогащенные липидами, находятся в атеросклеротических бляшках и способствуют их изъязвлению, в результате чего выделяется большое количество БАВ, обладающих атерогенным действием.

Субфракционный спектр ЛПНП у разных людей различен, нормолипидемия характеризуется одним основным симметричным пиком. При гиперлипидемии основной пик спектра сопровождается более мелкими зубцами.

В обзоре И.В.Зотовой и соавт. (2002), работе И.А.Ковалева и соавт. (2004) проведены клинические и экспериментальные исследования, дающие основание считать, что *нарушение функции эндотелия, в первую очередь – уменьшение синтеза оксида азота*, предшествует развитию атеросклеротических бляшек. Дисфункция эндотелия, являясь причиной уменьшения синтеза оксида азота, обнаруживается задолго до клинических проявлений атеросклероза (Г.И. Марцинкевич и соавт.,2000). Авторы обосновывают это тем, что *факторы риска и для дисфункции эндотелия и для атеросклероза одни и те же*: возраст, липидемия, избыточная масса тела, курение, сахарный диабет и т.п.

На основании многочисленных данных у исследователей не вызывает сомнений, что повреждение или дисфункция эндотелия – один из ранних этапов формирования атеросклероза (D. S. Celermayer et al., 1994). Близкая точка зрения на развитие атеросклероза и у Е.И.Чазова (2004): в области атеросклеротических бляшек уменьшено содержание синтаз оксида азота, снижен уровень его активаторов. Уменьшению содержания оксида азота способствует активация вазоконстрикторов, увеличение уровня активных форм кислорода. В механизме эндогенной интоксикации перекисным окислением липидов низкой плотности важным фактором также является недостаток оксида азота (П.П.Голиков и соавт.,2000).

Мелкие плотные частицы ЛПНП обладают повышенной атерогенностью. Поэтому наличие этих плотных частиц рассматривается исследователями как показатель повышенной атерогенности. Е.И.Соколов (1996; 2002), Е.И.Соколов,Н.В.Перова (2003), обобщая обширные эпидемиологические исследования, посвященные роли мелких и крупных частиц ЛПНП, считают, что атерогенная роль мелких плотных частиц тесно взаимосвязана со всей совокупностью различных липидных компонентов.

4.8.1. Мелкие плотные частицы ЛПНП после приема пищи (постпрандиальная липемия)

После еды в плазме крови увеличивается количество хиломикронов, которые постепенно расходуют содержащиеся в ядре триглицериды. В кровотоке в это время сильно нарастает уровень липопротеинов, обогащенных триглицеридами (С.Couillard et al.,1998). Оболочка хиломикрона сморщивается, от нее отрываются мелкие частицы, которые могут наполниться и превратиться в ЛПВП. Чаще происходит следующее: под влиянием фермента капиллярной стенки *липопротеиновой липазы*, которая освобождается в ответ на жировую нагрузку, уже через 15 минут начинается

разрушение жировых частиц. Через 12–14 часов плазма крови полностью очищается от липидов («просветление плазмы»).

У людей с мелкими плотными ЛПНП в крови после еды в большей степени повышается уровень триглицеридов и снижается концентрация холестерина ЛПНП, чем у людей, имеющих менее плотные частицы. Причиной продолжительной триглицеринемии после приема пищи может быть сниженная активность периферической *липопротеинлипазы* (ЛПЛ) (Е.И.Соколов и соавт., 2003). При нормальной активности ЛПЛ из ЛПОНП образуется нормальное количество ЛПНП, откуда триглицериды переносятся в ЛНПН в обмен на холестерин. ЛПНП, обедненные холестерином и обогащенные триглицеридами, в результате действия печеночной липазы превращаются в мелкие плотные частицы ЛПНП.

Таким образом, *липопротеинлипаза крови и печени ремодулирует* липопротеины плазмы крови, в том числе и после еды. Наличие повышенного количества мелких плотных частиц ЛПНП натошак – свидетельство нарушенного обмена холестерином и триглицеридами между ЛПНП и ЛНВП, что определяет степень атерогенности мелких плотных частиц ЛПНП. После проведенной пробы (одноразовой пищевой нагрузки жиром в виде эмульгированных сливок из расчета 65г на 1м² поверхности тела) обнаружилось, что у людей с нормальной массой тела через 3 часа наблюдается небольшой сдвиг основного пика спектра ЛПНП в сторону мелких частиц, а через 6 часов после еды спектр ЛПНП возвращается к исходному уровню. При избыточной массе тела (абдоминальное или глутеофemorальное ожирение) наблюдалось достоверное смещение основного пика в сторону мелких частиц. Такие изменения спектра ЛПНП сохранялись более продолжительное время (Е.И.Соколов и соавт.,2004). Судя по многочисленным исследованиям, доказано, что атерогенность ЛПНП значительно повышается по мере сдвига основного пика спектра в сторону мелких плотных частиц. Это доказано и в экспериментальных и клинических условиях и не оставляет сомнения факт их связи с атеросклерозом (А. Nordoy et al. ,2001; J. P. Despress et al.,2004). Микропротеинурия является проявлением начинающегося патологического процесса и до определенного уровня (от 20 до 300мг/с) характеризует обратимые поражения почек. Более высокие цифры означают наличие необратимых структурных изменений.

Патогенетической основой наследственной семейной гиперхолестеринемии ПА типа является дисфункция рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), что приводит к 2–3 кратному повышению уровня холестерина и липопротеинов низкой

плотности в плазме крови и развитию атеросклероза. Главным лечебным воздействием предлагается снижение уровня ЛПНП при помощи статинов.

Дислипидемия является важной составной частью диабета типа 2 или так называемого *метаболического синдрома*.

На протяжении последних 20–30 лет, благодаря проведению многочисленных эпидемиологических обследований, утвердилось убеждение, что дислипидемия, а именно, гиперхолестеринемия, диабет, ожирение, особенно в сочетании с артериальной гипертонией, наличием ИБС у близких родственников, курение – все это создает ситуацию *повышенного фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний* (Н.В.Перова, 2000; 2004). Поэтому, как утверждают авторы, сдвиги в обмене липидов уже в молодом возрасте зависят у каждого человека от дополнительных, чисто индивидуальных факторов риска: создается своеобразный порочный круг, когда один фактор риска усиливает эффективность другого.

ГЛАВА V. НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА БАВ ЭНДОТЕЛИЕМ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ЕГО ДИСФУНКЦИИ

5.1. Нарушение гомеостатических констант оксида азота

Как уже было сказано выше, по мнению ученых, изучавших функции оксида азота, NO является универсальным регулятором функций сердечно-сосудистой системы. Однако такое положение имеет место только при *нормальном уровне NO*.

Важной особенностью оксида азота является его *неустойчивость*, он разрушается через несколько секунд. NO выполняет сигнальную функцию только в физиологических концентрациях (в пикограммах), являясь передатчиком влияния БАВ на эффекторы (в первую очередь на гладкие мышцы сосудов и на гемостатические факторы), может играть роль внутриклеточного мессенджера и медиатора. Оксид азота принимает участие в различных формах метаболизма, в иммунных процессах, он сохраняет нормальную структуру и функцию самого эндотелия, предохраняя его от повреждения (D.M.Gilligen et al., 1994; I.T. Demchenko et al., 2000; O.A.Гомазков, 2001; 2003; O.H.Якименко и соавт., 2004; и др.).

Дисфункция эндотелия проявляется нарушением синтеза оксида азота как в сторону недостаточности его образования, так и его гиперсекреции (O.B.Иванова и соавт., 1997, M.M.Абакумов и соавт., 2002). Изменение констант оксида азота приводит к ослаблению или извращению эффектов других биологически активных веществ,

нарушение синтеза оксида азота сопровождается расстройством многих регуляторных процессов, что проявляется при атеросклерозе, гипертонии, стрессе, болезнях Альцгеймера, Паркинсона и др. (А. А.Хадарцев, 1999). Дефицит оксида азота вызывает нарушение ионного состава клеток (увеличивается внутриклеточная концентрация ионов кальция, не происходит гиперполяризации клеточной мембраны из-за недостаточности энергии выхода и т.п.), ускоряются адгезия и агрегация тромбоцитов, повышается тонус гладких мышц сосудов, усиливается их сокращение. Все эти изменения приводят к сосудистым спазмам, вызывая повышение артериального давления, образование тромбов, развитию атеросклероза, ускорению апоптоза и т.п.

Подтверждением роли оксида азота в поддержании нормального кровотока в сосудах являются опыты Л.И. Розановой и Э.А. Бардахчяна (1985): блокада образования оксида азота нитроаргинином в дозе 10 мг/кг способствует увеличению проницаемости сосудов, отеку, тромбогенности и снижению тромборезистентности сосудов. Нарушение синтеза оксида азота проявляется и при других патологических состояниях.

Сверхсинтез NO происходит при экстремальных состояниях за счет индуцибельной синтазы оксида азота, которую в этих условиях индуцируют цитокины. Синтез оксида азота повышается при обострении хронических заболеваний (И.А.Юлдашева, М.И. Архипова, 2003). Образуясь в избытке бронхиальным деревом у астматиков, оксид азота усугубляет воспаление. В.Г.Башкатова и соавт. (2003) обнаружили увеличение содержания оксида азота в мозгу крыс при разных видах шока, эпилепсии, аудиогенных судорогах. При гиперпродукции оксид азота становится токсичным, может стимулировать апоптоз (О.М.Драпкина и соавт., 2003; и др.). О.М.Драпкина и соавт. (2005) установили прямые корреляции между уровнем конечных метаболитов оксида азота в моче и плазме и признаками острой левожелудочковой недостаточности. Чаще всего его уровень возрастает за счет индуцибельной NO-синтазы при угрозе повышения в организме концентрации микробных токсинов или микробов, при воспалительных, иммунных реакциях (Y.Kageyama et al., 2001), при стрессе, а также при гипергликемии (H.Noh et al., 2002). Одновременно происходит увеличение содержания следующих цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО-альфа), интерлейкина-1, гамма-интерферона, а также аскорбиновой кислоты и др. Много оксида азота и токсических продуктов его превращения образуется не только в эндотелии, но и в макрофагах, гепатоцитах и др. Последнее можно рассматривать как защитную реакцию – макрофаги становятся хорошо «вооруженными». Увеличение содержания оксида азота возможно и за счет

нейрональной NO-синтазы при избыточной глутаматной стимуляции. Однако моноциты в этих условиях могут продуцировать IL-1β фактор, который подавляет активность конститутивной NO-синтазы, но при этом стимулируя индуцибельную NO-синтазу и синтез эндотелинов.

Токсическое действие больших доз оксида азота многогранно.

1. Поскольку оксид азота активно связывается с железо- и серосодержащими веществами, он активно реагирует с гемами многих белков: гемоглобина, цитохромов, ингибирует один из ферментов цикла Кребса – аконитазу, а также ферментный рибонуклеотидредуктазный комплекс, участвующий в образовании нуклеотидов – предшественников ДНК. В результате блокируется образование энергии в цикле Кребса, нарушается синтез ДНК.

2. В больших дозах оксид азота легче реагирует с активными формами кислорода (фосфорилирование и метаболизм рибонуклеотидредуктазы), блокирует нейрональные рецепторы, а также инактивирует супероксиддисмутазу и вызывает углубление свободнорадикального окисления, обуславливая тем самым избыточное поступление кальция в клетки (в том числе и в нейроны), что может привести клетку к гибели. В результате перегруженные кальцием митохондрии снижают энергообразование в клетках, из-за чего последние и погибают. Пероксинитрит повреждает РНК и ДНК (M. Jaiswal et al., 2001), а также некоторые клеточные белки, запуская программу гибели клетки (апоптоз) (А.Ш.Зайчик, Л.П.Чурилов, 1999)

3. Образующиеся в обычных условиях продукты окисления оксида азота нитриты и нитраты (NO_2^- и NO_3^-) при больших концентрациях начинают проявлять токсическое действие: участвуют в образовании нитросоединений, которые могут повреждать ДНК.

4. Оксид азота может, реагируя с активными формами кислорода, особенно при участии РААС, сам становится сильным окислителем. Если такая реакция происходит в макрофагах, они «вооружаются» токсическими соединениями оксида азота. Оксид азота может превращаться и в активные радикалы кислорода (гидроксильный радикал – OH^\cdot , диоксид азота – NO_2 , пероксинитрит, нитрозосоединения и др.), что убивает клетки. Считают, что избыточная активность синтазы-2 оксида азота (индуцибельная) определяет глутаматную нейротоксичность, нейродегенеративные заболевания (в том числе болезнь Паркинсона).

При повреждении эндотелия или его дисфункции в результате действия факторов риска направленность секреторной активности эндотелия меняется в сторону синтеза БАВ, уменьшающих кровоснабжение органа, синтез оксида азота понижен. В этих условиях сосуды могут суживаться до спазма, одновременно в них усиливаются

процессы агрегации и адгезии тромбоцитов, происходит образование тромбов в коронарных артериях, стимулируется рост гладких мышц, в связи с чем стенки сосудов начинают утолщаться, что грозит сужением диаметра сосуда. Все эти реакции в патологических ситуациях направлены на прекращение или уменьшение кровоснабжения органа, что может стать началом патологических процессов в организме или поддерживать уже развивающуюся патологию.

Возникновение таких сильных окислителей возможно во многих тканях, в том числе и в эндотелии.

Оксид азота находится в антагонистических отношениях с ангиотензином, симпато-адреналовой системой и другими вазоконстрикторами: они угнетают синтез оксида азота, ускоряют его разрушение и блокируют его эффекты. Тормозящее действие оказывают также глюкокортикоиды, ВИП, вазопрессин и др. В физиологических условиях *эндотелий уравнивает* влияние синтезируемых им антагонистических БАВ.

Действие гипоксии на синтез оксида азота зависит от состояния организма, тканей: эффект может быть и стимулирующий и тормозной. Повышенный синтез оксида азота может наблюдаться при инфекционных и аллергических заболеваниях, при травмах и других патологических состояниях, играя роль адаптивного фактора.

Гипербарическая оксигенация (избыток кислорода) приводит к уменьшению содержания оксида азота (ткани не испытывают потребности в избытке крови).

Недостаток синтеза оксида азота ухудшает состояние больных бронхиальной астмой (И. А. Юлдашева, М. И. Архипова, 2003), при подавлении активности NO-синтаз -1 и -3 происходило снижение кровотока в зоне ишемического очага мозга в результате спазма мозговых сосудов (Н.Камii et al.,1996).

При оксидантном стрессе свободные кислородные радикалы становятся «ловушкой» для оксида азота: он окисляется с образованием пероксинитрита, который способствует окислению липидов и возникновению воспалительных реакций, что в значительной степени определяет эндотоксикоз при окислительном стрессе. Эндотоксикоз приводит к повреждению многих органов, в том числе клеток печени, сопровождается нарушением кровотока в почках, вызывает легочную гипертензию и т.п.(М.М.Абакумов и соавт.,2002). Повышенное или продолжительное образование NO может провоцировать развитие апоптоза, нейродегенеративных процессов: разрушение бета-клеток поджелудочной железы, повреждение печени, почек и т.п. Последнее особенно четко проявляется, как показано многочисленными экспериментальными и клиническими наблюдениями, при оксидантном стрессе: между синтезом NO и наличием «агрессивного» кислорода (O^{\cdot}) существует обратная отрицательная связь:

дефицит синтеза оксида азота в нейрональной сети зависит от интенсивности образования молекул активного кислорода, запускающих каскад апоптических реакций (L.W. Dobrucki, et al., 2000).

Аналогичный эндотелий-протекторный эффект ишемической адаптации имеет место и в миокарде (L.D. Rubino, 2000).

Наиболее известные стимуляторы синтеза оксида азота это: интерлейкин-1(ИЛ-1), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), гамма-интерферон. Механизмов токсического действия оксида азота несколько. Токсичным может стать сам оксид азота, а также продукты его превращений.

1. Оксид азота активно связывается с гемами, гем содержится и в соответствующих синтазах:

*оксид азота обладает высоким сродством к железу и серосодержащим веществам, он активно связывается с гемами гемоглобина, цитохромов;

*имеет высокое сродство к белкам с железосероцентрами, к которым относится *аконитаза* (фермент из цикла Кребса, конечного пути распада большинства метаболитов), поэтому в большой дозе оксид азота может блокировать цикл Кребса;

*в аналогичном состоянии находится и рибонуклеотидредуктазный ферментный комплекс, необходимый для образования нуклеотидов, предшественников ДНК.

Обладая такими свойствами, оксид азота при повышенной концентрации становится токсичным: *нарушает образование энергии в цикле Кребса и синтез ДНК (т.е. клеточное деление).*

2. Токсичными могут быть и *продукты превращения оксида азота:*

*в обычных условиях оксид азота разрушается очень быстро, окисляясь до нитритов (NO_2^-) и нитратов (NO_3^-), которые выделяются почками и в физиологических концентрациях нетоксичны; но в повышенных концентрациях они способны образовывать *нитрозосоединения, повреждающие ДНК* (выщепляют аминокислоты и образуют сшивки между цепями);

*очень опасна реакция оксида азота с *супероксидным радикалом* O_2^- , который является сильным окислителем с высокой реакционной способностью; супероксид кислорода может одновременно с синтезом оксида азота оказывать токсическое действие на клеточную мембрану; при больших концентрациях оксида азота супероксид быстро реагирует с оксидом азота, превращая его в очень сильный окислитель – пероксинитрит ($\text{O}=\text{N}-\text{O}-\text{O}^-$), который может разлагаться на сильные окислители – гидроксильный радикал (OH^\cdot) и диоксид азота (NO_2).

Таким образом, повышенная активность индуцибельной NO-синтазы в макрофагах ведет к образованию большого количества токсических продуктов (супероксид, нитриты, нитраты, нитрозосоединения, пероксинитрит, гидроксильный радикал, NO_2), направленных против чужеродных агентов. Но повышенная активность

этой синтазы в других клетках организма способна привести эти клетки к гибели. Избыточная активность нейрональной синтазы NO при так называемой глутаматной нейротоксичности предопределяет ряд нейродегенеративных заболеваний, в частности болезнь Паркинсона. Такой тип реакции возможен и при повышенной активности эндотелиальной синтазы в сосудах (К.С.Раевский и соавт.,2000).

Механизмы, которые в физиологических условиях нейтрализуют супероксид – это группа ферментов, действующих последовательно: супероксиддисмутаза, а затем каталаза и глутатионпероксидаза. В итоге образуется вода. Возможен и другой вариант превращений: *очень активное восстановление нитритов и нитратов в оксид азота*. Восстановителями в этих условиях служат гемоглобин, миоглобин, некоторые цитохромы, т.е. белки, содержащие гем.

Повышенное содержание оксида азота наблюдается при таких заболеваниях как астма, сепсис, мигрень и др. В этих условиях возникает острая необходимость торможения синтеза оксида азота или NO-зависимой гуанилатциклазы.

Уменьшение синтеза оксида азота ниже нормы также приводит к извращению действия вазоактивных веществ – начинают преобладать сосудосуживающие и коагуляционные реакции. Как было сказано выше, именно данная форма нарушения эффектов ацетилхолина стала главной в поиске причины такого феномена, что и привело к открытию оксида азота.

В настоящее время не возникает сомнений, что уменьшение синтеза оксида азота вызывает миграцию, гиперплазию и гипертрофию гладких мышц сосудов – процессы, лежащие в основе артериальной гипертензии, атеросклероза. В обзоре И.В.Зотовой и соавт.(2002), И.А.Ковалева и соавт. (2004) подобраны клинические и экспериментальные исследования, доказывающие, что нарушение функции эндотелия, в первую очередь уменьшение синтеза оксида азота, *предшествует развитию атеросклеротических бляшек*. Так считают и многие другие исследователи. Дисфункция эндотелия, являясь причиной уменьшения синтеза NO, обнаруживается задолго до клинических проявлений атеросклероза (Г.И.Марцинкевич и соавт., 1998). Авторы обосновывают это тем, что факторы риска и для дисфункции эндотелия и для атеросклероза – одни и те же (возраст, дислипидемия, избыточная масса тела, курение, сахарный диабет и др.). В области атеросклеротических бляшек уменьшено содержание синтаз оксида азота, снижен уровень активности последнего. Уменьшение содержания оксида азота способствует активации вазоконстрикторов, увеличению уровня активных форм кислорода.

Понижение концентрации NO является одной из причин стимуляции коагуляционных механизмов. Ликвидируются такие влияния последнего, как ингибирование адгезии и агрегации тромбоцитов в организме, не восстанавливается нормальное состояние самого эндотелия, не блокируется образование вазоконстрикторов и коагулянтов (А. Nitenberg et al.,1993; Ю.А. Карпов, 2000; Н.А. Мазур,2003; 2005; и др.).

5.2. Простациклин, значение его констант

Факторами, нарушающими синтез простациклина, являются те же экстремальные обстоятельства, которые угнетают синтез и выделение оксида азота. Установлено, что свободные радикалы кислорода, липидные перекиси и др. тормозят образование простациклина, одновременно стимулируя образование тромбосана. Тромбосан физиологический антагонист простациклина, вызывает эффекты противоположного направления. Эндотелий в физиологических условиях регулирует соотношение простациклин/тромбосан в зависимости от обстоятельств. Сдвиг соотношения в сторону превалирования тромбосана, согласно установленным данным, является значимым фактором.

Механизмы защиты (NO)	Механизмы повреждения (ONOO ⁻)-
<ul style="list-style-type: none"> -уменьшение содержания Ca²⁺ в мышцах и тромбоцитах -вазодилатация и улучшение кровотока; -уменьшение адгезии и агрегации тромбоцитов и лейкоцитов -нейротрансмиттер, модулятор координации 	<ul style="list-style-type: none"> -связывание с Fe-S-содержащими белками и – угнетение активности ферментов дыхательной цепи; -свободнорадикальное повреждение пероксинитритом и др. радикалами; -окисление белков, нитролизирование; -активация апоптоза
Итог	
<ul style="list-style-type: none"> -оптимальные условия для свободного кровотока; антисклеротический эффект; -нормализация внутриклеточного обмена веществ -формирование синапсов, их пластичности -антимикробная, противоопухолевая защита -нормализация экзо- и эндокринной функции поджелудочной железы 	<ul style="list-style-type: none"> -развитие спазмов, тромбозов, отеков, воспаления -гипертензия, атеросклероз -оксидантный стресс; -активация апоптоза и некроза; -нейротоксичные проконвульсанты, -аутоиммунные заболевания, повреждение тканей

Рис. 14. Роль оксида азота и пероксинитрита
(по Т.Д. Власову и соавт., 2002., и др.)

5.3. Эндотелины в условиях патологии

Обладая высокой вазомоторной активностью, эндотелин-1 оказался причастным к целому ряду патологических состояний сердечно-сосудистой системы (к острым и хроническим формам ИБС, легочной и системной гипертензии, атеросклерозу, почечной патологии и др.). В настоящее время эндотелин-1 рассматривается как маркер и предиктор тяжести и исхода этих патологий.

Играя важную роль в регуляции легочного кровотока, эндотелин-1 может быть причиной развития легочной гипертензии, инфаркта миокарда. Уровень эндотелина-1 в плазме крови является более достоверным показателем прогноза годичной смертности при инфаркте миокарда, чем содержание таких БАВ, как норадреналин, НУП и других. доказательств дисфункции эндотелия. Отмечено, что чем тяжелее форма хронической сердечной недостаточности, тем выше концентрация эндотелинов в крови. Уровень эндотелинов снижается после лечения блокаторами АПФ, т.е. при улучшении состояния эндотелия.

При нарушении функции эндотелия или его повреждении синтез и выделение эндотелинов возрастает, они начинают оказывать повреждающее действие. Это доказано в экспериментальных исследованиях, обнаружено во многих клинических наблюдениях. Поскольку эндотелины, особенно эндотелин-1, очень сильные вазоконстрикторы, то их констрикторный эффект обнаруживается в норме уже при очень незначительных количествах. Даже небольшой избыток эндотелина – один из механизмов быстрого развития спазма сосудов, повышения артериального давления. В повышенной дозе эндотелин-1 способен вызвать нарушение ритма сердечных сокращений, воздействуя прямо на проводящую систему сердца и через симпатoadреналовую систему. Доказательством такого утверждения является положительный эффект аторвастатина, который, нормализуя состояние эндотелия, тем самым уменьшает продукцию эндотелина-1 (прекращаются нарушения ритма сердца). Механизм этого эффекта следующий: ингибируется синтез изопреновых производных белков.

Так, при легочной гипертензии и других заболеваниях органов дыхания кровь, оттекающая от органов дыхания, содержит повышенный в 2–3 раза уровень эндотелина-I. В норме же, как известно, в легких эндотелины разрушаются. Но при легочных заболеваниях эндотелины не только не разрушаются в легких, но больные легкие образуют еще дополнительное количество эндотелинов, т.е. проявляются эффекты нарушения функции эндотелия (И.Е.Чазова и соавт.,2000).

Таким образом, появление в крови *повышенного количества эндотелинов* – это *маркер дисфункции эндотелия легких*. Увеличение синтеза и выделения эндотелинов происходит при наличии факторов, вызывающих дисфункцию эндотелия: повышенная секреция эндотелина возникает только в патологических условиях.

Повышение внутриклеточного рН эндотелинами может стать причиной возникновения гипертрофических реакций (E R Levin,1995), эндотелины могут воздействовать и через кальциевый механизм. Включение обоих механизмов вызывает значительную вазоконстрикцию и разрастание мышечной оболочки сосудов, что угрожает сужением диаметра последних. Этот же кальциевый стимул усиливает тромбообразование.

При дисфункции эндотелия создается ряд положительных обратных связей, которые увеличивают синтез эндотелинов и соответственно еще больше усиливают сужение сосудов и гемокоагуляцию.

Синтез и выделение повышенного количества эндотелинов – очень чуткий показатель различных видов нарушения гомеостаза и метаболизма (гипоксия, ишемия, оксидантный стресс, повышение концентрации вазопрессина, ангиотензина-II, факторов роста, гипергликемия, инсулинорезистентность и т.п.).

Т.е., повышенная секреция эндотелина возникает только в патологических условиях. Доказательством такого утверждения может служить следующее обстоятельство: аторвастатин, нормализуя состояние эндотелия, уменьшает продукцию эндотелина-1. Механизм блокирующего действия следующий: ингибируется синтез изопреновых производных белков Rho и уменьшается экспрессия матричной РНК препроэндотелина.

Доказательством такого утверждения может быть также увеличение Rho и уменьшение экспрессии матричной РНК препроэндотелина. Эндотелин-1 способен вызывать нарушение ритма сердечных сокращений, воздействуя на проводящую систему сердца. Регистрация потенциалов действия при помощи микроэлектродов обнаруживает в этих условиях удлинение потенциалов и развитие преждевременной деполяризации, что можно рассматривать в качестве патогенетической основы аритмии. Блокада эндотелиновых рецепторов уменьшает степень аритмии. Причиной аритмии, вызываемой эндотелинами, является ишемия коронарных сосудов, которая в свою очередь может вызывать атриовентрикулярную блокаду, экстрасистолию – вплоть до фибрилляции желудочков. Фибрилляцию, вызванную эндотелином-1, можно предотвратить с помощью донора оксида азота. Это доказали экспериментально А.Н.Мурашев и соавт.(2003). Авторы показали, что под действием эндотелина у бодрствующих мышей увеличивалась вариабельность сердечного ритма, особенно резко это проявлялось в условиях блокады NO-синтазы с помощью блокатора L-NAME: первоначально возникала тахикардия, а затем следовала брадикардия. В

промежутке наблюдались хаотические изменения ритма. Особенно отчетливо это проявлялось у бодрствующих мышей, под наркозом эффекты подавлялись. Авторы приходят к выводу о том, что аритмогенные свойства эндотелинов возрастают при блокаде синтеза оксида азота. Повышение уровня эндотелина-1 в крови обнаружено и при артериальной гипертензии (L.Reznik et al.,1988).

Между сосудосуживающими факторами, стимулирующими коагуляцию, и «чистыми» коагулянтами обнаружены следующие положительные обратные связи:

**тромбин стимулирует синтез и секрецию эндотелинов, активизируя эндотелин-превращающий фермент;*

**активизированные тромбоциты стимулируют образование эндотелинов, а последние, в свою очередь, высвобождая ионы кальция, усиливают адгезию и агрегацию тромбоцитов;*

**самовозбуждающиеся ЭТ-В-рецепторы, реагируя со всеми изомерами эндотелинов, вызывают торможение цАМФ.*

Итак, направленность эффектов всех изомеров эндотелина одинакова, величина эффектов и некоторые нюансы их влияния зависят от вида действующего изомера, от характера рецепторов, с которым связывается эндотелин, дозы эндотелинов, состояния эндотелия.

Анализируя приведенные выше факты, становится до некоторой степени понятно, какой сложной функциональной системой является семейство эндотелинов: ему свойственны и механизмы самовозбуждения и механизмы обратных отрицательных связей. Выбор пути протекающих реакций, уровень эндотелинов в плазме крови и количество эндотелиальных рецепторов регулируется многочисленными факторами.

Повышенное количество окисленных липопротеинов низкой плотности, ишемия увеличивают содержание эндотелинов в плазме крови и количество их эндотелиальных рецепторов. В этих условиях увеличивается синтез эндотелина-1 не только в эндотелии, но и в макрофагах. Стимуляторами синтеза эндотелина-1 являются также тромбин, адреналин, ангиотензин-II, вазопрессин, факторы роста, т.е. вазоконстрикторы и коагулянты. Даже эндотелин-3 активизирует образование эндотелина-1, т.е. *все факторы, подавляющие синтез и выделение оксида азота, являются активаторами синтеза эндотелинов. К ним относятся также, кроме вазоконстрикторов и антикоагулянтов, все факторы, повреждающие эндотелий. Те же факторы стимулируют и количество ЭТ-рецепторов.*

Подавляют образование и выделение эндотелинов вазодилататоры, синтезируемые эндотелием: оксид азота, простаглицлин, а также их стимуляторы

(натриуретический гормон, брадикинин). В основе этого эффекта лежит основной механизм их действия: *образование циклического гуанидинмонофосфата (цГМФ)*, благодаря чему гладкие мышцы сосудов, тромбоциты теряют ионы кальция, т.е. предотвращается сужение сосудов (вазоконстрикция) и тормозится коагуляция (Т.Т.Резник et al., 1988).

Эндотелин-1 – сильный вазоконстриктор, синтез которого увеличивается при дисфункции эндотелия. Избыток эндотелина усугубляет эту дисфункцию. Как показали многочисленные клинические наблюдения и экспериментальные исследования, повышение уровня эндотелина-1 и отчасти эндотелина-2 наблюдается при многих сердечно-сосудистых заболеваниях: инфаркте миокарда, легочной и системной гипертензии, атеросклерозе, послеродовых сосудистых осложнениях, почечной патологии, субарахноидальных геморрагиях, диабете и др. (О.А.Гомазков, 2001; Т.Т.Резник et al., 2003).

Экспрессия эндотелиновых рецепторов в мозжечке и в гипоталамусе обнаружена при неврологических расстройствах (S. Nakagomo et al., 2000). Экспериментальные и клинические наблюдения дают основание считать, что эндотелин-1 причастен к церебральному вазоспазму, возникающему в результате субарахноидального кровотечения, при мозговой травме, ишемическом инсульте: аппликация ET-1 на мозговую артерию вызывает ее длительный спазм, сходный с картиной церебрального вазоспазма после повреждения мозга. В естественных условиях при повреждении мозговых структур страдает и эндотелий сосудов, т.е. создаются предпосылки для синтеза и выделения увеличенных количеств эндотелина-1.

Эндотелин-1 может вызывать нарушение ритма сердечных сокращений как путем прямого действия на проводящую систему сердца, так и через ишемию коронарных сосудов. Эндотелин-1 и эндотелин-2 оказывают влияние на сердце и дыхание также посредством механизмов центральной регуляции.

Фибрилляцию желудочков изолированного сердца, вызванную эндотелином-1, можно предотвратить с помощью донора оксида азота. Это доказали А.Н.Мурашев и соавт. (2003), исследуя эффекты эндотелина-1 на бодрствующих мышах. Они обнаружили увеличение вариабельности сердечного ритма, причем этот эффект значительно возрастал после блокады синтеза оксида азота: первоначальная тахикардия сменялась брадикардией с последующими хаотическими изменениями ритма сердечных сокращений. У наркотизированных мышей аритмогенные свойства эндотелина обнаруживались только после блокады синтеза оксида азота.

Эндотелин-1 может вызывать также бронхоспазмы и развитие фиброза стенки бронхов. Эти гистогормоны оказывают вазоконстрикторное влияние на сосуды почек, что уменьшает скорость клубочковой фильтрации. Возможны даже фиброзные изменения сосудов почечного клубочка.

Изменению уровня эндотелина в крови придают *прогностическое значение* при всех перечисленных выше заболеваниях. Но при инсультах увеличение содержания эндотелина в спинномозговой жидкости обнаруживается гораздо раньше, чем в крови (в крови уровень эндотелинов может быть еще нормальным).

Эндотелины участвуют в образовании активных форм кислорода (M. Laplante et al., 2003), что, как известно, превращает оксид азота в пероксинитрит – фактор, усиливающий сосудосуживающие эффекты вазоконстрикторов.

Имеет значение доза образовавшихся эндотелинов. В небольших количествах эндотелины выделяются и в физиологическом состоянии неповрежденным эндотелием. В этих условиях эндотелин-1, взаимодействуя с эндотелин-B-1-рецепторами, вызывает расширение сосудов.

Но поврежденный эндотелий резко увеличивает синтез эндотелинов. Поскольку эндотелины – самые сильные вазоконстрикторы, то в больших дозах они оказывают *вазоконстрикторное* влияние и на общую гемодинамику. Так, D.J.Killy et al. (1997), вводя эндотелины добровольцам, отметили резкие изменения системной гемодинамики: снижение ЧСС и ударного объема сердца, увеличение на 50% сопротивления в большом круге кровообращения, а в малом круге артериальное давление может возрасти на 130%, при этом ухудшается диастолическое наполнение желудочков.

S. Moeda et al. (1997) обнаружили, что у спортсменов при велоэргометрической нагрузке в крови очень быстро повышалось содержание эндотелина-3, а содержание эндотелина-1 менялось мало. Авторы предполагают, что повышение уровня эндотелина-3 в этих условиях имело нейрогенную природу. Эти данные свидетельствуют, что эндотелий может участвовать не только в регуляции местного кровотока. В зависимости от дозы, от типа изомера эндотелинов и их рецепторов эффекты этих гистогормонов очень сильно варьируют, т.е. эндотелины выполняют функцию модуляторов сосудистого тонуса, включая разные системы вторичных посредников (фосфолипазы С, Д, А, аденилат- или гуанилатциклазы).

Действие эндотелинов в различных сосудистых областях неодинаково. Много эндотелинов образуется в почках. Считают, что эндотелины участвуют в развитии почечной гипертензии.

В последние годы представлены доказательства того, что эндотелины и их ET-A-рецепторы причастны и ко многим проявлениям ишемии мозга. Спазм мозговых сосудов, который возникает в результате субарахноидального кровотечения при травме, инсульте и других патологических состояниях, зависит от повреждения эндотелия мозговых сосудов. В этих условиях эндотелий синтезирует большое количество эндотелина-1, который и вызывает спазм сосудов. Это подтверждено экспериментально: аппликация поверхности церебральной артерии эндотелином вызывает длительное сильное сокращение сосуда, схожее с вазоспазмом после повреждения мозга. Сужение сосудов мозга, вызванное эндотелином-1, запускает ряд патологических процессов, в результате чего происходит активация фосфолипазы C и протеинкиназы (M. Zimmermann, V. Seifert, 1998).

Повышенный уровень эндотелинов обнаружен в спинномозговой жидкости при ишемических инсультах и субарахноидальной геморрагии, что расценивается как дополнительный фактор риска.

Высокий уровень эндотелинов в плазме наблюдается при многих заболеваниях, являясь *маркером* тяжести сосудистых патологий (коронарного атеросклероза, нарушения функций сердца, печени, почек).

Обнаружены взаимосвязи эндотелинов с другими активными системами. В первую очередь взаимостимуляция имеет место между эндотелинами и РААС (сужение сосудов одной системой стимулирует другую), между эндотелинами и вазопрессином.

Связи между эндотелинами и натрийуретическими пептидами носят отрицательный характер.

Тем не менее эффекты и механизмы действия семейства эндотелинов еще полностью не изучены. Остро необходимы знания о механизмах регуляции синтеза и выделения эндотелинов, их взаимосвязях с другими активными факторами, синтезируемыми эндотелием, а также другими гомеостатическими механизмами в организме. Судя по постоянному появлению в периодической печати новых сведений о функциях и механизмах действия эндотелинов, интерес к этим медиаторам (гистогормонам?) не ослабевает.

5.4. Динамика уровня натрийуретических пептидов как фактор прогноза

Еще в конце XX столетия рядом исследователей было обнаружено прогностическое значение повышенного уровня НУП. Так, уровень ПНП повышался при хронической сердечной недостаточности (А.Ю.Постнов и соавт., 1987). В 1998 г. на

основании обследования 1653 пациентов была обнаружена специфическая чувствительность МНП в 76% и специфичность в 87% в выявлении дисфункции левого желудочка. Этот метод оказывается положительным даже на стадии еще бессимптомной дисфункции левого желудочка (A.Lerman et al.,1999). Аналогичные результаты были получены и в других многочисленных обследованиях, причем этот факт, как оказалось, имеет и диагностическое и прогностическое значение. Определение уровней НУП в крови позволило правильно установить или исключить диагноз хронической сердечной недостаточности в 96% ошибочно поставленного диагноза на основании клинических данных.

Уровень МНП возрастает при заболеваниях сердца, печени, почек, легких. Многократно показано, что при сердечно-сосудистой патологии содержание НУП в крови повышается. Проведенные многочисленные массовые обследования обнаружили, что уровень МНП повышается в плазме крови при клинически выраженной сердечной недостаточности. В многоцентровых обследованиях (приняли участие 1586 пациентов с одышкой в покое и при нагрузке) по уровню МНП была уточнена причина одышки – только у 5% больных одышка оказалась следствием некардиальных причин.

Конкретные механизмы этого процесса пока что достоверно не доказаны. Известно, что при хронической сердечной недостаточности большую роль играет *динамика содержания* натрийуретических пептидов. Причем активация НУП происходит еще в доклиническую стадию заболевания, что имеет ключевое значение в поддержании компенсированного состояния за счет сохранения почечного гомеостаза и блокады активности компонентов РААС. Наиболее важным показателем выживаемости больных с хронической сердечной недостаточностью считают мозговой натрийуретический пептид (МНП). Последующие обследования убедительно доказывают, что уровень МНП в плазме крови позволяет подтвердить или исключить диагноз сердечной недостаточности (E.Libien et al., 2002; Д.А.Андреев,2003; и др.), т.е. уровень ВNP в плазме крови может широко использоваться в прогностических целях.

Многочисленные наблюдения последних лет подтверждают, что концентрация и динамика НУП (одно- или двухфазная кривая содержания НУП в течение заболевания) имеет прогностическое значение для оценки выживаемости при нарушениях ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью. По данным ряда исследователей, чувствительность теста доходит до 88%. При уровне МНП выше 94 пг/мл специфичность приближается к 100% (J.Koglin et al.,2001), т.е. по этому критерию можно определить почти всех пациентов с повышенным риском ухудшения, несмотря на применяемое лечение. Авторы еще раз подтвердили, что уровень МНП в

физиологическом состоянии является *постоянной величиной*. Пациенты с невысоким уровнем МНП находятся в группе низкого риска.

Различия в уровнях МНП используются для исключения хронической сердечной недостаточности и выявления собственно систолической дисфункции левого желудочка.

Исследования показали, что МНП может использоваться и в качестве мониторинга проводимой терапии, особенно у больных с тяжелой сердечной недостаточностью. Это положение неоднократно подтверждается в исследованиях. Так, основываясь на многочисленных наблюдениях, Ю.А.Васюк (2005) пришел к выводу, что динамика уровня МНП может использоваться для оценки эффективности лечения хронической сердечной недостаточности. Это особенно важно, поскольку ориентировка на динамику чисто субъективных клинических симптомов и неинвазивных гемодинамических параметров далеко не всегда коррелируют с тяжестью хронической сердечной недостаточности. Ориентировка на другие нейрогуморальные маркеры менее надежна из-за их большой вариабельности или трудности определения. Согласно проведенным исследованиям, *отсутствие динамики концентрации МНП в плазме крови или повышение уровня МНП даже при клинических признаках улучшения является неблагоприятным прогностическим показателем* (повторная сердечная декомпенсация или летальный исход), т.е. контроль МНП является важным дополнительным критерием для определения тяжести заболевания.

Клиническое направление в изучении МНП стало более возможным в связи с созданием экспресс-метода их определения. Ю.А.Васюк (2005), воспользовавшись определением МНП для уточнения диагноза, обнаружил, что в приемном отделении не диагностируется 15% случаев декомпенсации хронической сердечной недостаточности, а у 11% пациентов с диагнозом хронической сердечной недостаточности выявилось другое заболевание.

И.Н.Сметанина и соавт.(2006), исходя из того, что мозговой натрийуретический пептид В-типа (BNP) и N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) являются маркерами хронической сердечной недостаточности и факторами прогноза при этом состоянии, использовали изменения уровней этих пептидов для характеристики эффективности лечения статинами. К стандартной терапии хронической сердечной недостаточности был добавлен симвастатин. В контрольной группе больных применялась только стандартная терапия. Наблюдение проводилось в течение года. Авторы обнаружили наличие корреляции между мозговым натрийуретическим пептидом В-типа и показателями,

характеризующими систолическую и диастолическую функции левого желудочка. В работе отмечено, что уровень NT-proBNP не менялся при лечении статинами, но повышался в связи с применением бета-блокаторов, с возрастом больных и при наличии почечной недостаточности.

Исследования роли НУП при некоторых патологиях сердечно-сосудистой системы обнаружили заинтересованность этих гистогормонов *при гипертрофии* левого желудочка (*они сдерживают развитие этой патологии*), *фиброзе миокарда*. Конкретные механизмы этого процесса пока достоверно не доказаны. При хронической сердечной недостаточности большую роль играет *динамика* натрийуретических пептидов. Так, активация НУП происходит еще в доклиническую стадию заболевания, что имеет ключевое значение в поддержании компенсированного состояния за счет сохранения почечного гомеостаза и блокады активности компонентов РААС. Наиболее важным показателем выживаемости больных с хронической сердечной недостаточностью считается мозговой натрийуретический пептид.

Последующие исследования убедительно доказывают, что уровень МНП в плазме крови позволяет подтвердить или исключить диагноз сердечной недостаточности (Д.А.Андреев,2003; и др.), т.е. концентрация BNP в плазме крови может широко использоваться в *диагностических целях*. Особенно это относится к пептидам В-типа: мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-терминальный фрагмент НУП (предшественника мозгового НУП) NT-proDNP) – эти маркеры хронической сердечной недостаточности являются маркерами *прогноза*. По характеру их изменений в крови можно судить об эффективности лечения ХСН.

Имеется много данных о роли С-НП в патогенезе атеросклеротических повреждений, особенно в начальной стадии повреждения сосуда, активации моноцитов, стимулировании молекул адгезии, связывании бактериального эндотоксина и др.

И.Н.Сметанина и соавт. (2006), включая статины (симвастатин) в комплексное лечение хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии с низкой фракцией выброса, изучали изменение NT-pro BNP в крови. После месяца стандартной терапии больные были рандомизированы в 2 группы: 36 человек получали стандартную терапию + симвастатин (в течение 4-х месяцев) и 35 человек – только стандартную терапию (контроль). Наблюдение продолжалось в течение 1 года. В обеих группах уровень НУП в крови был повышен, имела место достоверная корреляция между уровнями NT-proBNP и показателями, характеризующими систолическую и диастолическую функции левого желудочка: как и отражено в литературе, более высоким этот показатель был у больных с признаками рестриктивного типа

диастолической дисфункции левого желудочка, а также при наличии почечной недостаточности. В проведенном исследовании симвастатин не оказал положительного эффекта. Авторы полагают, что это обусловлено приемом бета-адреноблокаторов, которые могут привести к повышению уровня НУП.

Итак, состояние натрийуретических пептидов, их уровень в крови, согласно многочисленным данным, может использоваться с *прогностической целью, в качестве фактора достоверной диагностики и для оценки эффективности лечения.*

5.5. Система протеина С при патологии

Система протеина С – один из самых ранних защитных механизмов, включающихся при угрозе гиперкоагуляции. Понижение уровня этого протеина ниже 65% или 70% вызывает тромбозы, способствует развитию многих заболеваний нервной системы, в частности рассеянного склероза (В.Ф.Киричук, А.Г.Струкова, 2003). Механизм снижения активности – наличие антифосфолипидных антител.

Поскольку система протеина С тесно связана с сосудистым эндотелием, защищает его от повреждения, то состояние этой системы резко нарушается при любой сосудистой патологии, причем изменения в этой системе могут быть вызваны различными БАВ, синтезируемыми эндотелием.

Низкий уровень протеина С может быть унаследованным или приобретенным (В.В.Егорова и соавт., 2001). Понижение уровня протеина С и повышение содержания протеина S происходит при употреблении алкоголя и курении, ожирении, повреждении эндотелия медиаторами воспаления. Между уровнем протеина С и состоянием эндотелия существуют тесные взаимоотношения: при повреждении эндотелия понижается уровень протеина С в плазме крови, что, в свою очередь, создает обратный эффект – еще более повреждает эндотелий (В.В.Егорова и соавт., 2000). Чем *ниже* уровень протеина С в плазме крови при гнойных заболеваниях, сепсисе, тем *хуже* прогноз. Полагают, что высокий уровень растворимого тромбомодулина в крови не всегда является результатом разрушения эндотелия.

В.В.Егорова и коллектив авторов (2001), обследуя разные группы больных, обнаружили снижение уровня протеина С у пациентов с различными видами печеночной патологии, что интерпретируется ими как нарушение белоксинтезирующей функции печени (выявлена корреляционная зависимость между содержанием протеина С в плазме и белоксинтезирующей функцией печени).

Однако значение понижения уровня протеина С в крови далеко не всеми авторами трактуется однозначно. Так, А.А.Затейщиков, Д.А.Затейщиков (1998) считают, что уменьшение содержания протеина С в плазме крови во время веноокклюзионной пробы свидетельствует о сохранении антикоагуляционной функции эндотелия: последний больше производит тромбомодулина, который и связывает протеин С.

Уменьшение синтеза тромбомодулина может происходить по следующим причинам: при повреждении эндотелия такими заболеваниями, как васкулиты, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ДВС-синдром и др., а также при воздействии повреждающих факторов (гипоксии, интерлейкина-1, эндотоксина и др).

Антифосфолипидные антитела, снижая активность протеина С, оказывают следующее влияние:

- *протеин С не ингибирует ф. V;
- *ингибируется активация антитромбина III;
- *ингибируется фибринолиз;
- *ингибируется синтез простациклина;
- *происходит повреждение эндотелия сосудов с повышением проницаемости ГЭБ;
- *прогрессирует рассеянный склероз.

Итак, на основании многочисленных исследований показано, что система протеина С участвует в сбалансированности гемостаза, причем основной особенностью системы протеина С является ее способность не только блокировать основные факторы гемокоагуляции: тромбин и ионы кальция, но и превращать тромбин в антикоагулянт.

Активированный протеин С оказывает влияние на процесс воспаления: при его отсутствии воспаление сопровождается повышенной генерацией тромбина. Пониженное количество протеина С у хирургических больных, при артериальной гипертензии, рассеянном склерозе и других заболеваниях ухудшает течение болезни. Обнаружилось участие системы протеина С при многих нарушениях гемостаза (Я.И.Ена и соавт., 1992; А.Е.Коган, С.М. Стручкова, 1993; и др.). Эндотелиальный тромбомодулин при высокой активности снижает уровень перекиси водорода. Доказана роль протеина С в повышении проницаемости ГЭБ.

У женщин уровень протеинов С и S ниже, чем у мужчин, но с возрастом повышается, однако активность факторов свертывания у мужчин все же выше, хотя по мере увеличения возраста у женщин увеличивается активность системы протеина С.

Обнаружено, что с возрастом активность факторов свертывания (VII, VIII, IX) увеличивается в большей степени, чем ингибиторов свертывания (оксида азота, тромбомодулина, протеинов С и др.).

Сведения о характере изменений уровня компонентов системы протеина С при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы в настоящее время очень

противоречивы, что объясняют сложностью взаимодействий ее компонентов и большим их количеством.

В основе врожденного дефицита протеина С лежит большая гетерогенность генов этого белка и широкий спектр мутаций, в связи с чем значительная часть больных даже умирает в раннем возрасте. В. Dahlback et al. (1993) у некоторых больных ИВС часто обнаруживали нечувствительность к протеину С. Наличие такого дефекта повышает риск венозных тромбозов в 10 раз, причем они возникают даже при отсутствии известных факторов риска. В этих случаях плазма крови пациентов, у которых имеются венозные тромбозы, нечувствительна к протеину С. Вариабельность данной формы заболевания к активированному протеину С очень велика, что зависит от многих причин. Большое значение имеет *этнический* фактор: феномен резистентности к протеину С широко распространен среди белой расы и почти отсутствует в Китае. По данным З.С. Баркагана, А.П.Мамот (2001), в Сибири около 20% больных с неустановленной причиной наличия тромбозов характеризуются резистентностью к активированному протеину С.

5.6.Калликреин-кининовая система при патологии

Состояние калликреин-кининовой системы отражает вазодилататорную способность эндотелия, так как брадикинин оказывает стимулирующее влияние на секрецию оксида азота и предохраняет его от разрушения (О.А.Гомазков,2001). Известно, что степень активации калликреин-кининовой системы плазмы крови зависит от тяжести артериальной гипертензии. Так, при артериальной гипертензии 1-й степени увеличивается мощность системы за счет предшественника калликреина – прекалликреина, с одновременным увеличением уровня калликреина и его ингибиторов. По мере повышения артериального давления (гипертензия 2-й степени) увеличивается расходование прекалликреина (уровень которого понижается в среднем на 21,9%), а содержание калликреина растет (на 61,9%) при снижении активности ингибиторов калликреина: альфа₁-АТ (на 9,35%), альфа₂ – МГ (на 28,9%) от уровня здоровых лиц.

При метаболическом синдроме изменения калликреин-кининовой системы более значительны, чем при артериальной гипертензии 2-й степени, что свидетельствует о большей ее активности. Авторы рассматривают такое направление изменений как компенсаторную реакцию, направленную на уменьшение гемодинамических и метаболических расстройств. При подавлении активности АПФ уровень брадикинина

повышался. Исследования В.Horning et al.(1997) доказывают, что в вазодилатирующем эффекте ингибиторов АПФ участвует и брадикинин.

Но нарушение нормальных соотношений регуляторных систем с превалированием синтеза кининов вызывает бронхоспазм. А.М.Чернух и О.А.Гомазков (1976) рассматривают бронхоспазм с позиций действия кининов как фазный процесс:

*усиление образования и уменьшение разрушения кининов приводит к повышению количества последних;

*повышение содержания брадикинина усиливает его бронхоспастическое действие;

*при этом понижается активность бета-рецепторов гладких мышц бронхов и снижается синтез цАМФ;

* у животных после адренэктомии бронхоспазм от брадикинина усиливается.

Итак, при снижении активности бета-рецепторов и одновременном недостатке цАМФ *возрастает вероятность бронхоспазма кининового происхождения.*

При локальном действии калликреин вызывает гиперемию и боль.

5.7.Роль РААС при патологии

Как указано выше, при нарушении структуры или функции эндотелия *страдает синтез оксида азота, брадикинина, усиливается образование АТ-II, его воздействие становится неблагоприятным.* При дисфункции эндотелия ангиотензин-II приобретает качества *организатора и ключевого фактора*, объединяющего агрессивные компоненты организма.

Ангиотензин-II является сильным антагонистом оксида азота, уменьшает его содержание, действуя следующим образом:

*блокирует синтез и выделение NO эндотелием, увеличивая повреждение последнего, при этом образуется дефицит субстрата, нарушаются сигнальная передача и ферментативная активность соответствующих синтаз (S.John, R.E.Smeider,2000) ;

*увеличивая содержание окислительных радикалов, повышает активность НАДН и НАДФ – зависимой оксидазы, что переводит оксид азота в оксидантную форму – пероксинитрит;

*уменьшение количества окиси азота ангиотензином происходит и по другому пути – ангиотензин-II разрушает брадикинин – мощный стимулятор синтеза и защиты NO.

Следовательно, при увеличении уровня ангиотензина-II возникает ситуация, способствующая увеличению *окислительного потенциала.* АТ-II последовательно вовлекает в этот процесс следующие механизмы:

*стимулирует активность макрофагов, способствуя активации дальнейшего окисления ЛПНП, что становится сильным повреждающим фактором для эндотелия;

*увеличивает окислительный потенциал супероксидом азота, (окисленным при участии АТ-II оксидом азота) – сильным окислителем, в свою очередь тоже усиливающим окисление липопротеинов низкой плотности;

*осуществляет дальнейшее возрастание окислительного стресса, что увеличивает повреждение эндотелия и, соответственно, уменьшает синтез NO и стимулирует образование пероксинитрита (D.Steinberg,19974 и др.);

*поскольку резко уменьшается содержание оксида азота, эндотелий лишается его защитного действия и прекращает ингибирующе действовать на факторы роста, в результате чего гладкие мышцы сосудов разрастаются (это приводит к уменьшению диаметра сосудов и, соответственно, к увеличению сосудистого сопротивления), т.е. нарушается местное кровоснабжение, увеличивается гипоксия, развивается гипертрофия миокарда (Ф.Т.Агеев и соавт.,1999; и др.);

*нарушение кровоснабжения тканей, развитие оксидативного стресса приводит к уменьшению активности ионных насосов (не хватает энергии), в первую очередь кальциевых: клетки наполняются кальцием, что еще больше нарушает внутриклеточный обмен, блокируя образование энергии.

Таким образом, уменьшение оксида азота в результате действия больших доз А-II происходит как в связи с блокадой его синтеза, так и из-за усиленного разрушения. Результатом действия обоих процессов (уменьшения содержания оксида азота и увеличения количества ангиотензина-II) является дальнейшее повреждение эндотелия. Уменьшение биодоступности оксида азота резко меняет реактивность гладких мышц сосудов. Без NO, который является передатчиком сигналов на гладкие мышцы, извращаются эффекты всех сосудодействующих веществ – все биологически активные вещества (в том числе ацетилхолин) без оксида азота становятся кострикторами или уменьшают свой вазодилаторный эффект. Без оксида азота не блокируются факторы роста, цитокины, вызывающие воспалительные реакции.

Чрезмерная активность РААС провоцирует нейрогуморальную «бурю», может стать значительным фактором риска для всей сердечно-сосудистой системы. В настоящее время у многих исследователей не вызывает сомнений, что гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является обязательным компонентом таких заболеваний, как артериальная гипертония, атеросклероз, инфаркт миокарда, оксидантный стресс, метаболические нарушения и другие патологии, главным образом сердечно-сосудистой системы (Н.А.Грацианский,1998; 2004; Ю.А.Карпов, 2005; А.И.Мартынов и соавт., 2005; др.).

РААС активизируется при эндотелиальной дисфункции и усугубляет данное состояние эндотелиоцитов. Это положение высказали ученые на XIII Европейской конференции, посвященной артериальной гипертензии. Как уже было сказано выше, клиницисты и экспериментаторы, исследующие механизмы артериальной гипертензии, сходятся во мнении, что факторами, способствующими возникновению артериальной гипертензии и атеросклероза, являются «оксидативный стресс, гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также вещества, вырабатываемые эндотелием в избытке при его дисфункции (цитокины, эндотелины, простагландины, АТ-II и др.)» (О.Д.Остроумова, Р.Э.Дубинская, 2005, стр.60). Ангиотензин-II является при гиперфункции стимулятором развития оксидативного стресса, увеличивая активные радикалы кислорода и уменьшая емкость антиоксидантной системы (В.М.Пикалова и соавт.,2003), блокируя синтез оксида азота, простаглицлина и разрушая их.

Резко возросшая активность ангиотензина-II, особенно тканевого, не встречая заметного сопротивления со стороны антиадгезивных и вазодилаторных факторов, становится *центральным звеном*, объединяя ряд биологически активных систем: ренин-ангиотензин-альдостероновую, адреносимпатическую, пероксинитрит, вазопрессивную и, вероятно, ряд других (Е.В. Шляхто и др.,2004). Ангиотензин-II в этих условиях вызывает процессы, которые называют *ремоделированием сосудов, миокарда*, многих других органов и форменных элементов крови.

Ремоделирование сердца при гипертензии выражается в разрежении сосудов микроциркуляции, нарушении кровотока в коронарных сосудах, в результате чего развивается фиброз кардиомиоцитов, изменяются их размеры, формы, а затем происходит их гибель. Кроме гемодинамических и нейрогуморальных стимулов, на процессы ремоделирования сердца оказывают влияние и факторы межклеточного взаимодействия (Е.В.Шляхто и соавт.,2004).

В сосудистой системе в этих условиях также возрастает количество и объем патологических изменений:

*стимулируются пролиферативные и апоптозные процессы;

*в крупных сосудах увеличивается содержание коллагена, уменьшается – эластина, и в результате крупные сосуды становятся менее эластичными, хуже пульсируют, слабее сглаживают пульсовые колебания артериального давления – все это повышает сопротивление току крови в сосудах;

*в артериолах (сосудах сопротивления) из-за возрастания синтеза факторов роста разрастаются гладкие мышцы, увеличивается толщина мышечной стенки и уменьшается диаметр – эти процессы способствуют еще большему росту

сопротивления кровотоку; увеличение общего сосудистого сопротивления приводит к уменьшению притока крови к тканям и увеличению нагрузки на сердце;

*количество капилляров уменьшается, что еще больше способствует дальнейшему ухудшению кровоснабжения тканей;

*ангиотензин-1II увеличивает транспорт липопротеинов низкой плотности в стенку сосудов, стимулируя их окисление, что располагает к развитию атеросклероза;

*меняются и реологические свойства крови – снижается деформируемость (эластичность) эритроцитов, повышается их агрегация, что приводит к изменению характера осевого потока, возникновению турбулентности, снижению напряжения сдвига и дальнейшему повреждению эндотелия; стимулируется агрегация тромбоцитов и лейкоцитов, образуются «пробки», которые еще больше затрудняют передвижение крови по капиллярам;

*клинические и экспериментальные исследования обнаружили, что ангиотензин-II является *молекулой воспаления*, так как активирует фактор транскрипции, ядерный фактор κВ (ЯФ-κВ), кодирующий прямые белки воспаления;

*АТ-II стимулирует Т-клетки с последующей активацией иммунных механизмов, повреждающих сосуды (цит. по С.Н.Терещенко, И.В.Жиров, 2006).

Таким образом, повышенный уровень ангиотензина-II рассматривается как «пусковое звено воспалительного повреждения сосудистой стенки» (С.Н.Терещенко, И.В. Жиров,2006). Учитывая, что воспаление играет существенную роль в развитии таких сердечно-сосудистых заболеваний как дислипидемия, сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение, артериальная гипертензия, роль ангиотензина в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваниях становится чрезвычайно существенной.

Начальной фазой патологических процессов, обусловленных гиперфункцией АТ-II, является извращенная или ослабленная реакция сосудов на ацетилхолин (вместо дилатации – констрикция). Причина извращения сосудистой реакции, как сказано выше, является резкое понижение уровня оксида азота, являющегося медиатором эффектов ацетилхолина (R. O.Canon, 1997; и др.).

Согласно современным данным, область влияния ангиотензина распространяется и на желудочно-кишечный тракт. В экспериментальной работе В.М.Пикаловой с соавт. (2003) показано, что ангиотензин II может вызывать активацию свободнорадикального окисления в тканях желудка *in vivo*. Ранее была доказана способность ангиотензина усиливать окислительный стресс в изолированных сосудах.

Много работ посвящено изучению участия РААС в развитии атеросклероза: высокая активность ангиотензина-II обнаружена в макрофагах и гладких мышцах в

зоне атеросклеротического поражения (R. Re, 1982; V.J.Dzau,1985;1987;1988; 1994). Имеются и экспериментальные данные, подтверждающие повышенную активность РААС в атерогенезе (A.V.Chobanian et al.,1992). Все это вместе и каждый фактор в отдельности повреждают эндотелий, вызывая его дисфункцию. П.П.Голиков и соавт. (2005) в клинических условиях у больных при ранениях груди наблюдали динамику соотношений между оксидом азота и АПФ: несмотря на изменение абсолютных величин этих параметров нормальные соотношения между ними сохранились, нарушение отмечалось при повреждении легких (более высокими были значения АПФ).

Широкий спектр воздействия ангиотензина-II на органы и ткани осуществляется через участие большого количества специфических рецепторов двух типов, расположенных во многих тканях и органах. Это дает возможность РААС включиться в разнообразные сети физиологических процессов, организуя в физиологических условиях взаимодействие гомеостатических систем.

Но при чрезвычайных ситуациях активность РААС становится очень высокой, что вызывает нейрогуморальную «бурю», которая является уже чрезвычайно сильным фактором риска для всей сердечно-сосудистой системы. РААС в этом состоянии вовлекает в область своей активности целый ряд гормональных, метаболических и других факторов, стимулирует развитие гипоксии и оксидативного стресса, увеличивая при этом содержание активных радикалов кислорода и уменьшая антиоксидантную систему (В.М.Пикалова и соавт.,2003).

Много работ посвящено изучению роли РААС в развитии атеросклероза. Так, ее высокая активность обнаружена в макрофагах и гладких мышцах, в сосудах, зоне бляшек атеросклеротического поражения (R.Re,1982; V.J.Dzau, 1994). Аналогичные данные об участии РААС в атеросклеротическом процессе получены и экспериментально (A.V.Chobanian et al., 1992). Все это вместе и каждый фактор в отдельности повреждают эндотелий, усиливая его дисфункцию. Аналогичный тип реакции описали П.П.Голиков и соавт. (2005): при наличии повреждений в легких имели место более высокие значения АПФ в сочетании с резким уменьшением уровня оксида азота. Такие процессы, как миграция, гипертрофия гладких мышц сосудов, нарушение синтетической активности эндотелия, могут стать стимулом в развитии тяжелых повреждений сердечно-сосудистой системы или поддерживать уже имеющуюся патологию (артериальную гипертонию, атеросклероз и их последствия).

Широкий спектр воздействий ангиотензина на органы и ткани осуществляется через участие большого количества специфических рецепторов двух типов,

расположенных во многих органах и тканях. Это дает возможность РААС включить в ореол своих влияний широкий круг разнообразных механизмов.

Как уже было сказано ранее, и дисфункция эндотелия, и повышенная активность РААС расцениваются в настоящее время как один из основных факторов риска хронической сердечной недостаточности, развития атеросклероза, артериальной гипертонии, ИБС, инфаркта миокарда, хронической почечной недостаточности и других форм сердечно-сосудистой патологии, нарушения многих видов метаболизма. Такие высказывания основаны на результатах многочисленных массовых экспериментальных и клинических наблюдений. В основе многих патологических процессов лежит *дисбаланс* синтеза эндогенных биологически активных веществ эндотелием. Поэтому были сделаны неоднократные заявления о том, что *коррекция эндотелиальной дисфункции является основной целью антигипертензивной терапии.*

Итак, при дисфункции эндотелия возникает дисбаланс БАВ, синтезируемых эндотелием: уменьшается синтез оксида азота, увеличивается его разрушение, возрастает образование АТ-II и других вазоконстрикторов.

Все факторы, вызывающие повреждение эндотелия или нарушающие его функцию, стимулируют образование ангиотензина-II. Р.М. Шахнович и соавт. (2000) предлагают на основании своих исследований характеризовать эффективность влияния АПФ по двум параметрам: концентрации фермента и его активности. Эффекты этих двух показателей высоко коррелируют между собой, но могут оказывать и различное влияние. Так, концентрация АПФ у больных с острыми коронарными синдромами достоверно ниже, а удельная активность этого фермента у них достоверно выше, что и отражается на состоянии эндотелия. Последнее выражается в нейрогуморальной и цитокиновой активации, воспалительных реакциях, окислительном стрессе, нарушении различных форм обмена веществ, развитии артериальной гипертонии и атеросклероза, апоптозе и дисбалансе в системе гемостаза и фибринолиза (V.Dzau, 1997).

Стимулирующими факторами увеличения образования ангиотензина-II являются также возбуждающие влияние ЦНС, особенно симпато-адреналовой системы, поскольку (как было сказано выше) обе системы – САС и РААС, стимулируют друг друга на всех уровнях своей организации. По механизму обратных положительных связей возбуждение симпатической нервной системы активизирует РААС, которая в свою очередь стимулирует активность СНС. Многоуровневые положительные обратные связи между обеими системами создают *своеобразный порочный круг*: чем выше активность одной системы, тем активнее, соответственно, и другая. Мощное возбуждение обеих систем (РААС и САС) приводит к развитию дисфункции эндотелия

или поддерживает уже имеющуюся, что еще больше активизирует РААС, подавляет синтез и выделение оксида азота, а также увеличивают разрушение сосудорасширяющих и антикоагулянтных веществ, образующихся в эндотелии (оксида азота, брадикинина, простациклина и др.). Обе системы (РААС, СНС), а также вызванный ими стресс, активизируясь, действуют в одном направлении: продолжают углублять дисфункцию эндотелия, что становится пусковым или поддерживающим фактором ряда заболеваний, в которые оказывается вовлеченной сердечно-сосудистая система. К такому выводу пришли многие экспериментаторы и клиницисты, изучающие состояние всех трех вышеназванных систем при сердечно-сосудистой патологии.

Поэтому основная задача при лечении тяжелых поражений сердечно-сосудистой системы – это *разорвать возникшие патологические связи, блокируя либо САС, либо ангиотензин-II*. Такие попытки лечения предпринимались уже давно: воздействием на САС бета-адреноблокаторами понижали ее тонус и ослабляли патологические взаимосвязи. Эти препараты в качестве антигипертензивных продолжают применяться и в настоящее время. Однако их эффективность при монотерапии недостаточна. В настоящее время в качестве лечебных воздействий при артериальной гипертензии, атеросклерозе и т.п. применяются еще диуретики, блокаторы кальциевых каналов, антиоксиданты, статины и другие биологически активные вещества, воздействующие на разные механизмы (звенья) патологического процесса. Но, как показано в многочисленных массовых рандомизированных исследованиях, *основополагающим должен быть метод блокады ангиотензина-II, роль которого при заболеваниях сердечно-сосудистой системы является, по-видимому, ведущей*.

Благодаря сложным сочетаниям как прямых воздействий РААС на эффекторы, так и опосредованных через ЦНС, САС и ряд БАВ, которые в физиологических условиях образуют своеобразную «свиту» АТ- II, чрезмерная активность РААС и ее огромной сети становится значительным *фактором риска, оказывая повреждающее влияние на многие органы и системы организма*.

1. Важную роль в развитии патологического процесса играет воздействие АТ-II на содержание оксида азота:

*блокируется синтез и выделение NO эндотелием, увеличивая тем самым степень повреждения последнего (при этом нарушается сигнальная передача и ферментативная активность соответствующих синтаз (S. John, R.E. Smeider, 2000);

*уменьшение содержания NO ангиотензином происходит и по другому механизму – АТ-II разрушает брадикинин, блокирует кининовую систему, которые

являются и мощным стимулятором синтеза оксида азота и предохраняют последний от разрушения;

*большие дозы ангиотензина повреждают эндотелий сосудов непосредственно, что еще больше уменьшает синтез NO, так как в состоянии дисфункции нарушается образование вазодилататоров, в частности оксида азота;

*увеличенные дозы ангиотензина-II, воздействуя непосредственно на уже имеющийся оксид азота, окисляют его до пероксинитрита;

*система АДН и NADPH необходима в норме для переноса электронов к O_2 , ее активность регулируется ангиотензином-II (даже в небольших дозах), который повышает продукцию супероксида (O_2^-) и уменьшает содержание оксида азота, что наблюдается при многих сердечно-сосудистых заболеваниях.

2. Увеличение активности РААС приводит к возрастанию *окислительного потенциала*, в результате последовательно разворачивающихся следующих процессов:

*ангиотензин-II, увеличивая содержание окислительных радикалов, активизирует НАДН и НАДФ-зависимые оксидазы, что приводит к окислению оксида азота (образуется пероксинитрит); тем самым провоцируется развитие окислительного стресса, который оказывает еще большее повреждающее воздействие на эндотелий (V.Dzau et al., 2001);

*АТ-II стимулирует активность макрофагов, что способствует окислению холестерина ЛПНП, которые в таком виде тоже являются сильными повреждающими факторами для эндотелия;

*дальнейшее увеличение окислительного стресса еще сильнее повреждает эндотелий и, соответственно, уменьшает синтез NO, стимулируя образование пероксинитрита, который, в свою очередь, как сильный окислитель, увеличивает окислительный стресс (В.В. Ланкин, А.М.Вихерт, 1989; D.Steinberg, 2002);

*поскольку резко уменьшается содержание оксида азота, снимается его защитное действие на эндотелий и ингибирующее действие на факторы роста, как уже указывалось выше, гладкие мышцы сосудов разрастаются (уменьшается диаметр сосудов и растет их сопротивление), нарушается регуляция местного кровоснабжения, т.е. увеличивается гипоксия, развивается гипертрофия левого желудочка (Ф.Т.Агеев и соавт., 1999; и др.);

*нарушение кровоснабжения тканей, развитие оксидантного стресса приводит к уменьшению активности ионных насосов (не хватает энергии), нарушается ионная асимметрия, клетки наполняются кальцием, что еще больше уменьшает обмен ионами, блокирует образование энергии в митохондриях.

Таким образом, в результате уменьшения содержания оксида азота и увеличения образования ангиотензина-II происходит дальнейшее повреждение эндотелия. Без NO, который является медиатором сигналов, поступающим к гладким мышцам сосудов, *извращаются эффекты всех БАВ, оказывающих вазодилататорное воздействие (они становятся вазоконстрикторами, т.е. суживают сосуды) или уменьшают свой эффект. Без оксида азота не регулируются факторы роста, цитокины, вызывающие воспалительные реакции.*

Резко возросшая активность ангиотензина-II, особенно тканевого, не встречая заметного сопротивления со стороны антиадгезивных и вазодилататорных факторов, становится центральным звеном, объединяя эффекты таких систем, как РААС, САС, вазопрессин и, вероятно, ряд других (Е.В.Шляхто и соавт.,2004).

По мнению многих исследователей, начальной фазой патологических процессов, обусловленных гиперфункцией АТ-II, является *дисфункция эндотелия, из-за чего происходит извращение или ослабление реакции сосудов на ацетилхолин, причиной чего (как это сказано выше) является резкое понижение уровня оксида азота, являющегося медиатором эффектов ацетилхолина и других вазоактивных веществ.*

Согласно имеющимся данным, влияние АТ-II распространяется и на желудочно-кишечный тракт. В.М.Пикалова и соавт.(2003) показали в эксперименте, что ангиотензин- II может вызвать активацию свободнорадикального окисления и в тканях желудка *in vivo*.

Л.И. Ольбинская (2000), Ю.А.Карпов (2003) и др. в экспериментальных и клинических исследованиях убедительно доказывают, что *ведущим патогенетическим фактором, «провокатором» целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, чаще всего является гиперсекреция ангиотензина.*

Ссылаясь на результаты клинических и экспериментальных исследований, Ю.А.Карпов (2003, 2004) считает целесообразным при тяжелых поражениях сердечно-сосудистой системы производить *блокаду синтеза ангиотензина-II*, который, по мнению Ю.А.Карпова, в этой ситуации становится главной мишенью для лечения. В первую очередь это подавление активности АПФ, заканчивающего синтез активного ангиотензина – «одного из основных механизмов развития застойной сердечной недостаточности, артериальной гипертонии и нефросклероза». Аналогичны мнения и многих других ученых. Большое количество наблюдений, которые проводятся уже около 50 лет (Л. И. Ольбинская, «круглый стол», 2000), убедительно доказывают необходимость блокирования АПФ (ангиотензинпревращающий фермент – кининазу II), превращающую ангиотензин-I (малоактивное вещество) в ангиотензин-II (очень

активный фактор). В настоящее время синтезировано большое количество ингибиторов АПФ, их делят на классы или генерации.

5.7.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Ингибиторы АПФ (ИАПФ), согласно классификации, делят на классы или генерации, которые отличаются временем их синтеза и началом применения, химической структурой, липофильностью, преимущественно антигипертензивным механизмом действия и некоторыми побочными эффектами.

Различают три генерации ИАПФ по мере их синтеза и по вышеперечисленным признакам. Часть ИАПФ являются биологически активными лекарственными препаратами (каптоприл, лизиноприл, церонаприл), часть – становятся активными только после всасывания в желудочно-кишечном тракте (пролекарства). Различают ИАПФ и по другим признакам: химическому строению, преимущественно выраженному эффекту, по биодоступности, продолжительности и величине эффекта, по характеру воздействия в комбинации с другими активными веществами, характеру побочных эффектов и т.п..

Наиболее ранние ингибиторы АПФ, так называемое *первое поколение*, это вещества, содержащие сульфгидрильную группу (например, каптоприл). Недостаток ИАПФ – значительно выраженные побочные эффекты: проявления аллергических реакций (сыпь,

лихорадка), отрицательное влияние на бронхолегочную проходимость (сухой кашель, ангионевротический отек), тахикардия, повышенная проницаемость плацентарного и гематоэнцефалического барьеров.

Второе поколение – ингибиторы, содержащие карбоксильную группу. Эти препараты являются самой распространенной группой лекарственных веществ, широко применяемых в клинике, например, эналаприл – пролекарство, действие которого продолжительное, те же побочные эффекты, что у препаратов первого поколения, но выражены слабее.

Третье поколение – фосфорсодержащие вещества (фозиноприл, или моноприл) – пролекарство, в печени превращается в лекарство; побочные эффекты те же, но выражены еще слабее.

Рекомендации к применению ИАПФ в настоящее время широки. Положительные эффекты от применения ИАПФ отмечены при артериальной гипертензии, атеросклерозе, нарушениях работы сердца и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Тем

самым *подтверждается участие ангиотензина-II* в патогенезе этих перечисленных патологических процессов. ИАПФ блокируют оказываемые АТ-II пролиферативный и апоптозстимулирующий эффекты. ИАПФ эффективен и при метаболических нарушениях. По мнению Ю.А.Карпова («круглый стол»,2000), назначение ИАПФ обязательно также при нефропатиях разного генеза.

Применение ингибиторов АПФ подтвердило участие АТ-II в нижеперечисленных процессах.

1. Ангиотензин-II является активным участником патогенеза постинфарктного ремоделирования сердца и артериальной гипертонии.

М.Г.Глезер («круглый стол»,2000) ведущую роль в постинфарктных изменениях сердца отводит трем основным системам:

симпато-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой и окислительному стрессу.

Эти три компонента настолько взаимосвязаны между собой обратными связями, что превышение активности одной из них неминуемо индуцирует другую. Так, об участии этих систем в постинфарктном ремоделировании сердца свидетельствует увеличение содержания ангиотензина-II, стимуляция бета-адренорецепторов в юктагломерулярном аппарате почек, т.е. увеличение образования ренина. Активируются и другие ферменты, участвующие в образовании ангиотензина-II. Наблюдается также экспрессия рецепторов ангиотензина.

Таким образом, при остром инфаркте миокарда происходит *активация РААС и ее рецепторов*. Согласно исследованиям М.А.Pfeffer (1976), Н.Ю.Беленкова, В.Ю.Мареева (2000) и др., пусковым фактором активации РААС и САС в этих условиях является гибель кардиомиоцитов и развитие заместительного кардиофиброза (В.Maisch,1996).

«Ремоделирование» носит фазный характер: первоначально изменения имеют адаптивное значение, направленное на поддержание адекватного сердечного выброса. А затем ремоделирование продолжает прогрессировать, стимулируясь положительными обратными связями, что и приводит к развитию хронической сердечной недостаточности (Ф.Е.Агеев и соавт., 2006).

Влияние РААС на ремоделирование сердца при инфаркте миокарда первоначально выражается в увеличении *длины миоцитов*. В качестве компенсаторной реакции объем полости левого желудочка возрастает (для поддержания соответствующего объема сердечного выброса), но этот процесс приводит к утончению стенок и изменению формы левого желудочка (В.А. Крыжановский,1990). Из-за увеличивающегося давления крови на стенку желудочка, она начинает

гипертрофироваться. Гипертрофия миокарда левого желудочка является *фактором риска развития сердечной недостаточности даже в тех случаях, когда нарушена только его диастолическая функция, а систолическая сохранена* (I.Dubus et al., 1993; М.Н.Алехин и соавт., 1996), так как происходит нарушение структуры миокарда: АТ-II способствует разрыву коллагеновых мостиков (вставочных дисков) между миоцитами, увеличивает рост соединительнотканых структур. Миоциты могут смещаться, сердечная мышца *теряет свойство функционального синцития*, в связи с чем нарушается синхронность процесса сокращения миокарда. Скорость развития дилатации полости левого желудочка превалирует над скоростью гипертрофии миокарда. К этим процессам присоединяются *нарушения кровоснабжения миокарда*, усиливается гипоксия последнего. Повреждение коллагеновой ткани приводит к компенсаторному увеличению выработки коллагена. Происходит фиброз стенок желудочка и, соответственно, потеря эластичности, растяжимости миокарда (его податливости) и, как следствие этого, страдает диастолическая функция, а затем повреждается и систолическая функция, так как образуется геометрически невыгодная *сферическая* форма полости желудочка. Согласно расчетам, образование такой формы желудочка означает наличие *высокого конечного стресса (систолического)*. В состоянии эксцентрической гипертрофии возрастает миокардиальный стресс, который еще больше стимулирует процесс дезадаптивного ремоделирования с переходом к более сферической форме, последняя по положительной обратной связи стимулирует развитие *миокардиального стресса*. В итоге развивается хроническая сердечная недостаточность.

Ю.Н.Беленков и соавт.(2003) и др. считают, что наличие положительных обратных связей при дилатационной кардиомиопатии стимулирует дальнейшее ухудшение состояния больных. Необходимо такое медикаментозное вмешательство, которое было бы способно разорвать эти взаимосвязи и тем самым приостановить прогрессирование процесса сердечно-сосудистого ремоделирования, а также нейтрализовать последствия избыточной нейрогуморальной активизации.

Н.П.Никитин и А.Л.Аляви (1999), анализируя результаты шестимесячного лечения больных дилатационной кардиомиопатией, приходят к выводу, что наилучший эффект обнаружен у лиц с дилатационной кардиомиопатией, которые наряду со стандартной терапией получали и блокатор АПФ *эналаприн*. У этих больных уменьшалась степень дилатации полости левого желудочка и сферичность его формы, т.е. происходил *разрыв порочного круга* и в результате уменьшалась величина миокардиального стресса. Итог такого лечения – улучшение и систолической функции

левого желудочка. При блокаде РААС уменьшается вазоконстрикция, вызванная ангиотензином-II и факторами, которые он стимулирует (САС и другие вазоконстрикторы), а также прекращается блокада оксида азота, простациклина и других вазодилататоров. В результате улучшается кровоснабжение сердца и одновременно оно уменьшает потребление кислорода.

Аналогичное мнение прозвучало на заседании «круглого стола» 23 декабря 1998 г. в Москве с участием большого количества кардиологов. Как выразился Б.А.Сидоренко, ингибиторы АПФ гасят «гуморальный пожар в организме»: сильное возбуждение САС и других соответствующих нейрогуморальных систем. Ингибированием АПФ достигаются многочисленные положительные эффекты при лечении артериальной гипертензии, а также хронической сердечной недостаточности (что связано с уменьшением объема пред- и постнагрузки, улучшением функции левого желудочка). ИАПФ снижают риск развития инсульта, ИБС, сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом типа 2 (Б.А. Сидоренко, Д.В.Преображенский,1999). Очень важной стороной эффектов ИАПФ, по мнению участников «круглого стола», является восстановление нарушенной функции эндотелия. Они считают, что нарушение функции эндотелия «задолго предшествует не только появлению клинических симптомов заболевания, но и развитию даже минимальных изменений в сосудистой стенке» (Ю.А.Карпов).

ИАПФ оказывают и антитромбоцитарные эффекты, уменьшают активность ИТАП и повышают активность активатора плазминогена.

Все перечисленные выше эффекты ИАПФ являются результатом *блокады АТ- II и тесно взаимодействующей с ним САС, а также одновременного увеличения синтеза оксида азота и брадикинина*. В результате уменьшаются окислительный стресс и сосудистая пролиферация.

При артериальной гипертензии имеет место значительная дисфункция коронарного кровотока. В этом процессе участвует ряд факторов, но главная роль у ангиотензина-II, который «вовлекает» в этот процесс альдостерон, САС, другие вазоконстрикторы, коагулянты и блокирует биодоступность оксида азота. В результате развивается гипертрофия миокарда, в левом желудочке увеличивается количество интерстициальной и периваскулярной соединительной ткани (К.Т.Weber, С. G. Brilla, 1991). Непропорциональный рост миоцитов и соединительнотканых структур, как уже указывалось, приводит к нарушению диастолической, а затем и систолической функции левого желудочка. Этот процесс сопровождается уменьшением коронарного резерва даже при интактных коронарных сосудах.

Важным механизмом, приводящим к уменьшению кровотока по коронарным сосудам, является нарушение *ауторегуляции в самом коронарном русле, суть которой обеспечение соответствия между приростом мышечной массы и ростом капилляров*. Причина отставания роста капилляров от скорости прироста массы мышц желудочка – увеличение активности РААС, вызывающей структурные изменения коронарных артерий (А.В.Трубецкой и соавт., 1985;и др.) и нарушение микроциркуляции. Возникающие очаги ишемии вызывают увеличение фиброза, нарушающего процесс расслабления, и особенно, податливости и наполнения сердца, что также уменьшает кровенаполнение коронарных сосудов и еще более способствует увеличению фиброзной ткани в желудочках. Это приводит к дальнейшей постепенной замене кардиомиоцитов фиброзной тканью, к нарушению и систолической функции и, соответственно, к еще большему уменьшению коронарного кровотока. Фиброзно измененный миокард перестает реагировать согласно закону Франка-Старлинга. В итоге нарушается обмен веществ в тканях, возникает гипоксия, еще больше увеличивающая оксидантный стресс. В коронарных артериях людей, скончавшихся от острого инфаркта миокарда, обнаружено *скопление АПФ в атеросклеротических бляшках, макрофагах, гладких мышцах сосудов и эндотелии микрососудов* (M. Ohishi et al.,1997).

Экспериментальными исследованиями доказано (P.H.Crosse et al.,1991), что применение ИАПФ нормализует концентрацию миокардиального ангиотензина-II, альдостерона, норадреналина. В этих условиях уменьшаются пред- и постнагрузка, происходят благоприятные изменения в сердце (уменьшается гипертрофия мышечной и соединительной ткани левого желудочка), улучшается диастолическая и систолическая функции сердце и увеличивается коронарный резерв. Аналогичные сведения о механизме действия ИАПФ представлены и другими исследователями: гипотензивное воздействие ИАПФ выражается в уменьшении фиброза в сердце и восстановлении состояния кардиомиоцитов. Более продолжительное применение ИАПФ способствует регрессии гипертрофии, ишемии миокарда и увеличению коронарного резерва. В клинических исследованиях показано, что под влиянием продолжительного лечения (6 месяцев) *нолипрелом* у всех пациентов произошло возрастание коронарного резерва и кровотока в миокардии (J.J. Mourad et al., 2003).

С.В.Гургенян и соавт.(1998) применяли для регрессии гипертрофии левого желудочка и восстановления функции сердца в качестве гипотензивного средства ИАПФ *эднит*. По данным литературы, эднит оказывает влияние и на центральную, и на внутрисердечную гемодинамику, в том числе и на функции гипертрофированного левого желудочка. Применяя его в качестве гипотензивного средства у больных

гипертонической болезнью, авторы учитывали уровень АД, часть больных получала дополнительно гидрохлорид (мочегонный препарат). Гипотензивный эффект обозначился сравнительно рано после начала лечения, а через 4 недели достоверно понизилось диастолическое давление с последующей нормализацией к концу года лечения. К концу 6-го месяца лечения достоверно нормализовались все показатели, измененные при гипертрофии левого желудочка. Аналогичные данные приводят также Н.П.Никитин и А.Л.Аляви (1999): продолжительное применение эналаприла у больных с дилатационной кардиомиопатией привело к уменьшению выраженности симптомов ХСН. Эналаприл оказывал влияние на процесс ремоделирования: уменьшалась степень дилатации полости левого желудочка с переходом в менее сферические формы, порочный круг с миокардиальным стрессом ослабевал, что сопровождалось улучшением систолической функции левого желудочка.

Поскольку гипертрофия левого желудочка является очень сильным фактором риска развития тяжелых осложнений, данному вопросу посвящены очень многие исследования. Так, Л.А.Тимофеевой и соавт.(2006) показано, что лечение аналогичных больных ИАПФ *периндоприлом* в комбинации с тиазидоподобным диуретиком *идапамидом* оказывает более выраженный положительный эффект, чем применение одного ИАПФ – *эналаприла*. Авторы подчеркивают, что, наряду со снижением систолического и диастолического АД, комбинированная терапия оказывала благоприятное влияние даже на пульсовое давление, которое отражает степень ригидности стенок крупных артерий, их жесткость.

Аналогичные исследования проведены и другими клиницистами, их анализ полученных данных и выводы совпадают с вышеприведенными (М.Н.Алехин, В.П.Седов,1996; Н.А.Грацианский, 1998; О.Д. Остроумова и соавт.,2001; А.А.Лякишев,2005; Р.Валленхаймер и соавт., 2005;и др.).

А.С.Аметов и соавт. (2004), основываясь на доказанном положении, что в патогенезе артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета и их осложнений одним из ключевых нарушений является гиперфункция РААС, рекомендуют в качестве основного метода лечения применение ИАПФ. Аналогично применение ИАПФ для повышения эффективности лечения электростимуляционной кардиомиопластики рекомендуют М.В.Пекарская и соавт.(1998). В лечении больных сахарным диабетом типа 2, характеризующимся наличием стойкой постоянной гипертензии, производилось ингибирование АПФ комбинацией *периндоприла* и *индопамида*. Авторы исходили из известных фактов, что при дисфункции эндотелий вырабатывает преимущественно вазоконстрикторы, в том числе ангиотензин-II.

Одновременно уменьшается синтез оксида азота, блокируется образование брадикинина и усиливается разрушение последнего, т.е. стимулируются механизмы, повышающие артериальное давление, нарушаются процессы обмена веществ, в результате чего возникает оксидантный стресс, продукты которого еще больше снижают уровень оксида азота. Эти сдвиги гомеостаза отрицательно сказываются на всех видах метаболизма, усиливая дислипидемию, увеличивая склонность к свертыванию крови. Обследование подтвердило наличие у больных нарушение функции эндотелия, а прием в течение 16-ти недель ИАПФ – низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида – вместе с сахароснижающими препаратами оказывал положительный эффект: исследование кровотока плечевой артерии с помощью ультразвука при увеличении напряжения сдвига выявило улучшение состояния эндотелия. Снизилось артериальное давление – был достигнут целевой его уровень (диастолическое давление уменьшилось в среднем на 5 мм рт. ст., достигнув 83,5 мм рт.ст., а систолическое – на 10 мм рт.ст., составив в среднем 135,6 мм рт. ст.), нормализовался его суточный ритм. В процессе лечения эти нарушения еще больше уменьшились. Авторы указывают также на снижение инсулинорезистентности (уменьшен уровень гликолизированного гемоглобина, гликемии натощак).

После применения ИАПФ при ряде сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертонии, атеросклерозе, ХСН, метаболическом синдроме, инфаркте миокарда и т.п.) во многих случаях было обнаружено не только облегчение их течения, но и целый ряд дополнительных положительных эффектов, обусловленных прекращением воздействия ангиотензина-II (V.Dzau et al.,1985; 1994; Ю.А. Карпов, 2003; 2004; 2005). Механизм таких влияний сложен: кроме непосредственного вазоконстрикторного воздействия АТ-II на сосуды, а также вызванного им окислительного стресса и повышения активности САС, РААС блокирует также эффекты оксида азота.

Поскольку артериальная гипертония является значительным фактором риска развития инсульта, в большом количестве исследований доказан в этих случаях положительный эффект антигипертензивной терапии, в первую очередь – применение ИАПФ. Согласно сообщению И.Г.Фоминой («круглый стол» , 2000), профилактика инсультов – это лечение артериальной гипертонии, причем серьезным фактором риска является высокий уровень диастолического давления (выше 110 мм рт.ст.). Автор подчеркивает, что снижение АД должно быть небольшим и при этом не должен нарушаться мозговой кровоток. Прием *престариума* и создает соответствующие

условия: отсутствует риск развития гипотензии, престариум вызывает уменьшение толщины интимы, содержание в ней коллагена и увеличивает просвет мелких артерий.

Л.И.Ольбинская (2000) исследовала влияние *престариума* у больных хронической сердечной недостаточностью, для которой характерны хронические воспалительные реакции, легочная гипертензия, гипервентиляционный синдром при физических нагрузках и дисфункция эндотелия. Хроническая сердечная недостаточность, активируя моноциты, стимулирует выделение цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли, который способствует развитию фиброза миокарда. Это приводит к дисфункции эндотелия, что еще больше усиливает патологическое развитие процесса, так как нарушается равновесие между синтезом вазодилататоров и вазоконстрикторов в сторону преобладания последних. Происходит дальнейшее сужение сосудов, возрастание сопротивления в сосудистой системе, т.е. повышение артериального давления, дальнейшее нарушение состояния сердца и других органов. Ингибиторы АПФ, блокируя активность ангиотензина, способствуют восстановлению функции эндотелия: уменьшается действие цитокинов, концентрация коллагена, увеличивается продукция брадикинина, оксида азота. Благодаря чему в сердце уменьшаются воспалительные реакции, восстанавливается кровоток. Прием престариума понижал артериальное давление при наличии артериальной гипертензии, но не вызывал гипотонию при нормальном артериальном давлении.

Об аналогичных исследованиях с применением ингибитора ИАПФ *периндоприла* сообщила в своем обзоре Л.И.Ольбинская и в дальнейшем (2001). Через год лечения этим препаратом уменьшалось отношение толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосудов, увеличилась эластичность и растяжимость последних, особенно сонной артерии. Как известно, РААС может запускать апоптоз, активируя запрограммированный процесс смерти миоцитов. Применение ИАПФ *периндоприла* в ранние сроки от начала инфаркта приводило к уменьшению конечного диастолического и конечного систолического объемов, увеличению и систолического, и минутного объемов сердца.

Представляет интерес лечение *эналаприлом* артериальной гипертензии, сохранившейся после родов у женщин (О.Н.Ткачева и соавт.,2006). Авторы, тщательно обследовав больных, обнаружили у них повреждение эндотелия (нарушение эндотелийзависимых сосудистых реакций), микроальбуминурию, нарушение внутрпочечной гемодинамики, повышение индекса массы миокарда и ряд других нарушений сердечно-сосудистой системы. Лечение эналаприлом дало выраженный гипотензивный и органопротективный эффект, в том числе и нефропротективный, о

чем свидетельствовали и другие работы (М.В.Шестакова,2002; А.В.Барабашкина и соавт.,2004). Применявшееся лечение предупреждало развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Поэтому к ИАПФ привлечено внимание врачей почти всех специальностей. В последние годы медицинская периодическая литература переполнена сведениями как о положительных эффектах препаратов, ингибирующих АПФ, так и о наличии осложнений. Этому вопросу посвящены многочисленные дискуссии, международными ассоциациями врачей проводятся рандомизированные обследования больших контингентов больных гипертонией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В научных медицинских журналах постоянно обсуждаются разные стороны воздействия ИАПФ.

Такое обостренное внимание к этим препаратам объясняется тем, что повреждение эндотелия может коснуться многих систем и органов, вызвать нарушение функционирования на самых разных уровнях организации организма, а превращение АТ-II в агрессивный патогенный фактор усугубляет патологический процесс, организуя и формируя патологическую систему. В своем сообщении Ю.А.Карпов (2003) считает, что поскольку патогенное влияние РААС широко захватывает самые интимные процессы обмена веществ, применение ингибиторов АПФ он рекомендует при нефропатии, протекающей при диабете и без него. Автор, ссылаясь на многочисленные исследования в области состояния сосудистой регуляции у больных артериальной гипертонией и атеросклеротическими изменениями сосудов, обращает внимание на всем известный факт: у этих больных обнаруживаются признаки нарушения вазорегулирующей функции крупных артерий. Это выражается в отсутствии вазодилатации или даже сужении сосуда в ответ на введение ацетилхолина (см. выше). При наличии артериальной гипертонии, атеросклероза этот тип реакции носит генерализованный характер. В результате длительного повышения артериального давления возникают следующие изменения в сосудистой стенке: разрастание сосудистой стенки из-за гиперплазии и гипертрофии гладких мышц, увеличение продукции внеклеточного вещества. Все это приводит к утолщению стенок сосудов и уменьшению просвета последних. Эти процессы предшествуют развитию атеросклероза. Ю.А. Карпов (2005) сравнивал эффекты продолжительного лечения гипертонии двух групп больных:

* первая группа больных, леченных бета-блокатором *атенололом*,

* вторая группа больных, леченных *периндоприлом* (ингибитором АПФ).

У пациентов обеих групп артериальное давление понижалось. Обследование состояния мелких сосудов обнаружило наличие процесса ремоделирования: сосуды имели утолщенную оболочку и суженный диаметр (как и крупные артерии), их количество в тканях резко уменьшилось. После лечения бета-блокатором состояние мелких сосудов у больных почти не менялось. Но у больных, леченных периндоприлом, структура сосудов почти полностью восстанавливалась. Следовательно, подавление повышенной активности РААС способствует восстановлению функций сосудистого эндотелия, что означает нормализацию синтеза и выделения оксида азота и его благоприятного воздействия на состояние сосудов. Поскольку ангиотензин-II блокирует синтез оксида азота, разрушает брадикинин и имеющийся оксид азота, происходит нарушение сосудистой ауторегуляции. *Нормализация синтеза АТ-II ее восстанавливает:* сохранение брадикинина стимулирует синтез оксида азота, предохраняет его от разрушения, тем самым нормализуется активность факторов роста (прекращается разрастание мышечной оболочки сосудов, восстанавливается диаметр последних), создаются также условия для вазодилатации. Все это становится возможным благодаря нормализации функций эндотелия, что и необходимо для понижения артериального давления. Последнее отчетливо продемонстрировано в массовых исследованиях *HOPE/TREND*:

*восстанавливался баланс ангиотензин-II/ брадикинин (снижение первого и повышение второго);

*понижался уровень фактора некроза опухоли (признак уменьшения воспалительной реакции);

*уменьшалась скорость апоптоза эндотелия;

*повышение активности NO-синтазы

*увеличивалась периферическая перфузия – уменьшалась выраженность спазмов в приносящих микрососудах и застой в микроциркуляторном русле (В.В.Бранько и соавт.,1999).

В исследованиях, анализируемых Ю.А.Карповым (2003), отмечено отчетливое улучшение эндотелиальной функции у больных со стабильной формой ИБС после 6-месячной терапии *квинаприлом*. Авторы считают, что подавление АПФ ослабляет сосудосуживающий эффект ангиотензина и его способность вызывать образование супероксидных радикалов, усиливает образование оксида азота вследствие накопления брадикинина. Образовавшийся NO препятствует развитию адгезии и агрегации тромбоцитов, блокирует действие ЛПНП.

Изучение влияния ИАПФ на смертельные исходы от сердечно-сосудистых заболеваний проводилось на больших контингентах больных (исследования EUROPA, 12 тысяч пациентов, в 24 странах Европы, 2003). В группе больных, принимавших ингибитор АПФ *периндоприл*, эффективный антигипертензивный препарат, значительно снижался фактор риска (на 21% выше, чем при лечении другими антигипертензивными препаратами), отчетливо проявились антисклеротические изменения. Эти исследования и ряд других показали, что ингибиторы АПФ эффективны при артериальной гипертонии, атеросклерозе, сердечной недостаточности, поскольку оказывают благоприятное воздействие на вазотоническую активность периферических артерий, тромбообразование (А.Н.Gomma et al.,2002).

По данным О.Л.Барбараш и соавт. (2000), у морских свинок через 2 недели после острой окклюзии коронарного кровотока *каптоприл* уменьшал аритмию. Результаты опытов дают основание заключить, что «благоприятное влияние периндоприла на течение ИБС (снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности)» могут быть связаны с улучшением эндотелиальной функции (Ю.А.Карпов, 2005), поскольку каптоприл не только блокирует РААС, но и стимулирует образование брадикинина.

Аналогичны результаты и других исследований: основным механизмом вазопротекторного действия *периндоприла* считают его благоприятное влияние на функцию эндотелия. Продолжительное применение периндоприла у больных со стабильной ИБС привело к снижению содержания уровня фактора фон Виллебранда, повышенный уровень которого является предиктором неблагоприятного прогноза (доказано на основании сопоставления у 1157 больных в исследовании клинического течения заболевания с уровнем ф. Виллебранда).

Для лечения женщин с артериальной гипертонией в постменопаузе применялся препарат ИАПФ *моэксиприл* – пролекарство, которое в организме превращается в высокоактивный метаболит *моэксиприлит*. Клиническая эффективность моэксиприла была обнаружена у 82,2% женщин с артериальной гипертонией в период постменопаузы. В настоящее время моэксиприл широко применяется у женщин во второй половине их жизни при наличии артериальной гипертонии и всего ансамбля нарушений, характерных для метаболического синдрома (Б.А. Сидоренко и соавт., 1998; Б.Я. Барт и соавт., 2004; и др.). Применение моэксиприла у женщин в возрасте 55–60 лет уменьшает у них уровень артериального давления, гипертрофию левого желудочка, оказывает положительное влияние на течение таких заболеваний, как сахарный диабет, ожирение, ишемическая болезнь сердца, уменьшает

прогрессирование остеопороза. Не отмечено неблагоприятных воздействий мозексиприла на липидный и углеводный обмен.

Д.В.Преображенский и соавт.(2006), обобщив имеющиеся в литературе сведения об эффективности почти тридцатилетнего применения ИАПФ в кардиологии, пришли к следующему выводу: *основным эффектом ИАПФ является снижение активности*

АТ-II, что и оказывает положительное влияние на течение патологического процесса.

Благодаря понижению артериального давления снижается риск развития инфаркта миокарда. В результате применения *эналаприла* этот риск уменьшился на 24%, а развития остальных сердечно-сосудистых осложнений – на 27%. Согласно мнению J.Staessen et al. (2003), снижение риска сердечно-сосудистых осложнений обусловлено именно антигипертензивным действием ИАПФ, а не другими кардиопротективными или антиатерогенными эффектами. Д.В.Преображенский и соавт. (2006), анализируя результаты многочисленных исследований разных ИАПФ, подтверждают мнение

J. Staessen et al. Но имеются некоторые противоречивые сведения о наличии у ИАПФ *кантоприла* и *лизиноприла* таких эффектов, как прямое кардиопротекторное и церебропротекторное.

Аналогичные сомнения имеют место в отношении развития инсульта у больных сахарным диабетом типа 2. Но, по всей вероятности, потенциальными антиатерогенными и антиангинальными возможностями ИАПФ могут обладать. В обзоре указывается и на отсутствие доказательств наличия антиишемического эффекта.

С.Р.Гиляревский (2000) описал возможность благоприятного влияния ИАПФ на постинфарктное ремоделирование сердца.

Наблюдения в этом направлении продолжаются по сегодняшний день. В.В.Калюжин и соавт. (2006) изучали влияние продолжительного применения *эналаприла* на сердце, ремоделированное после перенесенного инфаркта миокарда с сохранением всех функций левого желудочка. Известно, что после инфаркта патологическое ремоделирование сердца продолжается, вызывая прогрессирующее расширение камер сердца, форма и масса левого желудочка продолжает меняться, что ухудшает состояние больного. Уже через три недели приема *эналаприла* у больных отмечалось улучшение общего состояния, возросла толерантность к физической нагрузке, наблюдалась положительная динамика артериального давления, отсутствовали признаки задержки жидкости в организме. При этом, начиная с 6-го месяца приема *эналаприла*, отчетливо понижалась масса левого желудочка в большей

степени за счет задней стенки желудочка и в меньшей – за счет межжелудочковой перегородки; было обнаружено улучшение податливости левого желудочка (его пассивных свойств растяжимости). Однако улучшения активных механизмов расслабления не произошло. На протяжении 6-месячного приема ИАПФ сократительная функция левого желудочка менялась мало. Авторы, на основании данных результатов, пришли к выводу, что положительные эффекты не зависят от состояния артериального давления как до, так и после лечения. Имели значение доза эналаприла, исходные значения конечнодиастолического объема, индексы массы тела, относительная толщина стенок желудочков и межжелудочковой перегородки.

В настоящее время ИАПФ делят по силе эффекта следующим образом:

*к сильным отнесены периндоприл и эналаприл;

*к слабым – рамиприл, кантоприл, мозексиприл.

Информация об эффектах ИАПФ свидетельствует, что эти лекарственные препараты предотвращают нарушение эндотелиальной функции, связанной и с увеличением возраста (K.Goto et al., 2000), препятствуют развитию дисфункции эндотелия таких состояний, как гипоксия и реперфузия ткани (N.Fujita et al., 2001).

Из данных литературы следует, что самым существенным положительным эффектом в результате применения ИАПФ является возможность *восстановления эндотелиальной функции*. Именно степенью выраженности этого эффекта и оценивается эффект лечебного действия ИАПФ (Г.Г.Арабидзе, Гр.Г.Арабидзе, 1997; и др.). Положительные эффекты ИАПФ обнаружены как в экспериментальных, так и клинических наблюдениях после применения нескольких поколений ИАПФ (Б.А. Сидоренко, 2000; Д.В. Преображенский и соавт., 2002).

А.И.Мартынов и соавт.(2000) описали необычное сочетание благоприятных эффектов при гипертензии под влиянием *омалатриата*, который ингибирует не только АПФ, но и нейтральную эндопептидазу, что позволяет предотвратить инактивацию брадикинина и натрийуретических пептидов.

В некоторых работах выявлено положительное влияние ИАПФ и при заболеваниях дыхательного аппарата, несмотря на то, что ИАПФ могут оказывать побочное действие в виде сухого кашля, одышки (H.Lunde et al., 1994; Б.А.Сидоренко, Д.В.Преображенский, 2000). Однако включение *кантоприла* в комплексную терапию пациентов с бронхиальной астмой приводит к прекращению приступов удушья, улучшению показателей функции внешнего дыхания. Тем не менее единого представления о характере влияния ИАПФ на состояние больных при бронхиальной астме и других заболеваниях легких пока нет, так как результаты противоречивы.

Поскольку первичной теорией патогенеза гипертонии являлась нейрогуморальная, оправдано было применение бета-блокаторов. Судя по имеющимся данным в настоящее время, эта терапия достаточно эффективна и в некоторой степени соответствует современным представлениям о патогенезе артериальной гипертонии. Поэтому, кроме ингибиторов АПФ, применяются также альфа- и бета-адреноблокаторы, ингибиторы ренина, вазопептидаз, эндотелина, цитокинов и др. Все перечисленные формы нарушения гомеостаза в какой-то мере взаимосвязаны, вносят свой вклад в повреждение эндотелия, запускают свою патогенетическую цепь, которая образует со всеми остальными сложную сеть. По сути, патогенетический механизм заболеваний сердечно-сосудистой системы настолько сложен и индивидуален, что в каждом отдельном случае требуется тщательный анализ.

Немалую роль играют и препараты, нормализующие в организме обмен кальция и натрия, липопротеидемию. Особенно большое участие в патогенезе артериальной гипертонии и ее последствий принимает также симпатoadреналовая система. Нормализация функций РААС неминуемо должна способствовать нормализации активности и САС, следствием чего станет постепенное восстановление функций эндотелия, нормализуется синтез оксида азота, брадикинина. Это уменьшит переход оксида азота в пероксиформу, что сохранит сосудистый эффект на вазодилататоры. Кроме того, станет меньше количество активных ионов кислорода (т.е. будет ослабевать оксидантный стресс). В итоге, погашение препаратами ИАПФ агрессивной активности ангиотензина-II должно привести к разрушению всей патогенетической системы АТ-II, результатом чего будет *восстановление функции эндотелия*.

Основываясь на описанной выше схеме воздействий ИАПФ, многие исследователи продолжают считать, что ингибиторы АПФ в настоящее время являются основной группой препаратов для лечения ХСН (О.А. Остроумова, Р.Е.Дубинская, 2005; Д.В. Преображенский и соавт., 2006; и др.). О.А.Остроумова и соавт. (2004), опираясь на собственные наблюдения и ссылаясь на соответствующую литературу, приходят к выводу, что наиболее экономичным может считаться лечение эналаприлом: снижается частота госпитализации таких больных и уменьшаются побочные эффекты.

Ингибиторы АПФ оказывают нормализующее влияние и на гемостаз. Показано, что прием ИАПФ *капотена* больными бронхиальной астмой и артериальной гипертонией уменьшает распад брадикинина. Количество брадикинина возрастает, что способствует синтезу и сохранению оксида азота и простациклина. Оба эти фактора являются не только вазодилататорами, блокирующими кроме того синтез вазоконстрикторов, но и активными блокаторами гемокоагуляции.

Однако лечебный эффект ИАПФ очень часто наблюдается только при назначении *высоких* доз этих препаратов. В литературе сведения об эффективности применения высоких доз ИАПФ противоречивы. Так, при некоторых исследованиях, в которых применялись высокие дозы ИАПФ, не было обнаружено положительных влияний на частоту летальности при сердечной недостаточности (The NETWORK Investigators, 1998; С.Р.Гиляревский, 2000; Д.В. Преображенский, Б.А.Сидоров, 2000). В.В.Калюжин и соавт. (2006) также отметили, что при продолжительном лечении эналаприлом не происходило снижения диастолического и систолического объемов. Это авторы объясняют наличием позднего прогрессирующего постинфарктного ремоделирования, в результате чего произошло развитие кардиомегалии.

Противоречиво также мнение и об эффективности применения ингибиторов АПФ при диастолической сердечной недостаточности. Имеются сведения о том, что у больных с хронической сердечной недостаточностью, получавших ИАПФ в течение шести месяцев, дилатация желудочков продолжалась (Н.А.Мазур, В.Г.Черевко, 1998). Н.А. Мазур (1998) считает, что ИАПФ не улучшают диастолическую функцию сердца. По данным И.М. Кахновского и соавт. (1998), прием ИАПФ может даже ухудшить показатели диастолической функции миокарда. Это положение было подтверждено массовыми исследованиями *MADAM*: большие дозы ИАПФ способны вызвать в качестве побочного эффекта сильную аллергическую реакцию, резкое падение артериального давления, в результате чего может нарушиться мозговой кровоток, возникнуть сухой кашель.

Основными причинами таких неудач авторы называют следующие:

*ИАПФ не в состоянии полностью блокировать синтез ангиотензина-II, так как его образование осуществляется не только при участии АПФ, но и другими тканевыми ферментами;

*часто имеется потребность применять большие дозы ИАПФ, что угрожает побочными явлениями;

*у части больных ИАПФ не дает ожидаемого эффекта, а у других со временем ИАПФ перестают оказывать положительную реакцию, так как возникает эффект «ускользания» (отсутствие ответа, что характерно для многих препаратов при продолжительной монотерапии);

*блокада РААС может спровоцировать активность других систем, повышающих артериальное давление, или вызывать резкое его падение;

*согласно многочисленным исследованиям, отсутствуют достоверные доказательства способности ИАПФ тормозить прогрессирование атеросклероза;

*все же экспериментально обнаружено уменьшение повреждающего эффекта ангиотензина-II на эндотелий сосудов (N.Hedner, X. Sun, 1997), что способствует восстановлению его регуляторных способностей.

Известные в литературе сведения о применении ИАПФ, можно обобщить следующим образом.

Сердечно-сосудистые эффекты ИАПФ:

- *антигипертензивное действие (церебропротекция, уменьшение потребности в O₂);
- *обратное развитие гипертрофии левого желудочка (кардиопротекция, уменьшение потребности миокарда в кислороде);
- *предотвращение дилатации левого желудочка (кардиопротекция), снижение массы миокарда;
- *уменьшение риска внезапной смерти;
- *улучшение регионарного кровообращения во многих органах;
- *новообразование капилляров в миокарде;
- *ослабление эндотелиальной дисфункции;
- *подавление гипертрофии гладкой мускулатуры и фиброзных изменений в стенке артерий (увеличение просвета сосудов).

Нейрогуморальные эффекты ИАПФ:

- *снижение активности САС;
- *повышение тонуса парасимпатической нервной системы;
- *нормализация барорецептивной сосудистой регуляции;
- *активация калликреин-кининовой системы;
- *увеличение синтеза и выделения оксида азота и простациклина;
- *увеличение высвобождения тканевого активатора плазминогена и уменьшение образования ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (т.е. повышение фибринолитической активности крови);
- *уменьшение секреции эндотелина-1.

Другие эффекты:

- *улучшение метаболизма глюкозы;
- *торможение агрегации тромбоцитов;
- *противовоспалительное действие.

Тем не менее представлены многочисленные факты, свидетельствующие о том, что ИАПФ для получения положительного эффекта должен применяться в больших дозах или в течение продолжительного времени. Но такое применение этих препаратов может вызвать многочисленные осложнения. Поэтому в каждом отдельном случае

важно суметь скорректировать возможные побочные эффекты. Так, Д. В. Преображенский и соавт.(2002), основываясь на механизмах действия ИАПФ, предлагают применение ИАПФ комбинировать с небольшими дозами аспирина, так как ИАПФ, высвобождает брадикинин, который стимулирует, в свою очередь, образование простагландинов с разными свойствами. Дальнейшее преобразование последних зависит от характера присутствующих ферментов, часто осложняясь воспалением (В.Horning et al., 1997). Аспирин поможет избежать синтеза различных провоспалительных веществ.

Применение ИАПФ не всегда в состоянии блокировать синтез ангиотензина-II, поскольку этот гормон образуется не только в эндотелии. Его образование отмечено во многих тканях (например, хорошо изучена система ангиотензина в сердце). Поэтому с целью более полной блокады эффектов РААС используется дополнительно и другой вариант комплексной терапии: наряду с назначением ИАПФ применяют блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР). Это означает, что наряду с уменьшением синтеза ангиотензина (его количества), дополнительно блокируется воздействие оставшегося гормона на эффекторы.

Судя по имеющимся по этому поводу сведениям в литературе, при сочетании ингибиторов АПФ с блокаторами АГ-рецепторов лечебное воздействие более выражено, меньше побочных эффектов. Исследователи считают, что комбинация ингибиторов АПФ с блокаторами АГ уменьшает и образование ангиотензина-II и его воздействие на ткани. В этих условиях одновременно повышается синтез и выделение оксида азота, простациклина и уменьшается содержание эндотелина в крови. Итогом является улучшение эндотелийзависимых реакций сосудов.

Поскольку заболевания сердечно-сосудистой системы полиэтиологичны и полипатогенны, А.И.Мартынов и соавт. (2005) предлагают такие комбинации БАВ, которые способны воздействовать и на другие патогенетические пути заболевания. При этом уменьшается доза применяемого ИАПФ (т.е. факторы риска), воздействие становится разносторонним. Авторы, опираясь на тесные взаимоотношения и взаимосвязи многих активных систем, учитывают возможность их взаимостимуляции и их воздействия на одни и те же патологические процессы с различных, порой противоположных сторон. Следует иметь в виду, что при блокаде одного из механизмов развития патологического процесса, в частности гипертонии, могут стимулироваться другие механизмы, участвующие в развитии этой же патологии. По выражению В.И.Маколкина, организм как бы пытается удерживать повышенное артериальное давление. Так, мочегонные препараты и антагонисты кальция активируют РААС и САС, а ИАПФ вызывает усиленное образование ренина. Поэтому авторы предлагают вместо монотерапии одними ИАПФ *комбинированную терапию*: совместно

с диуретиками, или с антагонистами кальция, или с бета-блокаторами. Аналогичное мнение высказывают многие клиницисты. В настоящее время разрабатываются даже специальные таблетки, содержащие два или даже больше соответствующих градиентов. Так, блокирование РААС ИАПФ замедляет прогрессирование хронической сердечной недостаточности, а дополнительное применение бета-блокаторов усиливает положительные эффекты и снижает уровень смертности (Р.Вилленхаймер и соавт., 2005), т.е. комбинированная терапия более эффективна, особенно у пожилых пациентов. Согласно мнению многих клиницистов, комбинации препаратов с разным механизмом действия дают более надежный, положительный эффект (Н.В.Верещагин и соавт., 2004; Р.Г.Оганов и соавт., 2004; и др.):

- *обеспечивает у большинства пациентов адекватное вмешательство, воздействуя на разные звенья патологического процесса, ограничивает от возможности «перевеса» других механизмов патологического процесса, снижая вероятность осложнений;

- *дает возможность уменьшить дозу применяемых препаратов;

- *в каждом отдельном случае необходимо оценивать ситуацию и создавать комбинации препаратов и их доз, соответствующих индивидуальным особенностям больного;

- *стоимость комбинированных препаратов меньше.

В.Ю.Мареев (2003), учитывая важную роль гиперактивности РААС в осложнениях многих сердечно-сосудистых заболеваний, проанализировал результаты ряда новых массовых исследований, в которых изучалось влияние ингибиторов АПФ. Автор считает доказанным, что наряду с блокадой РААС, ИАПФ оказывают следующие эффекты:

- *активизируют калликреин-кининовую систему, что способствует повышению синтеза простациклина и оксида азота;

- *оказывают антисклеротическое действие и замедляют рост бляшек;

- *стабилизируют бляшки, что уменьшает вероятность их разрыва;

- *улучшают эндотелиальные функции сосудов;

- *повышают фибринолитическую активность крови;

- *блокируют ремоделирование сосудов;

- *снижают артериальное давление;

- *уменьшают гипертрофию левого желудочка.

Анализируя результаты массовых исследований применения ИАПФ (*HOPE, EUROPA, SOLVD, PROGRESS*), автор очень осторожен в выводах. Считает, что на основании полученных результатов препараты ингибирующие РААС, можно назначать

любому больному, перенесшему острый инфаркт миокарда. Антисклеротический эффект этих препаратов сомнителен.

Примечание. Особая область факторов риска – это влияние экологических факторов, к которым относятся резкие колебания температуры, солнечного излучения, влажности, барометрического давления, состава вдыхаемого воздуха, а также силы земного притяжения при полетах в космос и погружениях на глубину. Описание этих влияний на человека составляет огромную область, требующую особого внимания.

5.7.2. Заключение: о роли факторов риска и некоторых особенностях их взаимоотношений

Анализируя основные принципы формирования факторов риска и их значение, многие исследователи пришли к следующему выводу: почти все названные факторы являются результатом *нарушения основных положений здорового образа жизни*. Однако следует иметь ввиду наличие разных наследственных генных повреждений, а также потенциально поврежденных генов, что создает так называемую предрасположенность к определенным факторам внешней среды, определенным ситуациям и т.п.

По мнению многих ученых-медиков, наиболее рациональным методом повышения сопротивляемости организма является изменение образа жизни – так называемая *немедикоментозная терапия*. В частности, Е.В.Фролова и соавт. (2004) испытали этот метод с благоприятным эффектом даже у больных артериальной гипертонией.

Основными принципами немедикоментозной профилактической терапии служат следующие положения:

*дозированная физическая нагрузка под контролем частоты пульса (первоначально частота пульса не должна превышать 50% максимальной возрастной, постепенно ее можно увеличивать до 70%);

*снижение потребления натрия (предварительно с больными проводились беседы о роли натрия в регуляции артериального давления);

*диетические рекомендации составлялись индивидуально с учетом всех необходимых факторов (веса, роста, возраста, дополнительной рабочей нагрузки, имеющихся заболеваний), учитывалось соотношение растительных и животных жиров, наличие обязательных аминокислот, витаминов;

*больные должны вести дневники, в которых отмечают основные показатели своего состояния.

Указанный метод начинает приобретать все больше последователей.

Однако следует иметь ввиду еще одну особенность факторов риска: *формирование цепочечной реакции*. Если в результате ряда нарушений образа жизни или воздействия экстремальных факторов (инфекции, механические или психические травмы и т.п.) возникают небольшие изменения гомеостатических параметров (сдвиги рН, количества или состава крови, вышеперечисленные отклонения от нормы биологически активных веществ, гормонов или нарушения тонуса САС и т.п.) при внимательном отношении к себе человек *еще имеет возможность их компенсировать*, так как организм располагает рядом резервов. Но, как сказано выше, объем резервных механизмов ограничен, нарастание сдвигов гомеостаза опасно в первую очередь в связи с тем, что при этом *повреждается эндотелий*. Возникает новый очень грозный фактор риска, уже более высокого уровня, который хуже компенсируется. Это новое состояние является более *сильным* фактором риска, поскольку способствует дальнейшему нарушению гомеостаза. Возникает более высокий уровень повреждения и соответственно *более значительный фактор риска*. Но и этот этап формирования факторов риска становится ступенькой к развитию более тяжелых поражений в организме. Эндотелий в состоянии дисфункции поддерживает воздействия патологических агентов или даже сам становится инициатором повреждений сердечно-сосудистой системы, которая в новом свете роли эндотелия можно назвать *регуляторной* наряду с нервной и эндокринной.

Следующим этапом развития факторов риска становятся еще более тяжелые патологии: артериальная гипертензия, атеросклероз или различные формы нарушения метаболизма. Так, повышенное артериальное давление, по мнению многих клиницистов, считается одним из основных независимых факторов риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности (P.W.Armstrong, 1988; Ю.А.Карпов, 2005; и др.). Однако и на этом иерархия факторов риска не заканчивается. Прогрессирование патологии влечет за собой еще более грозные осложнения. Для сердечно-сосудистых заболеваний – это сердечная недостаточность, инфаркты, инсульты – все то, что может привести к конечному исходу (смерти).

Крупномасштабные исследования свидетельствуют о том, что уровни повышения систолического и диастолического АД коррелируют с показателями смертности от ишемической болезни сердца (ИБС). Наоборот, снижение АД уменьшает тяжелые осложнения. При повышенном АД в сосудах с дисфункцией эндотелия возрастает

напряжение сдвига, что вызывает неадекватную реакцию: вместо расширения сосуда, происходит его сужение, уменьшается кровоснабжение ткани.

В последние годы появились сведения о ряде дополнительных факторов риска, связанных с атеросклерозом и являющихся очень часто предвестниками поражения сердечно-сосудистой системы (Е.И.Соколов и соавт., 2005). К ним относятся гомоцистеин, фибриноген, фибринолиз, измененная реактивность тромбоцитов, коагуляция, маркеры воспаления, дислиппротеинемия, мелкие плотные частицы ЛПНП, резкие нарушения констант БАВ и др.

Таким образом, если началом повреждения эндотелия является неправильный образ жизни, экстремальные ситуации, которые могут еще нивелироваться резервами организма, то итогом всей цепочки преобразований факторов риска может стать смертельный исход, поскольку факторы риска имеют тенденцию становиться все более и более *грозными*.

Для факторов риска характерно постепенное усложнение, увеличение их патогенности. Не встречая сопротивления со стороны организма (когда в нем резко уменьшаются резервы и их восполнение недостаточно), факторы риска приобретают тенденцию к образованию своеобразной пирамиды, вершиной которой становится угроза жизни. Важным звеном в этой пирамиде является *дисфункция эндотелия*. Нормализация состояния эндотелия может разрушить всю пирамиду факторов риска или хотя бы приостановить ее дальнейший рост.

Патогенность факторов риска нарастает также при их комбинации, так как многие заболевания патогенно-этиологичны. Н.А.Грацианский (2004) на основании обобщения сообщений исследователей Европейского кардиологического общества предложил следующий перечень факторов риска инфаркта миокарда:

- *нарушение соотношений аполипопротеинов В и А-1;
- *курение;
- *диабет;
- *гипертония;
- *абдоминальное ожирение;
- *психосоциальные параметры (стресс, депрессия);
- *недостаточная физическая подвижность;
- *потребление алкоголя;
- *нерациональное питание и др.

По мнению цитируемых исследователей, при наличии девяти перечисленных выше факторов риска инфаркт миокарда возникает в 90% случаев.

Естественно, в нашем коротком сообщении проанализировать все факторы риска невозможно, даже назвать их составляет большие трудности, т.к. избыток или недостатка чего-либо из окружающей среды, или социальные трудности, психологические переживания, неблагоприятные наследственные факторы и т.п. – все это может стать индивидуальным фактором риска.

ЧАСТЬ III

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ

И НЕКОТОРЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Согласно многочисленным наблюдениям, при повреждении или даже при

дисфункции эндотелия в нем происходят следующие основные изменения:

*на поверхности эндотелия уменьшается плотность рецепторов, раздражение которых в норме приводит к образованию оксида азота и других вазодилататоров;

*в поврежденном эндотелии нарушается синтез оксида азота и возрастает образование вазоконстрикторов и антикоагулянтов, в первую очередь активизируются РААС, увеличивается синтез эндотелинов, поэтому реакция эндотелия на вазодилататоры извращается – вместо дилатации возникает констрикция сосудов;

*стимулируются процессы гемокоагуляции;

*в нарушении функции эндотелия большую роль играет неконтролируемый поток ионов кальция, который может блокировать активность митохондрий (Ю. В. Постнов, 2005) и способствовать формированию аномального ответа сосудов на физиологические стимулы;

*повреждение эндотелия может привести к обнажению внутреннего мышечного слоя сосудов; в этом случае гормоны и другие БАВ, находящиеся в крови, действуют прямо на мышечную оболочку (без демпфирующего влияния эндотелия);

*обнаружена прямая связь между величиной систолического и диастолического артериального давления с уровнем интерлейкина-6, С-реактивного белка в плазме крови и потокзависимой дилатацией плечевой артерии (что характеризует состояние эндотелия).

В результате теоретических и клинических исследований за последние 15 – 20 лет отчетливо сформулировались следующие основные положения:

1) при любом сердечно-сосудистом заболевании имеет место повреждение эндотелия, что может либо быть ключевым звеном данной патологии, либо процессом, поддерживающим развитие последней;

- 2) лечение сердечно-сосудистых заболеваний – должно быть патогенетическим, для чего в первую очередь требуется восстановление функции *эндотелия*;
- 3) ведущим звеном в патогенезе эндотелиальной дисфункции является нарушение синтеза и выделения оксида азота.

ГЛАВА VI. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ НЕКОТОРЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

6.1. Артериальная гипертония

Артериальная гипертония встречается у 55% пожилых женщин и более чем у 40% пожилых мужчин. Характеризуется артериальная гипертония специфическим поражением сосудов, в том числе и отдела микроциркуляции – главного звена сосудистой системы, обеспечивающего обмен веществ между кровью и тканью (Н.А.Strijker-Boudier et al.,1992). Поэтому при артериальной гипертонии страдает, во-первых, обмен веществ в органах и, во-вторых, из-за увеличенной нагрузки на сердце развивается хроническая сердечная недостаточность, возникают инфаркты, инсульты. У 60% больных артериальной гипертонией имеет место компенсаторная гипертрофия миокарда, особенно при наличии у данного больного соответствующего гена.

Ю.А.Карпов (2005), ссылаясь на результаты собственных наблюдений и многочисленных рандомизированных обследований (в частности, программы *ПРЕМЬЕРА*), приходит к выводу, что «повышенное артериальное давление является одним из независимых факторов риска развития атеросклероза и ИБС, а также сердечной недостаточности», так как является одним из сильных повреждающих факторов целостности эндотелия.

Анализируя имеющиеся гипотезы патогенеза гипертонии, Ю.В.Постнов (2004) отдает должное мнению таких ученых, как И.В. Давыдовский, который считал различные формы повышения артериального давления как приспособительную реакцию, т.е. фактически поставил вопрос о том, *к чему и почему* приспособляется АД. Попыток ответить на этот вопрос было и имеется в настоящее время много. Анализируя механизмы влияния различных антигипертензивных препаратов, тщательно их сопоставляют с известными механизмами регуляции АД.

При лечении больных артериальной гипертонией рекомендуется добиваться снижения систолического артериального давления на 9 мм рт. ст. При этом уменьшается частота развития инсультов на 35%. При снижении диастолического

артериального давления на 5% аналогичные осложнения уменьшаются на 21%. А.И.Мартынов и В.С.Задонченко (2003), обобщая результаты научного семинара, посвященного артериальной гипертензии, основное положительное влияние антигипертензивной терапии расценивают именно с позиций уменьшения осложнений и дальнейшего повреждения органов. Имеет значение не только уровень артериального давления, но и наличие сопутствующих заболеваний. Если при лечении артериальной гипертензии целевое понижение артериального давления составляет 140/90 мм рт.ст., то при лечении больных, у которых имеется сочетание артериальной гипертензии с сахарным диабетом типа 2 или протеинурией, целевой уровень понижения артериального давления должен быть ниже. Большое значение имеет наличие и других дополнительных факторов риска. Чем больше сочетаний факторов риска присоединяется к артериальной гипертензии, тем сложнее процесс лечения.

В этих случаях немедикаментозная терапия в «чистом виде» (диета, физические нагрузки, изменение образа жизни и т.п.) уже мало эффективна.

Обобщая результаты многоцентровых, рандомизированных исследований, А.И.Мартынов и В.С.Задонченко (2003), как и многие другие исследователи (М.Г.Глезер, 2005; и др.) предлагают основой лекарственной терапии артериальной гипертензии комбинацию антигипертензивных препаратов.

Согласно современным представлениям, освещенным в периодической печати, зафиксированным в резолюциях тематических конференций и т.п., *дисфункция эндотелия* – одна из важнейших причин развития сосудистых заболеваний, в том числе и артериальной гипертензии (О.Н.Якименко, 2004; и др.). Поэтому важнейшей целью антигипертензивной терапии, по мнению многих клиницистов (что выражено и в решениях научных конференций по данному вопросу), является *коррекция эндотелиальной дисфункции* (Т.Santoso, 2000; и др.). Особенно серьезным нарушением при дисфункции эндотелия является, уменьшение биодоступности *оксида азота* в результате повреждения следующих механизмов:

*внутриклеточный оксидативный стресс становится «ловушкой» для оксида азота (особенно супероксидион – O_2^-), нейтрализуя активность синтазы оксида азота, выключает тем самым самую мощную сосудодилататорную систему, что приводит к уменьшению синтеза NO, одновременно увеличивая синтез ангиотензина-II (L.Gliadoni et al., 1998;), который способствует окислению уже синтезированного оксида азота, а также увеличивает блокаду его синтеза;

*состояние калликреин-кининовой системы зависит от тяжести течения артериальной гипертензии – при АГ первой степени происходит активизация

калликреин-кининовой системы за счет увеличения количества предшественника прекалликреина; прогрессирование гипертонии (2-я степень) приводит к усиленному расходованию прекалликреина и снижению активности ингибиторов, в результате чего возрастает концентрация калликреина;

*на поверхности эндотелия уменьшается плотность рецепторов, раздражение которых в норме приводит к увеличению образования оксида азота;

*в поврежденном эндотелии синтезируются в повышенном количестве вазоконстрикторы (ангиотензин, эндотелины), реакция сосудов на вазодилататоры (например, ацетилхолин) извращается – вместо дилатации возникает констрикция ;

*в нарушении функции эндотелия большую роль играет неконтролируемый поток ионов кальция в клетку, что может блокировать активность митохондрий (Ю.В.Постнов,2004) и, соответственно, уменьшать продукцию энергии.

Согласно имеющимся сведениям (Ю.В.Постнов, 1995;2004; и др.), при эссенциальной гипертонии содержание ионов кальция увеличено во всех клетках, включая и электроневозбудимые (эритроциты, тромбоциты). Повреждение клеточных мембран нарушает активность кальций-калиевых каналов в результате повышенной активности вазоконстрикторных гормонов: последние вызывают деполяризацию мембраны, что активизирует кальцийзависимые калиевые каналы.

Описанные процессы, возникнув при дисфункции эндотелия, могут прогрессировать и усугублять повреждение, особенно в случаях предрасположенности (соответствующая наследственность). При артериальной гипертонии имеет место нарушение нормальной *эндотелийзависимой* вазодилаторной функции сосудов, поскольку уменьшается синтез и выделение оксида азота, простаглицина, создается дисбаланс в калликреин-кининовой системе, повышается образование тромбксана, ангиотензина-II.

В настоящее время не оставляет сомнения, что артериальная гипертония полиэтиологична и полипатогенетична. Тем не менее не все патогенетические факторы равноценны. Используя в качестве естественной модели артериальной гипертонии спонтанно гипертензивных крыс, Ю.В.Постнов (2004) разработал теорию патогенеза этого заболевания с позиции *первопричины, или детерминанты уровня артериального давления* (по А.Гайтону,1980). Понятие детерминанты означает основной, ведущий фактор, который преимущественно определяет исследуемый процесс, в данном случае речь идет о детерминанте величины артериального давления, т.е. какой фактор или какие факторы определяют уровень артериального давления. Все механизмы

регуляции выполняют лишь роль *исполнителей детерминанты*, приспособливая уровень артериального давления к ведущему, организующему компоненту.

Поток крови должен, в первую очередь, удовлетворять *аэробный обмен веществ* в организме. По мнению Ю.В.Постнова (2005) *недостаточное образование АТФ в митохондриях является причиной повреждения плазматических мембран и развития артериальной гипертензии*. При разобщении окислительного фосфорилирования происходит следующее: вместо образования из аденозинтрифосфорной кислоты АДФ + фосфорная кислота и энергия, которая используется клетками, образовавшаяся энергия рассеивается, превращаясь в тепловую.

Нарушение микроструктуры и свойств клеточных мембран SHR-крыс имеет место еще в предгипертонической стадии (возраст крысят 3–4 недели), что выражается повышением их проницаемости. У больных эссенциальной гипертензией тоже имеются изменения в мембранах – нарушен состав мембранных белков цитоскелета, что приводит к уменьшению объема и формы эритроцитов, а также к повреждению ионотранспортной функции их мембран. Повышенное артериальное давление, по мнению многих исследователей, является одним из основных факторов, *повреждающих эндотелиальный слой артерий* (V.Dzau et al., 1985). У крыс со спонтанной гипертензией Z.Zhu et al. (2001) обнаружили значительное повреждение мембран не только эндотелия, но и многих других клеток организма. Эндотелиальная дисфункция при гипертензии рассматривается как *начальный этап атеросклероза* (Ю.А. Карпов, 2003, 2005). Поэтому, как вытекает из многочисленных публикаций, очень важно направить лечебные воздействия на *нормализацию состояния эндотелия*, и соответственно, артериального давления.

При артериальной гипертензии в результате повреждения клеточных мембран и повышения их проницаемости нарушается транспорт ионов кальция, который осуществляется циклично mPT-кальциевыми каналами, расположенными на внутренней мембране митохондрий. Транспорт ионов кальция в митохондриях происходит по градиенту их концентрации в обмен на протоны. Обратное движение стимулируется изменением рН цитозоля с участием энергии АТФ или Фр. Повреждение митохондриальной мембраны нарушает работу кальциевого насоса: кальциевая перегрузка митохондрий блокирует их активность, образование энергии в митохондриях становится недостаточным для адекватной активности кальциевого насоса.

В физиологических условиях Ca^{2+} является регулятором образования энергии в митохондриях: ионы кальция оказывают влияние на превращение энергии

трансмембранного протонного градиента внутренней митохондриальной мембраны (протонной движущей силы – proton motive force (J.Darnell et al.,1990) в энергию АТФ.

При гипертензии ионы кальция накапливаются в митохондриях *в избытке*, так как митохондрии не обладают таким количеством энергии, чтобы наладить работу протонной движущей силы: транспортировать кальций из митохондрии в протоплазму клеток против градиента концентрации в обмен на протоны.

В норме движение ионов кальция из цитоплазмы в митохондрии и обратно носит циклический характер, который определяется двумя механизмами: более слабым $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменом и более эффективным – потенциалзависимыми mPT- каналами, расположенными на внутренней митохондриальной мембране (mitochondrial permeability transition pores). В норме каналы работают циклично, соответственно циклическим колебанием рН (ионов водорода). Каналы открываются при следующих условиях (R.J.Miller,1998):

- *накоплению в цитоплазме ионизированного кальция;
- *высоком рН;
- *деполяризации мембраны;
- *появлении в матриксе окисляющих веществ.

В физиологических условиях при повышении концентрации ионизированного кальция в цитоплазме он заходит в митохондрии по электрохимическому градиенту в обмен на протоны. Когда рН матрикса повышается, поры открываются и кальций выходит из митохондрий. Циклическое функционирование mPT-каналов создает в цитозоле пикообразные повышения концентраций ионизированного кальция, что необходимо для преобразования и усиления сигналов, поступающих по клеточной фосфоинозитидной сигнальной системе. Тем самым опосредуется регуляторная связь систем интеграции организменного уровня с энергетическими процессами на уровне клетки. Сравнительное исследование проводимости изолированных mPT-пор митохондрий печени SRT крыс и контрольных нормотензивных обнаружено уменьшение мощности главного механизма выведения кальция из митохондрий у крыс SRT из-за недостаточного образования АТФ и Фр в митохондриях по механизму разобщения окислительного фосфорилирования. Характерно, что в этот период у крыс со спонтанной гипертензией отмечается повышение температуры как следствие истечения в ткани протонов, не использованных для синтеза АТФ (M.G.Collins et al.,1987). Этот факт подтвержден прямыми исследованиями синтеза АТФ у спонтанногипертензивных и обычных крыс – SHR и WKY.

Имеющаяся при гипертензии дисфункция митохондриального энергообразования и, следовательно, дефицит энергии при артериальной гипертензии – следствие кальциевой перегрузки митохондрий. Причиной является генерализованное нарушение

структуры и функции клеточных мембран (Ю.В.Постнов, 1998; 2001; 2004; 2005; и др.). Дисфункция митохондрий приводит к образованию побочных продуктов – реактивных окислительных радикалов, нарушающих работу тканевой дыхательной цепи, что еще больше угнетает энергопродукцию митохондрий. При этом происходит дальнейшее повреждение эндотелия, превращение оксида азота в пероксинитрит, что также нарушает вазодилататорную функцию (R.J.Miller,1998).

Итак, энергетический дефицит в результате блокады митохондрий кальцием превышает требования к уровню артериального давления.

Согласно результатам исследований Ю.В.Постнова и его сотрудников, а также на основании клинических и экспериментальных данных, авторы приходят к выводу, что детерминантой гипертонии является *повреждение сосудистой стенки с нарушением эндотелиальной функции, т.е. нарушение структуры клеточных мембран (V.Dzau et al.,2000)*. Таким образом, согласно теории Ю.В.Постнова, основой детерминанты артериальной гипертонии является *нарушение структуры и функции клеточных мембран, приводящее к подавлению энергообразования в митохондриях*. Во главу угла Ю.В.Постнов ставит основное положение о свойствах живого, а именно: *осуществление обмена веществ*, что возможно только при наличии структурной и функциональной асимметрии клеточных мембран. В частности, в норме большую роль играет неравновесное распределение ионов между вне- и внутриклеточной средой (*ионная асимметрия*), создающее трансмембранный градиент ионных концентраций, т.е. своеобразное депо энергии. Для поддержания ионных градиентов, используемых клеткой в процессе обмена веществ, а также для поддержания ионной асимметрии в связи с пассивной ионной утечкой по градиенту концентрации, необходимы: *избирательная (селективная) проницаемость клеточных мембран и энергозависимые ионные насосы*. Энергия, требуемая для ионных насосов, образуется в митохондриях по механизму окислительного фосфорилирования.

Вне- и внутриклеточная среды отличаются ионным составом, в особенности это касается таких ионов, как калий, кальций, натрий, хлор. На клеточной мембране поэтому имеется ионная асимметрия, которая поддерживается полупроницаемыми свойствами мембраны, наличием энергии для ионных насосов. Ионная асимметрия – очень существенный фактор в обеспечении обмена веществ клетки. Внутриклеточная среда богаче калием, а внеклеточная – кальцием, натрием, хлором. В создании и поддержании ионных градиентов необходима энергия. Обмен ионами между вне- и внутриклеточной средами свидетельствует о *наличии тесной взаимосвязи между*

состоянием кровотока (в первую очередь, артериального давления) и состоянием обмена веществ (энергообразованием в митохондриях).

Нарушение активного транспорта ионов из-за снижения энергообразования приводит к увеличению содержания внутриклеточного кальция, который играет роль триггера в активации фосфолипазы А, в результате чего происходит деацилирование мембранных фосфолипидов. Запускается каскад арахидоновой кислоты с образованием таких БАВ, как простагландины, тромбоксан, активные радикалы кислорода.

Увеличение содержания внутриклеточных ионов кальция играет несомненно определенную роль в патогенезе артериальной гипертонии. Это подтверждается положительным влиянием антагонистов кальция в купировании гипертонических кризов и даже для длительного лечения больных гипертонией. К таким препаратам в последнее время относят, например, нифедипин пролонгированного действия (Рекомендации для лечения гипертонии, 1999).

Однако объяснить, по мнению многих исследователей, нарушение регуляции артериального давления (возникновение артериальной гипертензии) только *одним механизмом* недостаточно. Многие исследователи полагают, что в каждой из существующих теорий артериальной гипертензии имеется зерно истины. Так, по В.М.Хаютину (1996), теории Г.Ф.Ланга и А.Л.Мясникова о значении таких факторов, как психоэмоциональное напряжение в развитии гипертонической болезни, согласно современным данным, имеют ряд достоверных доказательств. Особенно большое значение придается наличию постоянного возбуждения симпатической нервной системы. Об этом свидетельствуют положительные эффекты бета-адреноблокаторов, которые применялись одними из первых при лечении артериальной гипертонии. Эффект блокады симпатической нервной системы оказывался благоприятным (как сейчас уже известно, одновременно уменьшаются и эффекты ангиотензинальдостероновой системы, тесно взаимодействующей с САС). Эта реакция имеет место и в обратном направлении: применение ингибиторов АПФ (ИАПФ) тоже оказывает благоприятный эффект, так как вместе с РААС блокируется в какой-то степени и САС.

В.Folkow разработал схему патогенеза гипертонической болезни. В.М.Хаютин и сотрудники, положив эту схему в фундамент своей теории, на основании экспериментальных исследований выделили основные механизмы *саморегуляции*, участвующие в поддержании или нарушении уровня артериального давления.

В разработанной В.М.Хаютиным и соавт. схеме (рис.15) представлено взаимодействие факторов, которые участвуют в становлении артериального давления в

норме: часть из них, благодаря положительным обратным связям, способствуют повышению артериального давления (слева), а отрицательные обратные связи, возникающие при этом, нормализуют его (справа). В физиологических условиях оба эти механизма участвуют в поддержании нормального уровня артериального давления. Но возможны варианты, когда одно из направлений саморегуляции не срабатывает, что и может стать одной из причин его нарушения (гипо- или гипертония).

В качестве гипотезы, обобщающей известные в настоящее время факты, схема, разработанная В.М.Хаютиным и соавт., представляет интерес. Согласно разработанной авторами схеме психоэмоциональные стимулы являются основными возбуждающими факторами, в норме включающими и восстановительные процессы.

В представленной схеме (рис.15) ключевым фактором развития гипертонии является *сужение просвета резистивных сосудов*. Согласно *B.Folcow* (цит. по В.М.Хаютин, 1996), сужение сосудов возникает в результате разрастания гладкомышечной оболочки в ответ на периодически возникающие всплески повышения артериального давления (в результате психоэмоциональных и других аналогичных реакций). Первоначально реакция носит приспособительный физиологический характер: создаются предпосылки для таких состояний, при которых повышенный кровоток в скелетных мышцах не нарушает нормального кровоснабжения сердца и мозга. Поскольку изменения радиуса кровеносных сосудов очень сильно отражаются на уровне артериального давления (по формуле Пуазейля в четвертой степени), то даже при небольшом сужении резистивных сосудов артериальное давление должно повыситься.

Дальнейшее очередное психоэмоциональное напряжение способно еще больше усугубить структурные изменения сосудов. Однако в норме, несмотря на переносимые психоэмоциональные нагрузки, артериальная гипертония все же *не развивается*. Нормальная физиологическая реакция возможна лишь при наличии *механизмов защиты*, а именно, наличия мощных механизмов саморегуляции.



Рис. 15

В.М.Хаютин считал, что ими *не могут быть барорецепторы артериальной части кровеносного русла и почечный механизм* регуляции артериального давления, так как эти механизмы при продолжительном или частом повышении артериального давления «перестраиваются» и регулируют артериальное давление уже на новом, повышенном уровне, т.е. на уровне артериальной гипертонии. Механизмами, которые способны противостоять периодическим повышениям артериального давления из-за частых всплесков психоэмоционального характера, могут быть в первую очередь, как считает В.М.Хаютин, *особенности функционирования механорецепции эндотелия*.

Как известно, факторами, которые определяют уровень артериального давления являются: МОС (минутный объем сердца), ОЦК (объем циркулирующей крови), вязкость крови и сопротивление сосудистого русла (R). Последнее находится не только под контролем нервных центров, но и в значительной степени под влиянием местных факторов, особенно *напряжения сдвига*, воспринимаемого механорецепторами эндотелия. Реакция на внезапное повышение напряжения сдвига (что может произойти в результате повышения АД из-за психоэмоционального возбуждения) в периферических сосудах выразится в расширении их резистивных отделов благодаря возросшему синтезу оксида азота. Увеличение диаметра сосудов резко (в четвертой степени) уменьшит сосудистое сопротивление и «сгладит» повышение артериального давления, прирост давления станет значительно меньшим. Например: увеличение МОС

во время психоэмоционального напряжения достигает 30 – 60%, но АД повышается только на 10–15% (Т.Ф.Лусчер, 1990; 1994;Т.Ф.Лусчер,М.Вартон,1997; и др.). Как полагает В.М.Хаютин, такое кажущееся несоответствие объясняется *эффектом напряжения сдвига на эндотелий: чем больше выброс крови в сосудистую систему (процесс, повышающий АД), тем сильнее проявляется эффект напряжения сдвига, ограничивающий действие повышенного напряжения сдвига по механизму отрицательной обратной связи (сосудорасширяющий эффект) и стабилизирующий артериальное давление при его эпизодических «всплесках»*. Чем сильнее воздействие напряжения сдвига на эндотелий сосудов, тем эндотелий больше вырабатывает вазодилататоров (в первую очередь оксида азота), сосуды расширяются, предотвращая резкое повышение общего артериального давления.

Сосудорасширяющий эффект в ответ на увеличение сердечного выброса присущ всему артериальному руслу. Этот процесс, зависящий от эндотелия, очень мощный, он значительно превышает констрикторные эффекты многих воздействий. Благодаря способности эндотелия *стабилизировать артериальное давление, оказывая эффект антиконстрикторный, сердце имеет возможность перемещать при необходимости большие объемы крови, развивая меньшую дополнительную мощность*.

В.М.Хаютин, ссылаясь на экспериментальные работы своей лаборатории, отмечает несколько особенностей эндотелия, благодаря которым создается стойкое препятствие развитию артериальной гипертонии. Как уже указывалось выше, эндотелий способен контролировать рост и размножение клеток гладкой мускулатуры и тем самым препятствует изменению диаметра сосудов, что могло бы способствовать повышению периферического сопротивления. К этому следует добавить способность эндотелия вырабатывать сильные вазодилататоры, которые не только расширяют сосуды, но и сохраняют сам эндотелий в нормальном состоянии: оксид азота не только сильный вазодилататор, но и фактор, объединяющий всю систему вазодилататоров, синтезируемых эндотелием. Благодаря оксиду азота эндотелий и гладкие мышцы сосудов реагируют на различные воздействия адекватно, так как оксид азота является *модулятором и передатчиком сигналов*. Кроме того, как известно, оксид азота предохраняет эндотелий от повреждения. Поэтому при наличии *нормально функционирующего эндотелия, несмотря на наличие психоэмоциональных всплесков, артериальная гипертония не развивается. Только повреждение эндотелия, лишая гемодинамику всех перечисленных выше механизмов саморегуляции, создает предпосылки для извращения реакций и развития патологии*.

Поскольку артериальная гипертония *полиэтиологична и полипатогенетична*, для коррекции артериальной гипертонии в настоящее время применяется несколько групп антигипертензивных препаратов (А.П.Голиков и соавт., 2006): тиазидоподобные и тиазидные диуретики, блокаторы бета-адренорецепторов, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, агонисты альфа-2-адренергических рецепторов, селективные агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов и др. Многие исследователи, на основании анализа большого количества исследований рандомизированного характера считают, что при лечении необходимо комбинировать лекарственные вещества, учитывая состояние больного. Монотерапия не дает положительного эффекта (приходится применять большие дозы, что сопровождается появлением побочных явлений; кроме того, могут обостряться неблокируемые стороны болезни и т.п.). Авторы предлагают некоторые комбинации лекарственных средств, но добавляют, что предпочтителен свободный выбор комбинации препаратов в каждом отдельном случае.

При этом необходимо учитывать: *первое*, особенности механизмов компенсации артериального давления в зависимости от возраста, состояния больного и *второе*, основные положения комбинации препаратов разного механизма действия. Например: по имеющимся данным (Х.П.Шустер и соавт.1981) у новорожденных потерянная кровь восполняется внеклеточной жидкостью в течение нескольких часов, а у взрослых пониженное после кровопотери АД компенсируется за счет увеличения тонуса сосудов с последующим перераспределением величины кровотока к жизненно важным органам и постепенным восстановлением ОЦК.

В настоящее время разработаны следующие рекомендации комбинирования препаратов для лечения АГ.

1. Соответствующий набор препаратов обеспечивает у большинства пациентов адекватность вмешательства, ограничивая возможность «перевеса» других механизмов патогенетического процесса.

2. Дает возможность применять низкие дозы препаратов, что снижает риск развития побочных эффектов.

3. Такой метод лечения экономически более выгоден, поскольку стоимость комбинированных препаратов меньше.

Исходя из положения о патогенетичности дисфункции эндотелия в развитии артериальной гипертонии, широко рекомендуются средства, благоприятно воздействующие на структуру эндотелия и оказывающие липидснижающее воздействие, – статины. Особенно благоприятно воздействие статинов у больных, где

имеет место сочетание АГ с гиперхолестеринемией. Достижение уровня холестерина ЛПНП 2,5ммоль/л и даже ниже значительно улучшает исход заболевания (Комитет экспертов ВНОК, 2004; S. M. Grundy et al., 2004; и др.). Включаются в комплекс лекарственных препаратов и бета-блокаторы и ингибиторы АПФ с целью активации механизмов саморегуляции артериального давления. Г.В.Погосова и соавт.(2004), учитывая возрастные особенности, пожилым больным артериальной гипертонией рекомендуют назначение нифедипина Гитс.

6.2. Сердечная недостаточность

Л.И.Ольбинская и Ж.М. Сизова (2006), обобщая имеющиеся данные (русская программа ЭПОХА, европейская программа *EuroHeartSurvey*), приходят к выводу, что «хроническая сердечная недостаточность за последнее десятилетие стала важнейшей эпидемиологической и социальной проблемой» в связи с широким распространением, продолжающимся ростом больных и увеличением случаев смерти. Наиболее частыми осложнениями инфаркта миокарда, артериальной гипертонии, сахарного диабета-2 являются либо разрыв миокарда, либо хроническая сердечная недостаточность (О.М.Драпкина, Т.В.Ивашкин, 2005). При этом в крови понижается уровень антикоагулянтов: антитромбина III, протеина С и повышается концентрация фибриногена (G.Totzke et al.,2001). Декомпенсация возникает чаще всего за счет диастолической сердечной недостаточности при сохранении систолической функции. К этому следует добавить еще один очень важный аргумент, на который указывают многие клиницисты – лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью – очень сложный процесс и обходится дорого (В.Ю.Мареев, Ю.М. Беленков, 2002).

Состояние миокарда зависит от системы внутриклеточной защиты, частью которой является семейство *белков теплового шока*. Синтез этих белков определяется уровнем оксида азота, являющегося *основным эндогенным вазодилататором и «универсальным регулятором функций сердечно-сосудистой системы»* (L.J.Ignarro, 1981; 1990, 1995; О.М.Драпкина и соавт., 2000; 2005; и др.).

Для хронической сердечной недостаточности характерно *повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, а также вазопрессина, при одновременном снижении биодоступности оксида азота* (В.В.Бранько и соавт., 1999; П.В. Вилленхаймер и соавт., 2005). В результате происходит задержка воды и натрия, увеличивается ригидность артериол, нарастает периваскулярный отек. Хотя количество капилляров увеличивается, скорость кровотока по ним замедляется. Несмотря на повышенный коэффициент утилизации

кислорода, развивается гипоксия органов. По данным Российской программы ЭПОХА декомпенсация сердечной деятельности у пациентов формируется в результате артериальной гипертензии, сахарного диабета и хронических форм ИБС. Фактором риска развития хронической сердечной недостаточности является также пожилой возраст, особенно у женщин.

Одним из основных признаков хронической сердечной недостаточности является наличие застойных явлений, нарушение функций ряда органов, в первую очередь печени. В этих условиях печень утрачивает способность синтезировать холестерин (в печени обнаруживаются признаки начинающегося цирроза), в результате чего уровень последнего в крови может очень сильно снижаться. Согласно современным данным, сниженный уровень холестерина (менее 4 ммоль/л) является *показателем плохого прогноза*, свидетельством ухудшения выживаемости.

Опираясь на вышеперечисленные факты, разработана так называемая *эндотоксин-липопротеиновая теория*. Согласно этой теории проникновение бактерий в тонкий кишечник и образование там *эндотоксина* приводит к стимуляции формирования липополисахаридов, которые, взаимодействуя с лимфоцитами, способствуют выработке *провоспалительных цитокинов* (в частности, фактора некроза опухолей – ФНО-α). В норме «противовесом» являются холестеринсодержащие липопротеины, которые связывают и инактивируют липополисахариды (эндотоксин), повреждающие эндотелий. При нарушении этого равновесия провоспалительные цитокины *стимулируют прогрессирование хронической сердечной недостаточности, увеличение образования эндотоксина*. Нарушение функции печени приводит к уменьшению содержания холестерина липопротеинов, инактивация эндотоксина уменьшается, т.е. *прогрессирует декомпенсация*.

Однако имеется и обратный процесс: *гиперхолестеринемия совместно с гиперинсулинемией или со снижением уровня эстрогенов, стимулируя РААС, способствуют развитию оксидативного стресса, вазоконстрикции, т.е. ухудшению состояния, что сопровождается повреждением эндотелия* (В.Ю.Марева, 2005). Все это вместе приводит к прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно этой теории, *ангиотензин -II и гиперхолестеринемия являются синергистами*.

Анализ патогенеза хронической сердечной недостаточности дает основание в качестве лечебных воздействий блокировать активность РААС (ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов). Применение ИАПФ увеличивает периферическую перфузию, перераспределяя кровотоки в микроциркуляторном русле, что уменьшает выраженность спазма приносящих микрососудов и застоя в них крови

(В.В. Бранько и соавт., 1999). В качестве гипополидемического воздействия рекомендуется применение статинов (В.Ю.Мареев, 2005).

У значительной части больных хронической сердечной недостаточностью происходят нарушения сердечной деятельности, которые выражаются первоначально изменениями *диастолической (расслаблением) функции левого желудочка*.

Диастола – это сложный процесс, в котором превалируют активные механизмы: расслабление сердечной мышцы начинается с разрыва актомиозиновых мостиков, связывающих оба сократительных белка миофибрилл – актина и миозина. Для этого необходимо восстановление блокады регуляторных белков (тропонина и тропомиозина) удалением ионов кальция из кардиомиоцитов. Для разрыва актомиозинового мостика необходимо перевести кальций из саркоплазмы обратно в цистерны саркоплазматического ретикулума, что осуществляется против градиента концентрации, т.е. с участием активного транспорта, для которого необходима энергия АТФ на работу кальциевого насоса. Но при наличии постинфарктных повреждений миокарда в мышечной оболочке происходят следующие сложные повреждения, приводящие к затруднению расслабления.

1. Обмен веществ в кардиомиоцитах нарушается, клетки испытывают кислородное голодание из-за уменьшения кровоснабжения и, соответственно, вырабатывают меньше АТФ. В условиях недостатка энергии страдает в первую очередь расслабление, так как эта реакция следует за энергозависимой фазой сокращения. Если на сокращение (систола) первоначально энергии еще может быть достаточно (впоследствии и сократительный процесс будет испытывать недостаток энергии), то при пониженном энергообразовании на последующую диастолу (на кальциевый насос) энергии может уже не хватать. Причиной развивающейся гипоксии служат многочисленные повреждения в стенках желудочка.

2. Из-за инфарктов в миокарде погибают высокоспециализированные кардиомиоциты, заменяясь фиброзной тканью. Развивается *кардиофиброз*, что приводит к уменьшению растяжимости и податливости стенок сердца. Средняя оболочка сердца плохо растягивается, сдавливая коронарные сосуды, нарушается ее кровоснабжение, состояние гипоксии нарастает, уменьшается энергообразование и в сохранившихся кардиомиоцитах. Все это вместе отражается на способности сердечной мышцы увеличивать объем полостей предсердия и желудочков при диастоле, так как нарушаются пассивный и активный факторы, определяющие диастолу:

*понижение запасов энергии в кардиомиоцитах препятствует активному процессу расслабления в связи с недостатком энергии для работы кальциевого насоса;

*фиброзноизмененная ткань более упруга, что уменьшает податливость стенок сердца, т.е. уменьшается пассивная способность увеличения полости сердца под напором притекающей крови при диастоле, затрудняется осуществление закона Фикка-Старлинга: чем больше растянута мышца (до определенного предела), тем она потом сильнее сокращается;

*нарушается присасывающая функция желудочков (имеет значение эластическая отдача после систолы).

Таким образом, повреждение кардиомиоцитов и разрастание фиброзной ткани после перенесенных инфарктов и нарушения кровоснабжения миокарда приводит к изменению *геометрии* желудочков, создается повышенное конечнодиастолическое давление, нарушается присасывающая функция диастолы, играющая очень важную роль в наполнении сердца кровью, т.е. определяющая в основном по закону Фикка-Старлинга, величину сердечного выброса.

Поскольку сердце является *насосом двойного действия*, то при фиброзном изменении структуры мышечной оболочки в первую очередь страдает присасывающая (диастолическая) функция. Это отражается не только на сердечном выбросе. Уменьшение присасывающей функции сердца отражается также на кровенаполнении вен. Особенно это касается левой половины сердца, поскольку в этих случаях образуется застой в легких с вытекающими осложнениями (отек, нарушение метаболической функции легких, повышение давления в малом круге кровообращения и т.п.). У больных с хроническим легочным сердцем имеет место нарушение диастолической и систолической функций левого и правого предсердия и желудочка: обнаружено резкое снижение их податливости и сократимости (М.Н.Алехин и соавт., 1996; и др.).

3. В последующем инфаркты приводят к нарушению и систолической функции: недостаток энергии становится все больше, ее уже не хватает и на осуществление сократительной функции сердечной мышцы.

4. Повреждение мышечной оболочки при инфарктах с последующим развитием фиброза приводит также и к нарушению проводимости.

Об особенностях функционирования миокарда при сердечной недостаточности, развивающейся в результате инфарктов или артериальной гипертензии, стало известно из клинических наблюдений и, особенно, экспериментальных исследований, проведенных на крысах с наследственной артериальной гипертензией – крысы линии *SHR*.

У спонтанно гипертензивных крыс АД начинает повышаться между пятой и десятой неделями после рождения и стабильно сохраняется в течение некоторого

времени. Через 18–24 месяца крысы погибают от сердечной недостаточности (L.A.Jelicks, R.K. Gupta, 1991; В.А.Ломакин, 2000; и др.). В период стабильно поддерживающейся артериальной гипертензии сердца этих крыс становятся гипертрофированными, характеризуются повышенной работоспособностью как при нагрузках высоким сопротивлением (повышенным артериальным давлением, T.Noresson et al.,1979), так и при увеличенном притоке (М.А.Pfeffer et al.,1976), когда возрастает диастолическое наполнение. Основой повышенной сократимости гипертрофированного миокарда является увеличение в кардиомиоцитах *объема миофибрилл*: растет их общее количество, а объем каждой миофибриллы утолщается (Ф.З.Меерсон,1975; и др.). Степень прироста напряжения, развиваемого изолированными папиллярными мышцами, соответствует степени увеличения площади, занимаемой миофибриллами. Поскольку количество и объем миофибрилл увеличиваются, то, несмотря на возросшую общую нагрузку, индивидуальная нагрузка на каждую миофибриллу остается постоянной. Работоспособность гипертрофированных мышц возрастает, поскольку работа выполняется *большим количеством миофибрилл* (М.А.Pfeffer et al.,1976; и др.).

Однако радиус полостей желудочков увеличивается в большей степени, чем толщина его стенок, т.е. возрастает емкость полостей сердца. Гипертрофия желудочков сердца (особенно левого) первоначально носит компенсаторный характер: увеличенный диастолический объем левого желудочка (диастолический резерв) обеспечивает более высокий выброс при умеренном повышении давления наполнения. Но возникающая впоследствии из-за развития фиброза пониженная податливость сердца, ограничивает степень растяжения миокардиальных волокон при наполнении сердца, для этого требуются значительные затраты энергии.

По данным многих исследователей в период компенсации степень повышения сократительной функции сердца у крыс SHR совпадает со степенью гипертрофии и с уровнем повышения артериального давления (М.А.Pfeffer et al., 1976; E. Noresson et al, 1979; и др.). Изменения функционирования гипертрофированного сердца первоначально как бы компенсируют затруднения в осуществлении закона Фикка-Старлинга. Но эти компенсаторные реакции осуществляются только в ответ на *большие нагрузки*, чем и является артериальная гипертензия. При небольших нагрузках, соответствующих нормальному артериальному давлению, из-за пониженной податливости миокарда в связи с фиброзом, степень растяжения миофибрилл оказывается недостаточной. Соответственно развиваемое миофибриллами давление увеличивается гораздо слабее.

Наличие в период компенсации элементов согласования между уровнем гипертензии, сократимостью сердца и величиной нагрузки, по имеющимся в литературе сведениям, объясняется следующим образом.

Многочисленными наблюдениями установлено, что в период компенсированного функционирования гипертрофированного сердца (12-недельные крысы SHR) в эндотелии сердца образуется нормальное количество фермента, синтезирующего оксид азота – индуцибельной синтазы NO-2, а в *сердечной мышце образование оксида азота даже повышено*. Такой тип реакции подтверждает мнение многих исследователей о том, что гипертрофированное сердце спонтанно гипертонических крыс работает относительно еще согласованно, но с большим напряжением, о чем свидетельствует повышенный синтез *индуцибельной NO-2-синтазы*. В нормальных же физиологических условиях синтез оксида азота осуществляется, как известно, в основном синтазами конститутивными NOS-1 и -3 при небольшом содержании и активности индуцибельной синтазы. *Увеличение активности индуцибельной синтазы-iNO – свидетельство наличия стрессорной ситуации*. Индуцибельная NOS-2 играет адаптивную роль (см. выше), вырабатывая избыточное количество оксида азота, необходимого для осуществления в стрессорных ситуациях адекватных вазодилататорных реакций и блокады тромбообразования.

Таким образом, компенсированное состояние гипертрофированного сердца крыс в течение некоторого времени обеспечивается избытком оксида азота, что свидетельствует о еще *сохранившихся в сердечной мышце механизмах саморегуляции кровотока*. Однако оксид азота, вырабатываемый в больших количествах, сам затем становится фактором риска, окисляясь до пероксинитрита.

Кардиомиоциты крыс линии SHR характеризуются не только изменениями структуры и свойств клеток, но и значительными нарушениями метаболизма: меняется источник энергии. Энергия, используемая на работу гипертрофированного сердца образуется главным образом не за счет окисления жирных кислот (как обычно), а путем употребления увеличенного количества углевода – глюкозы (Y. Kagayama et al., 1990; В.И. Капелько и соавт., 1992;). Такая перестройка метаболизма сердечной мышцы тоже носит компенсаторный характер: при утилизации глюкозы выход АТФ на 1 моль поглощенного кислорода на 10% больше, чем при окислении жирных кислот. Но, согласно результатам многочисленных исследований, и этого количества энергии недостаточно для адекватного ресинтеза АТФ и фосфокреатина в кардиомиоцитах крыс SHR. Оба эти пути транспорта энергии (АТФ и фосфокреатиновый), по данным В.И.Капелько и его сотрудников (1991, 1992), играют ключевую роль в метаболизме

кардиомиоцитов. О нарушении процесса энергообразования свидетельствует следующий факт: в кардиомиоцитах гипертензивных крыс отмечен недостаток АТФ и Фкр при одновременно увеличенном содержании неорганического фосфата. Тем не менее описанные изменения обмена веществ на протяжении некоторого времени обеспечивают нормальную сократимость миокарда.

Однако в дальнейшем артериальная гипертензия нарастает, что приводит к следующим изменениям:

*продолжается утолщение кардиомиоцитов за счет увеличения количества миофибрилл, что требует соответствующего возрастания кровоснабжения, но этого не происходит из-за уменьшения количества капилляров в микроциркуляторном русле (рарефикации), нарушается обмен веществ в кардиомиоцитах, усиливается фиброз миокарда;

*в результате утолщения задней стенки левого желудочка и нарушения податливости стенок последнего создается дополнительное сопротивление в коронарных сосудах, продолжает уменьшаться кровоснабжение сердца и растет риск смертельных осложнений;

*в итоге, при артериальной гипертензии нарушается перфузия миокарда, снижается резерв коронарного кровотока.

Роль оксида азота у больных трансмуральным инфарктом миокарда на фоне хронической сердечной недостаточности изучали О.М.Драпкина с соавт. (2005). Авторы исходили из положения о том, что оксид азота, являясь *универсальным* регулятором функций сердечно-сосудистой системы, обязательно должен участвовать в стрессорных реакциях, возникающих при инфаркте миокарда. Исследователи поделили инфарктных больных на три группы, согласно уровню продуктов метаболизма оксида азота, что свидетельствовало о разных возможностях генерации последнего.

Самое тяжелое состояние было у больных с низким уровнем оксида азота: у них отмечались явления острой желудочковой недостаточности, даже кардиогенного шока, была самая низкая фракция выброса левого желудочка, максимальный уровень креатинфосфатазы. У 83% пациентов после острого периода инфаркта миокарда наблюдалась хроническая сердечная недостаточность, тахикардия, желудочковая экстрасистолия, сформировалась постинфарктная аневризма левого желудочка. Дефицит оксида азота вызывал легочную гипертензию, тромбоз, спазм сосудов. Были нарушены функции печени и почек.

У больных второй группы уровень синтеза оксида азота оставался в пределах нормы. Этим больных отличало относительно благоприятное течение заболевания, на

второй неделе при выписке признаки сердечной недостаточности отсутствовали, восстановилась трудоспособность.

Больные третьей группы характеризовались повышенным уровнем синтеза оксида азота. По тяжести клинического течения они занимали промежуточное место. У этих больных отмечалось нормальное систолическое и диастолическое давление, но низкая фракция выброса левого желудочка, самый высокий уровень холестерина в крови и его атерогенных фракций. Исследования показали, что дополнительное количество оксида азота синтезировалось не клетками крови. Авторы на основании своих и литературных данных считают, что при высоких дозах NO окисляется до пероксинитрита, который повреждает эндотелий.

Итак, обнаружено 3 типа ответов системы оксида азота на стрессорную ситуацию (инфаркт миокарда): угнетение синтеза, отсутствие изменений и усиление синтеза оксида азота. Тип реакции оксида азота коррелируют с вышеописанными изменениями состояния больных.

Полученные результаты означают жесткую зависимость между реакцией системы оксида азота на стрессорную ситуацию и характером формирования данного стресса: при кратковременном или небольшом напряжении реакция является адекватной, адаптивной, что вызывает (или характеризуется) образованием умеренного количества оксида азота. При интенсивном же или продолжительном воздействии стрессорного фактора синтез оксида азота резко возрастает, значительный избыток оксида азота становится повреждающим. Умеренная гиперпродукция оксида азота улучшает кровоснабжение органов, оказывает антитромботическое действие, предотвращает развитие воспаления. Гипопродукция нарушает питание тканей, вызывает гипоксическое состояние, тромбоз, может приводить к нарастанию апоптоза (L.J.Ignarro, 1881; 1887; O.M. Драпкина, В.Т. Ивашкин, 2005).

Согласно мнению многих исследователей (С.А.Гургенян и соавт., 1987; С.А.Ласкин и соавт.,1998; и др.), главную роль в уменьшении коронарного кровотока играют два основных процесса.

Первый – нарушение микроциркуляции в связи со структурными изменениями стенок сосудов, особенно эндотелия: запустевает и уменьшается количество капилляров и артериол, увеличивается тонус и ригидность последних, появляются множественные аневризмы, периваскулярный отек, происходит резкое падение местного кровотока; развивается гипоксия (В.В. Бранько и соавт.,1999; Е.Б.Маколкин и соавт.,2003; 2006).

Второй – изменения состояния и состава крови: повышение ее вязкости, увеличение содержания в крови факторов системы РААС, эндотоксина, фибриногена; возрастает агрегация эритроцитов и тромбоцитов, повышается их деформируемость, эритроциты становятся более «жесткими», что еще больше увеличивает вязкость крови и приводит к замедлению кровотока в микрососудах, появляются множественные геморрагии.

Описанные изменения приводят к *дальнейшему повреждению эндотелия* (З.С.Баркаган, А.П.Мамедов, 2001; Е.В. Шляхто и соавт., 2004). Увеличение повреждаемости эндотелия, в свою очередь, стимулирует выделение факторов агрегации: фактора Виллебранда, ряда адгезированных молекул; возрастает спонтанная агрегация тромбоцитов и лейкоцитов на эндотелии, а также образование агрегатов тромбоцитов с лейкоцитами с участием тромбоцитарных и лейкоцитарных рецепторов (соответственно через Пв/Ша и CDПв/CD18). В итоге стимулируется тромбообразование.

При адгезии клеток крови выделяются протеолитические ферменты, повышающие проницаемость эндотелия. Последний повреждается еще больше, в результате чего внутрь стенки сосуда мигрируют лимфоциты и моноциты, вызывая воспалительные реакции в стенках сосудов и в миокарде. Нарушения системы гемостаза нарастают, угнетаются антикоагулянтная и фибринолитическая системы, возрастает количество продуктов деградации фибрина, что отражает наличие роста внутрисосудистой коагуляции. Процесс становится самоускоряющимся: нарастание сердечной недостаточности приводит к дальнейшему повышению свертывающего потенциала крови (гиперкоагуляция становится все выраженнее), происходит *истощение антикоагулянтной и фибринолитической систем*, возникает *коагулопатия потребления*.

В итоге, у больных одновременно развиваются гипер- и гипокоагуляционные сдвиги, характерные для тромбогеморрагического синдрома (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания – ДВС-синдром), который *ускоряет процессы фиброза и атерогенеза*.

В этом состоянии маркером активации лейкоцитов служит увеличение экспрессии *Fas-рецепторов*, что свидетельствует об участии в процессе свободных радикалов кислорода.

Согласно современным представлениям, наличие микроциркуляторных нарушений при остром инфаркте миокарда рассматривается как *предиктор развития хронической сердечной недостаточности* (Y. Shintani et al., 2004).

Кроме того, нарушение микроциркуляции и увеличение вязкости крови приводят к *повышению внутрисосудистого сопротивления и, соответственно, к дополнительной нагрузке на сердце*. Снижение сердечного выброса при хронической сердечной недостаточности сопровождается гипертрофией мышечной оболочки сосудов.

Комплекс изменений, происходящих в сердце после инфаркта, M.Pfeffer и E.Braunwald (1990) назвали «ремоделированием» левого желудочка. Этот процесс фазный, первоначально он носит адаптивный характер, но затем становится дезадаптивным (В.Ю. Мареев, 2002; и др.).

В.Л.Ломакин и соавт.(2000) считают, что характер микроциркуляторных расстройств создает *нарушение взаимосвязи между образованием энергии и состоянием функции миокарда*.

Уменьшение кровоснабжения сердечной мышцы увеличивает состояние гипоксии, усугубляет имеющиеся нарушения метаболизма кардиомиоцитов – итогом является слабость процессов сокращения и расслабления. Это отчетливо проявляется на примере спонтанно гипертензивных крыс. Наличие положительных обратных связей между уровнем метаболизма и функциональной активностью кардиомиоцитов создает своеобразный порочный круг, в результате которого у кардиомиоцитов гипертрофированного сердца возникает декомпенсация.

Декомпенсация выражается в следующем: все больше понижается коронарный кровоток и поглощение кислорода, происходит дальнейшее уменьшение уровня фосфатного потенциала (отношение синтезированных АТФ и Фкр к неорганическому фосфору, т.е. меньше образуется энергии) и, как следствие, еще больше нарушаются и сокращение, и расслабление кардиомиоцитов (P.Frieberg, M. Norlander, 1986; T.Watters et al., 1989). Последнее усугубляет гипоксию. Следует иметь в виду наличие у спонтанно гипертензивных крыс повышенной механической жесткости аорты, что еще больше затрудняет работу миокарда.

Поскольку при хронической сердечной недостаточности дисфункция эндотелия проявляется резким нарушением взаимоотношений РААС, САС, вазопрессина, с одной стороны, и оксида азота, с другой, основными мишенями при лечении хронической сердечной недостаточности клиницисты считают АПФ, рецепторы АПВ, бета-адренорецепторы. В проспективных рандомизированных исследованиях (*SOLD, CARMEN и др.*) уточняются вопросы последовательности применения препаратов, действующих на эти рецепторы (В.В. Бранько и соавт., 1999; Р.Вилленхаймер и соавт., 2005). Поэтому в качестве лечебных препаратов для активации механизмов

саморегуляции артериального давления применяются ИАПФ, бета-блокаторы. Кроме того, по данным экспертов ВНОК и многочисленных исследователей необходимо нормализовать уровень холестерина ЛПНП до 2,5 ммоль/л и даже ниже, что значительно улучшает исход заболевания.

6.3. Инсульт

Исследования, проведенные в системе Canadian Stroke Scale (цит. по О.А.Гомазкову, 2003) на 102 больных ишемическим инсультом с нарастающими проявлениями неврологических расстройств, выявили повышенное вдвое содержание оксида азота в спинномозговой жидкости (больше 5 мкмоль/мл), что не наблюдалось у инсультных больных со стабильным состоянием. При острой ишемии оксид азота улучшает кровоснабжение мозга за счет вазодилатации и снижения агрегации тромбоцитов.

Обобщая литературные сведения о роли оксида азота в развитии и прогнозе участков ишемии в головном мозге, О. А. Гомазков (2003) приходит к выводу, что «синтез оксида азота в ранний период образования ишемизированного участка мозга препятствует запуску апоптических процессов программируемой гибели нейронов» (с.34). Такой эффект был получен и другими исследователями: при острой церебральной ишемии оксид азота улучшает кровоснабжение мозга за счет вазодилатации и торможения агрегации тромбоцитов, подавляет активность NMDA-рецепторов.

Но увеличенный уровень оксида азота в более поздние сроки развития ишемического инсульта характерен для выраженных нарушений функции мозга. Т. Д. Власов (1999), Т.Д. Власов и соавт.(2002), используя метод ишемической адаптации (один или несколько эпизодов кратковременной ишемии мозга), провели серию экспериментов по выяснению роли оксида азота в механизмах защиты мозга от ишемии и постишемической реперфузии. Авторы исходили из известных фактов о наличии *ишемической адаптации, которая является самым мощным механизмом цитопротекции* от ишемического и реперкуссионного повреждения (А.В.Гурин и соавт., 1997). В экспериментах также применялись блокатор синтеза оксида азота (Ng-нитро-L-аргинин-LNNA) и субстрат синтеза оксида азота (L-аргинин). В итоге авторы показали, что при угнетении синтеза оксида азота повышалась адгезия тромбоцитов, происходило увеличение частоты спонтанного тромбообразования и достоверно увеличилось количество нефункционирующих сосудов.

Электронно-микроскопическими исследованиями обнаружили в головном мозге крыс многочисленные структурные изменения: блокада синтеза оксида азота полностью снимала его защитный эффект. При стимуляции синтеза оксида азота уменьшалось спонтанное тромбообразование в мозговых сосудах, незначительной была степень гидратации головного мозга. Эти исследования показали, что *в механизме развития ишемии и постишемической реперфузии* происходит стимуляция эндотелиальной NO-синтазы. Образование оксида азота в раннем реперфузионном периоде после ишемии мозга уменьшает повреждение, оказывая выраженное протективное действие. Стимуляция образования оксида азота в этот период является «одним из важнейших механизмов сохранения мозгового кровотока в постишемическом периоде» (с.70). Поэтому введение стимулятора образования оксида азота L-аргинина при ишемии мозга улучшает кровообращение.

Эндотелийпротекторный эффект ишемической адаптации имеет место и в миокарде (А. Rubino, 2000).

Промежуточные метаболиты системы оксидантного стресса, являющиеся в этих условиях вторичными мессенджерами, инициируют каскад жизнеспасующих реакций в ишемизированной ткани.

Высокий уровень оксида азота и его токсическое действие считают одной из причин инсульта (Н.Н.Мушамбаров, С.Л. Кузнецов, 2003). Исследования свидетельствуют, что протективные и поражающие свойства NO зависят от его внутриклеточной концентрации. Причиной высокой концентрации NO в головном мозгу может являться так называемая глутаматная эксайтотоксичность, возникающая при высоких его концентрациях. Это происходит вследствие снижения церебрального кровотока и энергетического дефицита. Глутамат – возбуждающая аминокислота, является медиатором в большинстве синапсов в ЦНС. Его формула: COO



Глутаматные рецепторы располагаются на постсинаптической мембране нейронов. Глутамат активирует NMDA – подтип ионных каналов, играющих основную роль в регуляции потока кальция в клетку. На фоне церебральной ишемии оксид азота вовлекается в регулирование pH и концентрации ионов кальция. Возбуждение NMDA-рецепторов приводит к активации NO синтазы и повышенному освобождению NO. Повреждающее действие NO может в высоких концентрациях приводить к ковалентной модификации белков при взаимодействии их с тиоловыми группами и вызывать непосредственное повреждение ДНК.

В экспериментах, описанных Е.И.Гусевым и В.И.Скворцовой (2001), избирательное подавление нейронного NO уменьшало выраженность ишемического повреждения ткани мозга. В то же время во многих исследованиях обнаружено, что при острой церебральной ишемии NO улучшает кровоснабжение мозга за счет вазодилатации, снижения адгезии тромбоцитов и нейтрофилов, подавляет активность NMDA-рецепторов и снижает эксайтотоксический эффект глутамата.

Н.Н.Петрищев и Т.В.Власов (2000) убедительно доказали, что при ишемии и постишемической реперфузии имеет место нарушение функциональных свойств эндотелия.

Повышенное образование оксида азота связано с разрушением нервных клеток, что приводит к болезни Альцгеймера (В.Г. Башкатова, К. С. Раевский, 1998).

Многие исследователи, на основании проведенного мониторинга, пришли к выводу, что в возникновении сильной ишемии мозга после субарахноидального кровоизлияния ведущую роль играют *фазные нарушения синтеза оксида азота*. Так, О.В.Иванова и соавт.(1997), В.Б. Карпюк и соавт. (2000) и др. при инсультах в течение первых суток обнаружили в спинномозговой жидкости больных увеличенное содержания оксида азота, что способствовало расширению сосудов, затем уровень оксида азота резко падал (ниже нормы). Если повышенный уровень гормона удерживался, форма заболевания могла быть обратимой, т.е. оксид азота при ишемии мозга, по их мнению, играет протекторную роль. Однако это происходит не всегда. Т. Sasaki et al. (2001) обнаружили уменьшение ишемических повреждений в пирамидальных нейронах гиппокампа после блокады нейрональной синтазы NO-1 (т.е. при уменьшении содержания оксида азота). Не выявили увеличения содержания оксида азота в острую и подострую фазы фокальной церебральной ишемии и другие исследователи, считавшие, что синтез увеличенного количества оксида азота необходим в более поздние фазы (K.Fassbender et al..2000). Согласно Т. Sasaki et al.(2001), массивная ишемия в области пирамидных нейронов ЦНС является угрозой для синтеза оксида азота.

Исследования, проведенные в системе Canadian Stroke Scale (цит. по О.А.Гомазкову, 2003) на 102 больных ишемическим инсультом с нарастающими проявлениями неврологических расстройств, выявили повышенное вдвое содержание оксида азота в спинномозговой жидкости (больше 5 микромолей/мл), что не наблюдалось у инсультных больных со стабильным состоянием. При острой ишемии оксид азота улучшает кровоснабжение мозга за счет вазодилатации и снижения агрегации тромбоцитов (Е.И.Гусев, 2003).

О.А.Гомазков (2002, 2003), обобщая известные литературные сведения о роли оксида азота при ишемии мозга, считает:

*в раннем периоде ишемического повреждения мозговых структур участие оксида азота препятствует запуску апоптических процессов гибели нейронов;

*имеет значение изоформа синтазы, синтезирующая оксид азота, и локализация ишемического очага в мозге;

*при инсультах повышенный уровень NO обнаруживается в спинномозговой жидкости раньше, чем в плазме крови;

*увеличенный уровень NO в спинномозговой жидкости наблюдается при более ранних и более выраженных нарушениях мозга; -

*в экспериментах показана возможность коррекции уровня оксида азота при помощи ингибиторов синтазы оксида азота.

NO может становиться цитотоксичным также за счет нейрональной NO-синтазы вследствие глутаматной стимуляции соответствующих клеток мозга. Высокие концентрации NO создаются после активации синтеза в клетках индуцибельной NO-синтазы. Индукторами индуцибельной NO синтазы являются цитокины: интерлейкин-1, фактор некроза опухолей-альфа, гамма-интерферон (Н.Н. Мушкамбаров, С.Л. Кузнецов, 2003)

В наших исследованиях (С.Г.Шлейфер и соавт.,2006) обнаружено повышение уровня гамма-интерферона у больных ишемическим инсультом. Применялся иммуноферментный метод. Показатель статистически превышал контроль, но, что важно, после курса терапии его уровень снижался у 71% больных. Уровень интерлейкина-1 альфа повышался в периферической крови лишь у больных с массивными очагами поражения головного мозга. Учитывая взаимосвязь описываемых систем, можно судить о тяжести и механизмах повреждения мозга при ишемии, развитии воспалительных процессов в очаге ишемии. Наши данные о признаках воспалительных изменений совпадают с результатами, полученными другим авторами.

Нам представляется, что одним из патологических кругов, развивающихся при ишемии мозга может быть следующий (рис.16):

-ишемия – энергетический дефицит – глутаматная эксайтотоксичность – накопление ионов кальция – активация внутриклеточных ферментов – повышение синтеза NO и развитие оксидантного стресса – углубление повреждения ткани мозга из-за блокады внутриклеточных процессов NO (образования энергии и синтеза ДНК) – прогрессирование микроваскулярных нарушений.

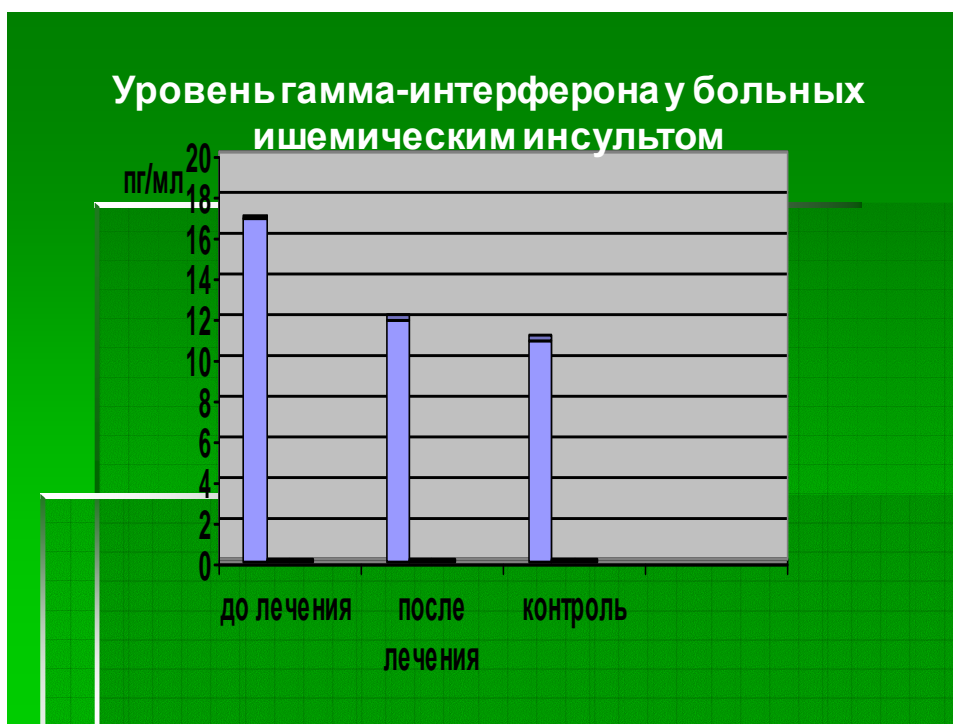


Рис. 16

Несомненно, что это лишь один из вариантов механизма, так как процесс намного сложнее.

Усиленное разрушение оксида азота происходит при атеросклерозе. Как сказано выше, NO – один из факторов, препятствующих развитию атеросклероза, но уже возникший атеросклероз становится сильным инактиватором синтеза оксида азота, т.к. приводит к повреждению эндотелия.

При ишемии и других патологических процессах имеет место стимуляция факторов роста, что вызывает разрастание гладких мышц сосудов, суживая их диаметр:

*из-за разрастания гладких мышц сосудов высокие дозы глюкозы вызывают микроциркуляторную дисфункцию;

*нарушения микроциркуляции обнаружено при многих патологических процессах: гипоксическом отеке мозга, транзиторной глобальной ишемии мозга крыс, при гипертонии и других заболеваниях (K.L. Jin et al.,2000; B. Salhia et al.,2000; S. Fischer et al., 2001; О.А.Гомазков,2002: В.И. Маколкин и соавт.,2003; и др.);

*в острой фазе ишемического инсульта эндотелиальные факторы роста повышают проницаемость гемато-энцефалического барьера, увеличивая риск геморрагии (Z. G. Zhang et al.,2000);

*эндотелиальные факторы роста могут участвовать в развитии и метастазировании опухолей, так как эти процессы начинаются только после того, как в опухоль прорастают сосуды.

Обнаруженные факты свидетельствуют о том, что очень важно иметь возможность регулировать активность факторов роста. Так, после инсульта, инфаркта, при гипертрофии сердечной мышцы необходимо активизировать ангиогенез, в других ситуациях необходимы блокаторы этого процесса.

Большое количество работ посвящено изучению состояния эндотелия сосудов при гипертонической болезни, ишемической болезни сердца (О. В. Иванова и соавт.,1997; Н. А. Грацианский, 1998; Г.А. Дроздова, 2000; Н. А. Мазур, 2003; и др.). Блокада синтеза оксида азота может модулировать симпатические и парасимпатические влияния на сердце, усиливать эффекты вазоконстрикторов, синтезируемых эндотелием (эндотелина-1), оказывать влияние на клетки проводящей системы сердца (А. Н. Мурашев и соавт.,2003).

Снижение артериального давления уменьшает частоту развития инсульта на 35%–40%. А.И. Ольбинская (2001), ссылаясь на данные исследования в Копенгагене, считает, что изолированная систолическая и систолодиастолическая артериальная гипертония создает повышенный риск развития инсульта. Инсульт часто возникает в результате резких перепадов артериального давления. Фактором риска является нарушение биоритма: частота случаев увеличивается в утренние часы, в это время может произойти быстрое повышение артериального давления и увеличение частоты сердечных сокращений.

6.4. Оксидантный (оксидативный) стресс

Стресс – как механизм неспецифической защиты – увеличивает выживаемость при действии самых разных факторов, снижая риск гибели, так как увеличивает доставку кислорода и питательных веществ к жизненно важным органам. Несмотря на то, что каждый раздражитель специфичен, первоначально в ответ на любое воздействие возникает одна и та же ответная реакция, поскольку «все эти агенты имеют и нечто общее. Они предъявляют требования к перестройке» (Г.Селье, 1982.с.27), т.е. реакции носят адаптивный характер, выполняют положительную защитную функцию, запуская генетически запрограммированную аварийную систему. Главным мерилем неспецифических адаптивных реакций служит *сила раздражителя*. Основными гормонами стресса являются катехоламины, которые создают необходимую при

сильном напряжении организма такие условия, которые бы удовлетворили повышенную потребность в кислороде (в первую очередь мобилизация нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем).

При большой силе воздействия в организме возникает гормональная «буря»: большое количество гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы провоцирует повышение активности симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, вовлекаются в ответную реакцию и другие механизмы. Все вместе приводит к возрастанию обмена веществ в организме и, соответственно, вызывает повышенную потребность в кислороде. При воздействии сильных стрессоров *наступает дисбаланс: доставка кислорода не соответствует потребности организма.* Кроме того, в этих условиях потребление кислорода становится малоэффективным. Возникающая гипоксия, в свою очередь, еще больше провоцируя стресс, усиливает гликолиз, гликонеогликолиз, гликогенез. Слишком высокий уровень катехоламинов способствует образованию *активных форм кислорода.* Поэтому цена стрессорной адаптации высока: энергетическая ценность анаэробного пути по сравнению с аэробным меньше, конечным продуктом гликолиза является молочная кислота, уровень которой возрастает, так как приток кислорода становится все меньше и не удовлетворяет потребности, что приводит к сдвигу кислотно-основного равновесия. В итоге происходит нарушение энергетического гомеостаза, повреждаются саморегулирующиеся цепи. При неполном восстановлении притока кислорода начинается образование *высокореактивных, а потому токсичных, свободных радикалов, т.е. происходит развитие окислительного (оксидантного) стресса* (Н. Rup et.al.,1994). Этот эффект усиливается сниженным контролем дыхательной цепи митохондрий при избытке катехоламинов (J.J. Poderosot et al.,1995).

Окислительный стресс является компонентом многих патологических состояний: эмоционального стресса, токсикоза, начальных стадий развития злокачественных образований, сахарного диабета и др. Это состояние – одно из самых серьезных осложнений, повреждающих эндотелий сосудов. Происходит нарушение энергетического и кислотно-основного гомеостаза, повреждаются клеточные мембраны, саморегулирующиеся цепи (митохондрии перестают быть акцепторами кислорода и субстратов).

В норме реакции свободнорадикального окисления протекают внутри клеток, их промежуточные продукты не обнаруживаются в окружающей среде (крови, лимфе). Но при оксидантном стрессе свободные активные радикалы появляются *внеклеточно* и играют важную роль при следующих ситуациях:

- *ишемическом реперфузионном повреждении;
- * ионизирующей радиации, как причина радиолизиса;
- *химической токсичности;
- *гипероксии (при лечении кислородом);
- *воспалительных повреждениях;
- *при воздействии кислорода с ионами металлов переменной валентности;
- *атеросклерозе и многих других сильных воздействиях, повышающих потребление кислорода.

Образование активированных кислотных метаболитов играет ключевую роль в молекулярно-клеточном механизме развития окислительного стресса (Н.К.Зенков и соавт.,2001).

При наличии повреждающих факторов возможно *одноэлектронное* восстановление кислорода. Поэтому стимуляторами образования активных форм кислорода являются вещества, которые повышают потребление кислорода, в том числе катехоламины (основные гормоны стресса), которые, как уже указано, повышая потребление кислорода сердечной мышцей, могут оказывать повреждающее действие, вызывая образование активных форм кислорода при сниженной активности дыхательной цепи.

Образовавшийся супероксид аниона кислорода является высокореактивным соединением, которое из-за своей высокой растворимости накапливается в клетке, что приводит к образованию окислителей. Внутриклеточно развивается *оксидантный (или окислительный) стресс*, которому отводится важнейшая роль в дисфункции эндотелия. Поврежденный эндотелий в этих условиях сам начинает *синтезировать реактивные формы кислорода*. Накопление высокореактивных молекул кислорода приводит к повреждению и гибели многие клетки, отличающиеся высоким аэробным обменом веществ (такие, как нейроны и сердечные мышцы).

Легкость образования свободных радикалов в условиях неполного восстановления кислорода, что наблюдается при гипоксии, объясняется уникальными свойствами молекулы кислорода.

В химических соединениях атомы кислорода двухвалентны. Но в молекуле кислорода атомы соединены *только одной связью*, поэтому в каждом из них остается свободным по одному электрону, т.е. молекула кислорода является *свободным радикалом*. У кислорода имеется возможность связываться с *цитохромоксидазой* – конечным акцептором дыхательной цепи. Но это происходит, когда молекула кислорода устойчива и оба неспаренных электрона параллельны (их валентности

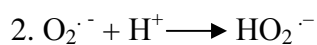
направлены в одну сторону – «триплетный кислород»). При разнонаправленном расположении валентностей «синглетный» кислород по химическим свойствам является нестабильным и токсичным для живых тканей.

К реактивным формам молекул относят молекулярный кислород и ряд его производных, имеющих на своей внешней орбите *неспаренный* электрон, т.е. являющихся свободными радикалами кислорода. Именно наличие *неспаренного электрона* является основным признаком разнообразных по своей природе веществ, обладающих свойствами *реактивных форм кислорода*. Кислородсодержащие радикалы являются высокотоксичными веществами, способными повреждать клеточные мембраны, хроматин, многие БАВ. Отнимая электроны у различных органических молекул (например, у арахидоновой кислоты), свободные кислородные радикалы могут превратить их в перекисные соединения с неспаренными электронами и *запустить цепные реакции внутри клетки*. Накапливаясь в клеточной мембране, реактивные свободные радикалы меняют ее состояние, что неблагоприятно сказывается на клетке. Продукты перекисного окисления липидов обладают мутагенными и цитотоксическими свойствами. Образование реактивных форм кислорода играет ключевую роль в развитии оксидантного стресса (Н.К.Зенков и соавт., 2001).

Реактивными формами кислорода являются: супероксидный анион (O_2^-), гидроксильный радикал (HO^\cdot), оксид азота (NO^\cdot), а также потенциальные эндогенные прооксиданты, не являющиеся свободными радикалами кислорода, но обладающие сильными оксидантными свойствами: гидрогеновая перекись (H_2O_2), пероксинитрит ($ONOO^-$), гипохлорная кислота ($HOCl$), липогидроперекиси. К этой группе относят и органические свободные радикалы, особенно радикалы ненасыщенных липидов: L^\cdot , L_2^+ , LO^\cdot . При нормальной жизнедеятельности организма некоторые РФК выполняют регуляторные адаптационные функции, но при их избытке или уменьшении резерва антиоксидантов, РФК становятся сильным патогенным фактором, нарушая функции многих макромолекул.

Последовательность образования свободных радикалов

Супермедианты кислорода:



3. Реакцию очень быстро катализирует супероксиддисмутаза при нормальном pH:
 $O_2^{\cdot-} + O_2 + 2H^+ \rightarrow 2H_2O_2$;

4. Реакцию катализирует каталаза, а в мозгу – глутатиопероксидаза: $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$; окисленный глутатион может вновь перейти в глутатион при участии глутатион-редуктазы и при наличии NADP;

5. $\text{O}_2^{\cdot-} + 2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{OH}^- + \text{O}_2$. Гидроксил-радикалы ($\cdot\text{OH}$) – очень активные оксиданты, образующие ПОЛ, окисляющие белки, повреждающие ДНК клеток.

Супер-оксид радикалы ($\text{O}_2^{\cdot-}$) менее реактивны, но «живут» дольше и могут образовывать $\cdot\text{OH}$. Эта реакция протекает только в присутствии ионов Fe^{2+} (Fenton-реакция).

6. Возможен и другой путь образования гидроксил-радикалов: реакция между супер-оксид анионом ($\text{O}_2^{\cdot-}$) и $\text{NO} = \text{ONOO}$ (пероксинитрит). Пероксинитрит образуется с большой скоростью.

Образование свободнорадикальных продуктов ускоряется ишемией и ионами кальция. Свободнорадикальные продукты возникают в митохондриальной цепи, а также при аутоокислении моноаминов, синтеза простагландинов и лейкотриенов, особенно важно, что большинство этих реакций являются *кальцийзависимыми*. Образовавшиеся активные радикалы кислорода окисляют биомакромолекулы, стимулируют цепные процессы перекисного окисления в липидах мембран, оказывают прямое окислительное повреждение нуклеиновых кислот и белков.

Супероксид кислорода является высокореактивным соединением, обладает выраженной гидрофильностью и поэтому плохо удаляется из клетки. Накапливаясь в ней, супероксид кислорода стимулирует образование других реактивных радикалов. Активирование этого вещества может стимулировать в частности NO-синтазу, которая, синтезируя оксид азота, включает вторичный посредник – гуанилатциклазу. В результате образуется вазодилататор цГМФ. Но при повышенном уровне супероксид кислорода снижает содержание оксида азота, превращая его в пероксинитрит (ONOO^{\cdot}), являющийся сильным повреждающим фактором – окислителем, который может способствовать апоптозу, а при спонтанном распаде превращается в гидроксил-радикал. Однако наличие нормальных количеств оксида азота (свидетельство физиологического состояния эндотелиальных клеток) является очень важным фактором, препятствующим развитию активных радикалов. Об этом свидетельствует ряд экспериментальных работ.

Так, О.А. Лебедько и С.С.Тимошин (2003), изучая эффекты динорфина (эндогенного опиоидного пептида), обнаружили его участие в тонической регуляции процессов синтеза ДНК эпителиально-гладкомышечного блока, особенно в эпителии. Одновременно в легких увеличилась буферная емкость антиоксидантной защиты, а

содержание гидроперекисей липидов уменьшилось и замедлилось образование перекисных радикалов. Блокада синтеза оксида азота при помощи L-NAME вызвала в эндотелии снижение синтеза ДНК и накопление активных радикалов кислорода. Синтез ДНК в гладких мышцах не изменился. Авторы считают вероятным наличие окислительной модификации структуры динорфина, изменившее свойства ДНК. Аналогично меняются воздействия динорфина: в норме динорфин угнетал интенсивность респираторного «взрыва» лейкоцитов человека, а после его обработки АРК активизировал этот процесс.

При оксидантном стрессе свободные кислородные радикалы становятся «ловушкой» для оксида азота – последний окисляется с образованием пероксинитрита, который и в дальнейшем по цепочке способствует окислению липидов и развитию воспалительных реакций, что в значительной степени определяет *эндотоксикоз* при окислительном стрессе. Эндотоксикоз приводит к повреждению многих органов, в первую очередь клетки эндотелия, поражаются клетки печени, сопровождается нарушением кровотока в почках, вызывает легочную гипертензию и т.п. (М.М. Абакумов и соавт., 2002). Повышенное или продолжительное образование оксида азота может провоцировать развитие апоптоза, нейродегенеративных процессов: разрушение бета-клеток поджелудочной железы, повреждение печени, почек и т.п. Последнее особенно четко проявляется, как показано многочисленными экспериментальными и клиническими наблюдениями, при оксидантном стрессе: между синтезом оксида азота и наличием «агрессивного» кислорода ($O^{\cdot -}$) существует обратная отрицательная связь: дефицит синтеза NO в нейрональной сети зависит от интенсивного образования молекул активного кислорода, запускающих каскад апоптических реакций (L.W.Dobrucki et al., 2000).

Таким образом, оксид азота, согласно мнению многих исследователей (В.Брюне и соавт., 1988; О.А.Гомазков, 2002; 2003; и др.), в зависимости от дозы и состояния окружающей среды может оказывать *двойной эффект: цитопротекторный и цитотоксический*. Авторы объясняют такое явление возможностью включения антагонистических сигнальных путей.

В норме активация реактивных форм кислорода обусловлена также наличием *второго антагонистического фактора: снижением эффективности биологических систем, блокирующим свободные радикалы*.

К *антиоксидантным факторам* относят низкомолекулярные жирорастворимые (Н.К. Зенков и соавт., 2001; и др.). В регуляции свободнорадикальных процессов принимают участие и высокомолекулярные биоантиоксиданты, антиоксидантные

ферменты. Супероксиддисмутаза превращает супероксид-анион в менее активный и более гидрофобный пероксид водорода (H_2O_2), а каталаза и глутатионпероксидаза катализируют его в воду. Однако пероксид водорода может генерировать в присутствии двухвалентного железа гидроксил-радикал или при действии фермента миелопероксидазы превращаться в гипохлорит-анион – ОСГ. Гипохлорит-анион и гидроксил-радикал являются сильными окислителями, способными модифицировать белки, нуклеиновые кислоты, индуцировать перекисное окисление липидов. Глутатион-S-трансферазы, NADPH, глутатион- и аскорбатзависимые ферментные системы являются антиоксидантами окисленного глутатиона. Таурин способен связывать гипохлорит-анион, дипептид карнозин нейтрализует гидроксил-радикал, белок ферритин связывает железо. Витамин Е, которого много в клеточных мембранах, способен прерывать перекисное окисление липидов. В миокарде осуществляет защиту от реактивных форм кислорода церулоплазмин и глутатион, а также антиоксидантная система – убихинон. Последний участвует в электронном транспорте кислорода в митохондриях, где его больше всего и переносе протонов из митохондрий в межмембранное пространство. (А.Kalen et al.,1989). Убихинон – липофильный антиоксидант, тормозит перекисное окисление в нейронах и защищает ДНК и белки от гидроперекисных радикалов.

В физиологических условиях реактивные формы кислорода выполняют регуляторные функции, обеспечивая адекватный данной ситуации уровень кислорода и соответствующее количество энергии, принимают участие в формировании клеточного иммунитета. Активные радикалы кислорода участвуют также в высвобождении жирных кислот из клеточной мембраны: полиненасыщенные фосфолипиды повреждают бислой мембраны, стимулируя тем самым фосфолипазы, которые и обуславливают удаление фосфолипидов из клеточных мембран. Активные радикалы кислорода, воздействуя на полиненасыщенную арахидоновую кислоту, стимулирует ее ферментативное превращение в очень важные БАВ. В зависимости от обстоятельств это могут быть простагландины, или/и лейкотриены, или тромбоксаны.

В организме реактивные формы кислорода уравниваются сложными, системами, обладающими антиоксидантными свойствами и образующими естественную защиту.

В миокарде при избытке активных форм кислорода возможно усиление токсического действия катехоламинов, понижение содержания естественных антиоксидантов: церулоплазмينا, глутатиона, убихинона и антиоксидантных ферментов. Эффекты убихинона сильнее всего проявляются в сердечной мышце.

Убихинон, являющийся липофильным антиоксидантом, синтезируется в клетках и способен восстанавливаться из окисленной формы с помощью ферментных систем. Убихинон защищает ДНК и белки от окислителей, особенно у пожилых людей.

В.А.Ломакин и соавт.(2005) в опытах на крысах доказали, что убихинон предохраняет сердца последних от действия изопроterenола, который повреждает митохондрии и снижает содержание белков цитоскелета. В итоге нарушается транспорт кислорода по электронно-транспортной цепи. В этих условиях убихинон оказывал защитное действие: сокращения изолированного сердца менялись мало, что связано с повышением уровня альфа-токоферола в митохондриях. Аналогичны эффекты убихинона при воздействии других ядовитых веществ, при ишемии.

О.А. Лебедько и С.С.Тимошин (2003), изучая эффекты динорфина (эндогенного опиоидного пептида), обнаружили его участие в тонической регуляции процессов синтеза ДНК эпителиально-гладкомышечного блока, особенно в эпителии. Одновременно в легких увеличилась *буферная емкость антиоксидантной защиты*, а содержание гидроперекисей липидов уменьшилось и замедлилось образование перекисных радикалов.

Блокада синтеза оксида азота при помощи L-NAME приводит к снижению синтеза ДНК в эпителиоцитах и накоплению активных радикалов кислорода. Синтез ДНК в гладких мышцах не изменяется. Авторы считают вероятным наличие окислительной модификация структуры динорфина, изменившей его свойства. Аналогично меняются воздействия динорфина: в норме динорфин угнетал интенсивность респираторного «взрыва» лейкоцитов человека, а после его обработки АРК активизировал этот процесс.

При оксидантном стрессе, когда в организме накапливается избыток *реактивных форм кислорода*, синтезировать их начинает и сосудистый эндотелий, что проявляется нарушением его многочисленных функций и развитием ряда патологических процессов. В первую очередь страдает синтез и выделение оксида азота (блокада NO-синтаз), что нарушает эффекты эндотелийзависимых вазодилататоров: ацетилхолин и брадикинин начинают вызывать спазм сосудов. Сильнее выражено сосудосуживающее влияние эндотелина-1, катехоламинов, ангиотензина-II, которые в свою очередь являются сильными стимуляторами образования реактивных форм кислорода. Многие эффекты ангиотензина-II обусловлены нарушением соотношения систем реактивных форм кислорода и антиоксидантой. Так, в тканях желудка уменьшалось количество альфа-токоферола и уровня общих липидов, но увеличивалось содержание гидроперекиси липидов и ЛППП, т.е. возростала окисляемость липидов. Введение

ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (эднита) уменьшало свободнорадикальное окисление в тканях желудка, что свидетельствует об участии ангиотензина-II в данном патологическом процессе).

Реактивные формы кислорода обладают способностью стимулировать по каскаду образование новых недоокисленных веществ, увеличивая таким образом общее количество РФК (Х.М.Марков,2005). Например, взаимодействуя с полиненасыщенными жирными кислотами в клеточной мембране, активные формы кислорода формируют пероксирадикалы жирных кислот, способных взаимодействовать с другими жирными кислотами, в результате чего по цепочке увеличивается дальнейшее образование других липидных радикалов. Накапливаясь в клеточной мембране, они могут вызвать утечку плазмолеммы, повреждение рецепторов мембраны. Конечные продукты перекисного окисления липидов обладают сильными цитотоксическими и мутагенными свойствами, что приводит к повреждению *эндотелия*. Это выражается в нарушении его многочисленных функций и проявлении ряда патологических процессов. В первую очередь страдают синтез и выделение оксида азота из-за блокады NO-синтаз. В связи с чем нарушаются эффекты эндотелийзависимых вазодилататоров (ацетилхолина, брадикинина), исчезает препятствие сужению сосудов эндотелином-1, норадреналином, ангиотензином-II, что приводит к нарушению вазодилаторной и гемостатической функций эндотелия. Блокада NO-синтаз реактивными формами кислорода способствует проявлению и другой эндотелиальной патологии:

- *увеличению синтеза адгезивных молекул;
 - *прилипанию и проникновению хемотоксических пептидов моноцитов в сосудистую стенку и превращению моноцитов в макрофаги;
 - *привлечению провоспалительных белков и клеток;
 - *особенно патогенно цепное перекисное окисление мембранных липидов;
 - *пролиферации гладких мышц сосудов, что способствует усилению сокращения сосудов и сужению их просвета;
 - *ремоделированию стенок сосудов;
 - *повышению активности апоптоза;
- т.е. имеет место *дисфункция эндотелия*, что является отягощающим фактором многих сердечно-сосудистых заболеваний.

Изменения сосудистых стенок (утолщение меди), увеличение массы работающих мышц и наряду с этим ухудшение условий поступления кислорода – все это создает условия для дальнейшего снижения pO_2 и, соответственно, еще большего

повышения уровня реактивных форм кислорода. Особенно важно взаимодействие супероксид-аниона и оксида азота (O_2^- и NO). Поскольку оба вещества являются свободными радикалами кислорода, скорость этой реакции чрезвычайно высока – в 3 раза больше, чем реакция с антиоксидантами (супероксид-дисмутазой). Тем не менее в физиологических условиях антиоксидантная защита может поддерживать баланс между этими веществами.

Повреждающее действие реактивных форм кислорода приводит к освобождению медиаторов воспаления и токсинов. *Реактивные формы кислорода – универсальные участники любых видов клеточной гибели.* Даже если происходит восстановление притока кислорода к поврежденным клеткам после гипоксии, поврежденные митохондрии продолжают резко увеличивать образование реактивных форм кислорода. Такой механизм лежит в основе так называемого *реперфузионного повреждения*.

Окисленные ЛПНП, циркулируя в кровотоке, сопряжены с высоким риском ИБС. Легче окисляются мелкие плотные частицы ЛПНП, так как содержат мало антиоксидантов – витамина E, в окисленном состоянии мелкие плотные частицы ЛПНП еще более атерогенны (D.I.Tribble et al.,2001).

Взаимодействуя с кислородом в клетках, оксид азота, последовательно все больше окисляясь, первоначально переходит в нитрит (NO_2) и нитрат (NO_3), а впоследствии – в пероксинитрит ($ONOO^-$), очень токсичное вещество. Пероксинитрит способствует увеличению продуктов перекисного окисления липидов, нитратов и нитритов; кроме того, супероксид-анион обладает способностью тормозить экспрессию и активность eNOS, уменьшает его содержание в эндотелии. Токсическое действие пероксинитрита наблюдается при любых экстремальных состояниях, когда происходит накопление окислителей.

Свободные кислородные радикалы, накапливаясь в клетках, становятся «ловушкой» для оксида азота, который при этом, превращаясь в пероксинитрит, еще больше увеличивает окислительный потенциал, стимулирует адгезию на поверхности эндотелия клеток крови, подавляет активность ферментов.

В современной кардиологии оксидативному стрессу отводится ключевая роль в «инициации повреждения эндотелия» (А.И. Мартынов,2005; Х.М. Марков, 2005). Снижение уровня оксида азота в результате развития оксидативного стресса еще больше повреждает эндотелий. Возникновение окислительного стресса приводит к нарушению кровотока в сердце, почках, нервной системе, вызывает легочную гипертензию, повреждение многих органов и тканей. Пероксинитрит повреждает и ДНК клеток, некоторые белки, запуская программу гибели клетки, апоптоз (Б. Брюне и

соавт.,1998; А. Ш. Зайчик, Л.П.Чурилов,1999; Голиков и соавт.,2000). Такие взаимоотношения отчетливо проявляются при гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии, сердечной и коронарной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваниях (Х.М.Марков,2005). Доказано, что реакция оксида азота с супероксид-анионом (оба вещества являются свободными радикалами кислорода) протекает очень быстро. Это дает основание считать, что в физиологических условиях взаимодействие оксида азота с супероксид-анионом – *постоянное явление*. Но в норме функционирует сильная антиоксидантная система, которая поддерживает баланс между O_2^- и NO, тем самым предохраняя эндотелий от повреждения. Сдвиг же равновесия в сторону свободных радикалов кислорода в силу каких-либо причин ведет к образованию токсического пероксинитрита, вызывающего повреждение клеточных мембран, ДНК клеток, мутации, перекисное окисление липидов, усиление апоптоза. Оксидантный стресс повышает экспрессию адгезивных молекул эндотелия, различного рода факторов роста и хемокинов, способствующих развитию воспалительных и других процессов, характерных для атеросклероза .

Ксантиноксидаза (молибденофермент), участвуя в метаболизме пуринов, способна катализировать окисление гипоксантина и ксантина. Ксантиноксидаза может находиться в двух взаимоконвертируемых формах: ксантиндегидрогеназа и ксантиноксидаза. Первая восстанавливает NAD^+ , вторая – приводит к образованию O_2^- и H_2O_2 . Поскольку под действием ксантиноксидазы образуется супероксид-анион, он оказывает тормозящее действие на синтез и выделение оксида азота. Ксантиноксидаза играет определенную роль и в механизмах повышения артериального давления у спонтанно гипертензивных крыс (SHR): ингибитор фермента (оксипуринол) снижал артериальное давление, при этом уменьшалось образование кислородных радикалов. Оксипуринол улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию у людей с гиперхолестеринемией и высоким уровнем супероксида, который продуцируется ксантиноксидазой.

Кроме супероксид аниона синтез оксида азота подавляется и липидными радикалами (LO^\cdot и LOO^\cdot), которые, реагируя с оксидом азота, образуют LONO и LOONO (цит. по Х.М. Марков, 2005). Окисление ЛПНП ведет к образованию гидроперекисей и алкокси-радикалов линолевой кислоты, которые снижают уровень оксида азота. Аналогичный эффект оказывает и гидроксильный радикал (OH^\cdot).

Следовательно, соотношение между оксидом азота и активными формами кислорода в значительной степени определяет состояние эндотелия: реактивные формы кислорода, снижая уровень оксида азота, способствуют развитию дисфункции эндотелия. Эффект усиливается торможением синтеза эндотелием других

вазодилататоров (простациклина, тромбомодулина и др.), а также увеличением синтеза вазоконстрикторов (в частности, эндотелина-1, АПФ), оказывающих прямое действие на гладкие мышцы сосудов.

В эндотелии синтезируется большая группа соединений липидной природы – *простаноиды*, в которую входят простагландины, простациклин (ПП₂) и родственные им соединения – тромбоксан и др. ПП₂ синтезируются из арахидоновой кислоты под влиянием циклооксигеназы, которая окисляет эту кислоту с образованием простагландиновых эндоперекисей. ПП₂ является мощным биологически активным веществом, оказывает эффекты, аналогичные оксиду азота. Простациклин обладает антиоксидантной, супердисмутазной активностью – свойство, благодаря которому простациклин может оказывать тормозящее влияние на эффекты реактивных форм кислорода. Поэтому наряду с нормальным синтезом оксида азота в эндотелии должно сохраниться нормальное образование и простациклина. Для физиологического функционирования гладких мышц сосудов, самого эндотелия, сохранения оптимальных условий механизмов поддержания гомеостаза необходима способность эндотелия синтезировать те БАВ, которые сохраняют нормальное физиологическое состояние самого эндотелия, в частности, оксида азота и простациклина.

Факторами, нарушающими синтез простациклина, являются те же экстремальные обстоятельства, которые угнетают синтез и выделение оксида азота. Установлено, что свободные радикалы кислорода, липидные перекиси и др. тормозят образование простациклина, одновременно стимулируя выработку тромбоксана. Тромбоксан, физиологический антагонист простациклина, вызывает эффекты противоположного направления. Эндотелий в физиологических условиях регулирует соотношение простациклин/тромбоксан в зависимости от обстоятельств. Значительный сдвиг соотношения в сторону превалирования тромбоксана, согласно установленным данным, является значимым фактором риска, а также патогенным фактором при многих сердечно-сосудистых заболеваниях.

Сильным стимулятором образования реактивных форм кислорода в этих условиях является ангиотензин-II, многие эффекты которого и обусловлены нарушением системы реактивных форм кислорода и антиоксидантной системы. В.М. Пикалова и соавт.(2003) еще раз экспериментально подтвердили, что введение ангиотензина II резко нарушает соотношение между реактивными формами кислорода и антиоксидантами. Так, в тканях желудка уменьшалось количество альфа-токоферола и уровня общих липидов, но увеличивалось содержание гидроперекиси липидов и ЛППП, т.е. увеличилась окисляемость липидов.

Введение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (эднита) уменьшало свободнорадикальное окисление в тканях желудка. При дисфункции эндотелий не в состоянии сохранять нормальный синтез биологически активных веществ: уменьшается выделение оксида азота и возрастает – ангиотензина-II. В итоге внутриклеточно скапливаются реактивные формы кислорода.

Повреждающее действие реактивных форм кислорода приводит к освобождению медиаторов воспаления и токсинов. Реактивные формы кислорода – универсальные участники любых видов клеточной гибели.

Источником реактивных форм кислорода могут служить гипергликемия, метаболизм арахидоновой кислоты, пероксидаза, ксантиоксидаза, NADH/NADPH и другие. формы нарушения обмена веществ. Все эти факторы в итоге приводят к развитию внутриклеточного оксидантного стресса (M. Britten, V.Schuchinder,1998).

Согласно современным представлениям, одним из основных источников реактивных форм кислорода являются *мембрано-связанные оксидазы*, которые используют NADH/NADPH в качестве субстратов для переноса электронов в молекуле кислорода. Важнейшей составляющей этой системы является небольшая белковая субъединица *p22phox*. Активность данных ферментов регулируется цитокинами, стимуляцией гладких мышц и эндотелия ангиотензином-II (эти оксидазы играют ключевую роль в патогенезе ангиотензиновой гипертензии), тромбином. факторами роста (тромбоцитарным и опухолей-альфа), а также напряжением сдвига. В этих условиях повышается образование сосудистых реактивных форм кислорода и возрастает активность NADH/NADPH-оксидаз. В ряде экспериментальных работ показано, что не только гипертензия, вызванная ангиотензином-II, но и ангиотензин-II сам по себе даже в небольших дозах увеличивает продукцию супероксид-аниона, повышает активность NADH/NADPH-оксидаз, снижая уровень оксида азота и простаглицлина в эндотелии (как это наблюдается при ангиотензиновой гипертензии). Повышение образования супероксид-аниона, активности NADH/NADPH-оксидаз с участием РААС обнаружено при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, диабете, гиперхолестеринемии. Результаты многочисленных наблюдений свидетельствуют о важной роли *p22phox* в образовании сосудистого супероксид-аниона под влиянием ангиотензина.

Особое место в синтезе реактивных форм кислорода занимает фермент, синтезирующий оксид азота – *eNOS-синтаза*. Для него характерно наличие принципа «разобщения»: при отсутствии L-аргинина и/или дополнительных факторов реакции образования оксида азота, в частности тетрагидробиоптерина, eNO-синтаза вместо

образования оксида азота начинает продуцировать O_2^- и H_2O_2 . Антиоксидантные свойства L-аргинина не всегда в состоянии преодолеть недостаток тетрагидробиоптерина. Экзогенный тетрагидробиоптерин восстанавливает биоактивность оксида азота. «Разобщение» отмечается и при недостатке L-аргинина. Такой тип реакции отмечен у крыс SHR, предрасположенных к артериальной гипертензии и инсульту: в аорте у них находится повышенное содержание супероксиданиона. Но при блокаде синтазы ингибитором уровень супероксиданионов нормализуется. Образование супероксиданионов под действием синтазы принимает участие в развитии толерантности к нитратам. Выяснилась и роль тетрагидроптерина: он способен как продуцировать, так и удалять кислородные радикалы. Реакция «разобщения» имеет место и при недостатке основного субстрата – L-аргинина, что может произойти при нарушении диеты, повышении активности аргиназы, высоком уровне ЛПНП, нарушающем метаболизм и мембранный транспорт L-аргинина.

В любом варианте увеличение содержания супероксиданионов приводит к уменьшению биосинтеза оксида азота.

Изменения сосудистых стенок (утолщение меди), увеличение массы работающих мышц и, наряду с этим, ухудшение условий поступления кислорода – все это создает предпосылки для дальнейшего снижения pO_2 и, соответственно, еще большего повышения уровня реактивных форм кислорода.

Окисленные ЛПНП, циркулируя в кровотоке, сопряжены с высоким риском ИБС. Легче окисляются мелкие плотные частицы ЛПНП, так как содержат мало антиоксидантов – витамина E, в окисленном состоянии мелкие плотные частицы ЛПНП еще более атерогенны (D.I.Tribblt et al.,2001).

Поэтому детоксикация реактивных форм кислорода является многоступенчатым процессом, в который включается и целый ряд кофакторов. Нарушение любого звена этого каскада может привести к возникновению окислительного стресса, который способен вызвать необратимые изменения в органах и тканях и, соответственно, оказаться отягчающим фактором таких тяжелых заболеваний, как атеросклероз и другой сердечно-сосудистой патологии (В.З. Ланкин и соавт., 2000). Поэтому проведены и проводятся многочисленные эпидемиологические обследования с целью выявления возможности борьбы с проявлениями окислительного стресса при помощи различных антиоксидантов. Обнаружено наличие отрицательной корреляции между клиническими проявлениями атеросклероза и содержанием витаминов-антиоксидантов в плазме крови больного.

Источниками реактивных форм кислорода могут быть и митохондриальное дыхание, метаболизм арахидоновой кислоты, ксантинооксидаза, NADH/NADPH-оксидаза, NOS и др.

Итак, развитие оксидантного стресса провоцируется многими нарушениями метаболизма, а также механизмов регуляции соотношения биологически активных веществ. Оксидантный стресс является сильным повреждающим фактором для эндотелия, частой причиной дисфункции эндотелия, участником многих патологических процессов.

Дисфункция эндотелия является обязательным, а иногда и ведущим компонентом патогенеза «всех сердечно-сосудистых заболеваний» (А.И.Мартынов, 2005; Х.М.Марков, 2005), включая артериальную гипертонию, атеросклероз, ИБС, хроническую сердечную недостаточность. Кроме того, дисфункция эндотелия – обязательный участник воспалительных и аутоиммунных процессов, тромбоза, роста злокачественных опухолей и т.д. Дисфункция эндотелия приводит к нарушению способности сосудов тонко реагировать на колебания артериального давления, способствует усилению коагулянтных и воспалительных свойств, нарушению процессов ремоделирования (M. Clozel et al.,1991; T.Hedner, X. Sun,1997 и др.).

6.4.1. Роль витаминов при оксидантном стрессе

В результате проведения в разных странах многочисленных эпидемиологических исследований доказано наличие тесной зависимости между развитием атеросклероза и уровнем витаминов-антиоксидантов (витамины Е и С, провитамин А) и антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы, в активном центре которого находится *селен*.

Так, в эритроцитах больных атеросклерозом активность глутатионпероксидазы была значительно снижена. При аутопсии оказалось пониженной активностью основных антиоксидантных ферментов в зонах липидных пятен, а в юных атеросклеротических поражениях аорты было уменьшено содержание альфа-токоферола (В.З.Ланкин и соавт. 1979; 1982). Понижение уровня селена в крови увеличивает риск развития ИБС, обратные отношения отмечаются при повышенном потреблении селена. Снижение активности ключевых антиоксидантных ферментов было обнаружено у разных животных при экспериментальном атеросклерозе. Согласно современным представлениям резкая активация окислительных процессов в условиях недостаточности антиоксидантной системы приводит к развитию оксидантного стресса, являющегося одним из универсальных механизмов повреждения тканей организма.

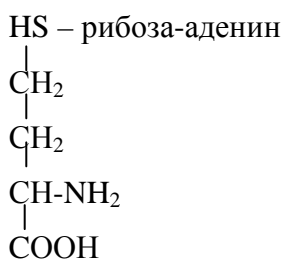
Итак, основными условиями развития оксидантного стресса являются:
первое – образование большого количества реактивных форм кислорода,
второе – недостаток факторов антиоксидантной системы.

6.5. Гомоцистеинемия

В настоящее время обнаружен ряд метаболитов, образующихся при нарушении обмена веществ и оказывающих повреждающее влияние на эндотелий. Сильным повреждающим агентом, образующимся в результате нарушения обмена веществ, является *гомоцистеин* (Н.Р. Аблаев и соавт., 2005). К. McCully (1969) впервые высказал предположение, согласно которому повышение уровня гомоцистеина в крови есть результат нарушения функции эндотелия сосудов, а также фактор, его повреждающий.

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, промежуточный продукт метаболизма метионина – незаменимой аминокислоты, поступающей в организм с пищей.

Структурная формула гомоцистеина:



Гомоцистеин участвует как промежуточное звено во многих важных физиологических процессах (обмене фолатов, синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, нуклеотидов, холестерина). Это возбуждающая аминокислота, вызывающая активацию глутаматных рецепторов. Потребность в ней обеспечивает аминокислота метионин, так как гомоцистеин с пищей в организм почти не попадает. В физиологических условиях гомоцистеин метаболизируется по трем основным направлениям (Н.Р.Аблаев и соавт.,2005), включающим реметилирование и транссульфурирование. Реакции осуществляются при обязательном участии специфических ферментов (метилентетрагидрофолатредуктазы, метионинсинтазы) и кофакторов: витаминов В₁₂, В₆ и фолиевой кислоты. В результате этих процессов образовавшиеся метильные группы участвуют в последующем более чем в 100 реакциях (метилирование нуклеиновых кислот, фосфолипидов, катехоламинов, полисахаридов, креатинина, миелина, холина и др.). При сульфитировании гомоцистеин превращается в цистеин, а в последующем – в глутатион и таурин. Глутатион является сильным антиоксидантом. Конечными продуктами метаболизма

гомоцистеина являюся (кроме цистеина) угольная кислота и сульфаты, при помощи которых из организма выводится сера.

Таким образом, гомоцистеин в норме является промежуточным продуктом во многих обменных процессах: обмене фолатов, синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, нуклеотидов. Последние используются затем в организме для синтеза нуклеиновых кислот, ряда коферментов.

В норме концентрация гомоцистеина в плазме крови не превышает 10мкмоль/мл, у мужчин уровень гомоцистеина составляет в среднем 11мкмоль/мл, у женщин – 9мкмоль/мл. Содержание гомоцистеина в крови повышается с возрастом. При аномалии ферментов, метаболизирующих гомоцистеин, нормальное течение реакций нарушается, концентрация гомоцистеина в крови возрастает. Возникает *гипергомоцистеинемия*.

Гипергомоцистеинемия диагностируется, если уровень гомоцистеина превышает 15мкмоль/мл. Гипергомоцистеинемия вызывает значительные повреждения в сердечно-сосудистой системе организма (D.E.L. Wilcken, B.Wilcken,1976; C.J.Boushey et al.,1995; O.Nygard et al.,1995,1997; N.J.Wald et al.,1998; и др.). Работами многочисленных исследователей было доказано, что повышение уровня гомоцистеина в крови является важнейшим фактором риска раннего атеросклероза и тромбозов, так как гомоцистеин в больших концентрациях поражает сосудистую стенку, в первую очередь эндотелий, стимулируя тромбообразование (I.V.Graham et al.2000; Н.Р. Аблаев и соавт.,2005; и др.).

Выявлена отчетливая связь уровня гомоцистеинемии плазмы крови с толщиной слоя интимы-медии артерии, что подтверждает значимость гипергомоцистеинемии при повреждении стенки сосудов, в том числе и на ранних стадиях атеросклероза. Увеличенный уровень цистеина повреждает ДНК, активирует продукцию активных радикалов кислорода и каспаз, вызывает гибель нервных клеток гиппокампа, мозжечка и новой коры по механизму апоптоза .

У больных атеросклерозом уровень гомоцистеина достоверно выше, чем у здоровых людей (I. V. Graham et al.,2000). Определение гомоцистеина при ИБС используется в качестве маркера острых явлений. При гомоцистеинемии чаще наблюдаются смертельные исходы. Гипергомоцистеинемия встречается у 5–10% населения (S. S. Kang et al.,1992; F.R. Rosendaal,1999).

Гомоцистеин в натуральном виде плохо выводится из организма, повреждает эндотелий сосудов, что приводит к блокаде синтеза оксида азота, простаглицина. В результате происходит пролиферация гладких мышц сосудов, наступает дислипидемия

(повышается уровень триглицеридов). Для гипергомоцистеинемии характерно также нарушение гемостаза, происходит активация факторов свертывания: наблюдаются мутации в генах фактора V, протромбина, протеина C, антитромбина III, повышается адгезия тромбоцитов. При недостатке витаминов B₆, B₁₂ и фолиевой кислоты гомоцистеин плохо выводится из организма.

Гипергомоцистеинемия может быть наследственной или приобретенной (J.Selhub,1999; J.Selhub, M.Dagelo,1999; и др.). Приобретенная гипергомоцистеинемия возникает при нарушении обмена метионина, обусловленном воздействием факторов, вызывающих дефицит витаминов B₁₂, B₆ и фолиевой кислоты (неправильное питание, возраст, пол, алкоголь, курение и др.).(R. Rozen, 2000; и др.).

При наследственной гипергомоцистеинемии обнаруживается большое количество генных дефектов, которые контролируют ферменты, участвующие в метаболизме гомоцистеина. Умеренная гипергомоцистеинемия очень часто (около 40% случаев) обусловлена генетическими дефектами

Повышенное содержание гомоцистеина в крови оказывает прямое токсическое действие на эндотелий сосудов, так как в этих условиях в организме генерируется в большом количестве супероксид и пероксид водорода, повышена концентрация ЛПОНП и ЛПНП, т.е. увеличивается содержание факторов, повреждающих эндотелий. При наличии таких сдвигов гомеостаза эндотелий перестает генерировать оксид азота и простациклин, повреждаются мелкие сосуды, повышается агрегация тромбоцитов (J.Selhub,1999; J.Selhub, D`angelo,1999; M F. Medina et al.,2001; А.А.Калашникова и соавт.,2004; и др.).

Прямое влияние гипергомоцистеинемии на эндотелий сосудов обнаружено и в клинических условиях, и в исследованиях, проведенных *in vitro* (J. C.Chambers et al.,1999; S.H.Mudd et al.,2001; и др.). В таком состоянии на мембране эндотелия возникают своеобразные «царапины» (Н.Р. Аблаев и соавт., 2005), которые первоначально «заклеиваются тромбами, а затем – холестерином, что ведет к уплотнению и закупорке сосудов. Повышенный уровень гомоцистеина не только повреждает стенки сосудов, но и способствует окислению холестерина в составе ЛПНП. Окисленные же ЛПНП оказывают еще более сильное повреждающее влияние на эндотелий (K.S.McCulli, 1990). Повреждение эндотелия гомоцистеином приводит к повышенному росту гладких мышц сосудов. Создаются предпосылки для гипертензии (Н.Р.Аблаев и соавт., 2005). Косвенным доказательством патогенной роли гиперцистеинемии является увеличение у женщин сердечно-сосудистых заболеваний в последние два десятилетия, что совпадает с более активным использованием

гормональных противозачаточных средств, резко понижающих содержание в организме витамина В₆, необходимого для метаболизма гомоцистеина.

Обнаружена связь между возникновением гипергомоцистеинемии и тяжелыми поражениями ЦНС – деменцией типа Альцгеймера (R.Clarke et al.,1998).

Таким образом, гипергомоцистеинемия, генерируя суперокись и пероксид водорода, повреждает эндотелий и вызывает следующие нарушения функций в организме:

*снижение уровня антикоагулянтов и сосудорасширяющих факторов эндотелиального происхождения (оксида азота, простациклина, тромбомодулина);

*уменьшение синтеза тромбомодулина нарушает процесс активации антикоагулянтной системы протеина С, в связи с чем не происходит инактивация тромбина;

*Va и VIIIa факторы свертывания крови становятся нечувствительными к системе протеина С, т.е. повышаются коагуляционные свойства крови (увеличивается тромбообразование, особенно в венозной системе); возникает риск развития и церебральных венозных тромбозов (Т.Ваттаглиоли et al.,2003);

*в крови повышается концентрация продуктов окисления гомоцистеина, которые еще больше повреждают мембраны эндотелиальных клеток, в результате чего усиливается поток окисленных липидов низкой и очень низкой плотности в стенке артерий, что провоцирует развитие атеросклероза и еще больше повреждает эндотелий;

*активируются сериновые протеазы;

*стимулируется рост гладких мышц сосудов (происходит утолщение сосудистой стенки и сужение просвета сосуда, что приводит к нарушению кровоснабжения органов);

*под влиянием гомоцистеина образуются перекисные связи в волокнах коллагена, следствием чего являются многочисленные сосудистые осложнения (вплоть до инсультов, инфарктов, образования и разрывов аневризм крупных сосудов, тромбозов, остеопороза и т.п.);

*гипергомоцистеинемия оказывает токсическое влияние и на метаболизм нейронов (А.С.Р.Феррира et al.,2003);

*уровень гипергомоцистеинемии определяет степень поражения белого вещества головного мозга, являясь поэтому сильным фактором риска развития деменции и болезни Альцгеймера (Р.С.Сачдев et al.2002);

*доказана связь между гипергомоцистеинемией и сосудистой болезнью: гипергомоцистеинемия является серьезным независимым фактором риска развития атеросклероза и венозных тромбозов (M.Medina et al.,2001; S.H.Mudd et al.2001). Н.Р.Аблаев и соавт.(2005). Экспериментальные исследования показывают, что введение бабуинам гомоцистеина в артерии приводило эндотелиальные клетки к гибели и к ускоренному развитию атеросклероза. Как считают перечисленные выше авторы, у 70% больных основной *причиной* атеросклероза является не *гиперхолестеринемия, а гипергомоцистеинемия.*

Наследственно обусловленные формы гипергомоцистеинемии привлекли внимание исследователей в связи с возникающими в молодом возрасте (до 30 лет) инсультами. В этот период еще отсутствуют обычные для таких заболеваний факторы риска (артериальная гипертония, атеросклероз, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, пожилой возраст, грубые нарушения образа жизни и др.). Но в этих случаях фактором риска, как выяснилось, является наследственное предрасположение к гипергомоцистеинемии – основная причина инсультов в раннем возрасте. (Л. И. Патрушев, 1998, 2002; В. И. Скворцова и соавт.,2001; А.И.Федин и соавт.,2002; И.В.Зорилова и соавт.,2005;2005; и др.).

Наличие наследственной гипергомоцистеинемии оказывает неблагоприятное влияние на онтогенез ребенка: отмечаются аномалии развития скелета, сосудистые заболевания уже в молодом возрасте, тромбоэмболии и когнитивные расстройства. В тяжелых случаях наследственная гипергомоцистеинемия может стать причиной ишемического инсульта, инфаркта миокарда, эмболии легочной артерии у лиц в возрасте до 30 лет (S. Mudd et al., 1995; M.F.Meddina et al.,2001; А.И.Федин и соавт.,2002).

Считается, что высокоэффективным средством при лечении гипергомоцистеинемии является фолиевая кислота и витамины В₆ и В₁₂, позволяющие снизить уровень гомоцистеина в крови на 25–30%. В этих случаях риск рецидивов артериальных и венозных тромбозов уменьшается. Однако часть больных оказывается резистентной к лечению фолиевой кислотой и витаминами В₆ и В₁₂. Причинами отсутствия эффекта может быть тип и выраженность генетического дефекта, влияние внешних факторов риска, наличие системных болезней, применяемые дозы лекарств и т.п.

6.6. Ожирение и диабет 2 (метаболический синдром X)

Ожирение является одним из основных факторов риска развития заболеваний, связанных с атеросклерозом (А.С. Аметов и соавт., 2001; Р.А.Оганов и соавт., 2001; и др.). Эпидемиологические исследования показали, что за последние годы в развитых

странах значительно увеличилось количество людей, страдающих ожирением. Некоторые исследователи называют это состояние *эпидемией* ожирения, причиной чего, по их мнению, являются, в основном, следующие *изменения* условий жизни:

*уменьшение доли физической нагрузки в жизни человека в результате научно-технической революции (использование транспорта, механизация труда и т.п.) – все это уменьшает расход энергии;

*повышение благосостояния людей, что способствует внедрению в пищевой рацион увеличенного количества жиров, а также рафинированных, высококалорийных и легко усвояемых продуктов – наличие таких изменений подтверждается многочисленными социологическими исследованиями, т. е. приход энергии в организм человека значительно увеличился;

*большая доля людей, страдающих ожирением, имеет место даже в неблагоприятных экономических условиях; причиной ожирения в этих случаях является питание дешевыми продуктами, содержащими легкоусвояемые рафинированные углеводы, избыток жиров животного происхождения, недостаточное количество белка, его неполноценность, мало сложных углеводов, содержащихся в овощах, фруктах, иногда избыток алкоголя.

Таким образом, создаются условия, когда *приток энергии превышает ее расход*, состоящий из основного обмена плюс внешняя работа. Создается избыток энергии, который накапливается в организме в виде жира в жировой ткани, что приводит к увеличению массы тела. В такой ситуации из фибробластов образуются дополнительные адипоциты (депо жира). Нормой содержания жира в организме у мужчин считают 12–20%, у женщин – 20–30%. Количество жира в организме мужчин выше 25%, а у женщин – 33% считается ожирением. Промежуточные величины жира рассматриваются как пограничные состояния.

Однако, как считают многие исследователи (М.И.Балаболкин, 2003; и др.), для развития ожирения, *кроме передания*, необходима еще соответствующая *перестройка* регуляторных систем организма, направленная на *поддержание постоянной массы тела*. В первую очередь, это *регуляция уровня обменных процессов, чувства голода и насыщения*.

На протяжении почти всего XX века, начиная с работ И.П.Павлова (опыты с «мнимым кормлением»), механизмы чувства голода и насыщения изучались многочисленными исследователями в экспериментальных и клинических условиях. Было выдвинуто несколько теорий, обнаружено участие гипоталамуса в регуляции этих процессов.

Экспериментально доказано, что после разрушения *вентромедиального ядра* гипоталамуса наступает гиперфагия, быстрое увеличение массы тела, устойчиво поддерживающееся на новом, более высоком уровне. Это ядро регулирует уровень потребления пищи, т.е. является «*центром сытости*». После разрушения ядра у животных возникает *гиперинсулинемия*. В *вентролатеральном ядре* гипоталамуса расположен «*центр голода*». Между центрами имеются реципрокные отношения, это выражается также и в связях центров с различными медиаторными системами: «центр голода» имеет многочисленные связи с *дофаминергической* системой, а «центра сытости» обнаружены связи с *норадренергической* системой. Однако исследования последних лет ставят под сомнение наличие *изолированных* центров голода и сытости. В регуляции приема пищи принимает модулирующее участие также ряд диффузно расположенных участков ЦНС, особенно в лимбической области, коре головного мозга.

Возникновение чувства сытости или появление аппетита зависит от сочетания многих факторов. Кроме дофамин- и норадренергических систем, в регуляции чувства голода и насыщения участвуют также и эндорфин- и серотонинергические системы. Чувство голода усиливается и в зависимости от содержания *гликогена в печени*. На соотношение чувства голода и насыщения оказывают влияние гормоны двенадцатиперстной кишки, в первую очередь *холецистокинин* – гормон, выделяющейся при попадании пищи в этот отдел ЖКТ. Блокирующее влияние на чувство голода холецистокинин оказывает и непосредственно, всасываясь и попадая через кровь в ЦНС (этот гормон найден во время пищеварения во многих участках ЦНС), а также – рефлекторно. Так, внутривенная инъекция холецистокинина значительно уменьшает объем потребляемой пищи. В пилорической части желудка и в печени расположены рецепторы к холецистокинину. При повышении концентрации последнего (активное пищеварение) сигналы от этих рецепторов передаются по блуждающему нерву в ЦНС и блокируют возбуждение центра голода. *Ожирение уменьшает синтез холецистокинина, что нарушает развитие чувства сытости.*

Чувства голода и сытости контролируются также сложным рефлекторным механизмом – «специфически-динамическим действием пищи»: условными и безусловными сигналами от рецепторов верхних отделов ЖКТ (попадание пищи в ротовую полость, величина объема желудка во время и после еды), всосавшимися продуктами переваривания пищи и др. Имеют значение социальные факторы, настроение, вкусовые привычки человека, обстановка и т.п. Доказано, что *люди с ожирением мало чувствительны к изменению объема желудка.*

Жир в организме находится в специализированных клетках – *адипоцитах*, которые определяют состояние подкожной жировой клетчатки. В течение внутриутробного развития плода, первых двух лет жизни и в пубертатном периоде происходит увеличение объема жировой ткани как за счет количества адипоцитов, так и за счет их гипертрофии. Адипоциты являются активными клетками, обладают гормональными свойствами. Они секретируют гормоны и цитокины, осуществляющие регулирующее влияние на энергетический обмен: выделяющиеся БАВ регулируют уровень жиров в организме и воздействуют на чувствительность тканей к инсулину. К основным секретируемым адипоцитами веществам относятся *гормон лептин*, *фактор некроза опухоли-альфа (α-ФНО)*, *ингибитор активатора плазминогена типа 1 (ИРАП-1)*, *цитокины – интерлейкин-6*. Последний угнетает активность *липопротеиновой липазы* и вызывает повышение уровня свободных жирных кислот в крови. Адипоциты реагируют на сигналы гормонов, участвуют в липогенезе и термогенезе, активность адипоцитов оказывает влияние на сосудистую стенку.

Ожирение является фактором риска в зависимости не только от *количества* жировой ткани, но и от *соотношения различных липопротеинов* и *характера распределения жира в организме*. Ожирение может быть равномерным, что характерно для алиментарной (постпрандиальной) его формы. Такой вид ожирения чаще бывает функциональным.

При всасывании жиров в плазме крови увеличивается содержание не только хиломикронов. После липопротеинлиполиза липопротеинов, обогащенных триглицеринами, обнаруживаются изменения и в других липопротеинах. Часть фосфолипидов, свободного холестерина и апопротеинов переносится к ЛПВП. Увеличение во фракции ЛПВП фосфолипидов и белка в течение постпрандиальной липемии у людей является, возможно, следствием переноса поверхностных компонентов хиломикронов. Судя по данным литературы, уровень ЛПВП в крови после еды меняется неоднозначно. Но отмечена отчетливая корреляция уровней холестерина ЛПВП с триглицеринами в крови .

Алиментарная форма ожирения в определенных условиях тоже может стать патологической. В настоящее время считают, что объяснить такое ожирение только избыточным поступлением пищи нельзя. При развитии заболевания происходит перестройка характера и скорости обменных процессов в организме, направленная на *поддержание постоянной массы тела*. В регуляции такой перестройки основную роль играет нервная и эндокринная системы. Поэтому при одинаковой диете не у всех

развивается ожирение: имеют значение генетические, психосоциальные и другие факторы. Особенно важен тип отложения жира.

Различают мужской и женский типы ожирения. Андрогенный тип характеризуется отложением жировой ткани в большом сальнике и в ретроперитонеальном пространстве (фигура напоминает яблоко). Женский тип отложения жировой ткани – жир откладывается преимущественно в нижней части туловища и бедер (фигура в форме груши).

Абдоминальный тип ожирения – это *высокий фактор риска при сахарном диабете 2, ИБС, гипертензии*. Ожирение сопряжено с нарушениями в обмене липидов, что проявляется:

**высоким уровнем в крови триглицеридов;*

**высоким содержанием холестерина ЛПНП;*

**низким уровнем холестерина ЛПВП;*

**высокой концентрацией аполипопротеинов В;*

**повышенным содержанием мелких плотных частиц ЛПНП.*

Все эти изменения состава липидов плазмы крови происходят при усилении липолиза в жировой ткани с выделением жирных кислот в кровоток и повышенным их притоком в печень, в которой в это время снижена активность *липопротеинлипазы* (Р.Г.Оганов и соавт.,2001). У женщин при этом типе ожирения повышено содержание в крови андрогенов и кортизола.

Для депонированного в абдоминальных жировых депо жира характерна более высокая скорость липолиза, чем в подкожной жировой клетчатке. Освобожденные жирные кислоты по системе воротной вены поступают в печень, повышая в ней синтез липопротеинов. Повышение уровня ЛПНП приводит к чрезмерному поступлению последних в кровь.

Е.И.Соколов и соавт.(2004), разделив обследуемых соответственно уровню массы тела, выясняли характер изменения соотношения липидов после пищевой нагрузки в зависимости от индекса массы тела.

1-я группа обследуемых (с нормальной массой тела), индекс $22,1 \pm 0,45 \text{ кг./м}^2$;

2-я группа (с абдоминальным ожирением) – $33,9 \pm 1,33 \text{ кг./м}^2$, по сравнению с первой группой у лиц этой группы было отмечено: более высокий уровень триглицеридов, более низкие концентрации апо-АI и липидных компонентов ЛПВП (холестерина, эфиров холестерина, фосфолипидов), а также пониженные отношения холестерин/фосфолипиды, холестерин/апо-АI. Кроме того, у них была более низкой акцепция холестерина и ЛПНП. Отсюда следует, что в крови лиц с абдоминальным

ожирением был более высокий уровень *атерогенных ЛПНП* и *пониженный – антиатерогенных ЛПВП*. Авторы предполагают, что низкая концентрация фосфолипидов ЛПВП, определяющих основную функцию этих липопротеинов по регуляции обратного транспорта холестерина, и обуславливает сниженную активность ЛПВП. У лиц этой группы обнаружено снижение акцепции холестерина из клеток липопротеинами высокой плотности.

3-я группа (с глутеофemorальным ожирением) – $31,7^{+} - 1,88 \text{ кг/м}^2$, отличается от первой несколько повышенным уровнем триглицеридов и сниженным уровнем ЛПВП, а также тенденцией к более низким показателям акцепции холестерина ЛПВП.

После жировой нагрузки у всех обследуемых наблюдалось изменение белково-липидных компонентов ЛПВП, но характер реакции определялся принадлежностью к определенной группе:

*у всех пациентов уровень триглицеридов повышался в крови уже через 3 часа, а через 6 часов снижался, но у лиц с абдоминальным ожирением уровень этих липидов продолжал расти и дальше;

*во всех трех группах обнаружено снижение компонентов ЛПВП, причем у лиц 1-й группы это отмечено через 6 часов, а у обследуемых 2-й и 3-й группы – через 3, при абдоминальном ожирении уровень холестерина ЛПВП продолжал снижаться и после 6 часов;

*во всех группах повышалась концентрация фосфолипидов ЛПВП, причем у лиц с абдоминальным ожирением этот процесс продолжался дольше;

*у лиц 1-й и 3-й групп к 6 часам после жировой нагрузки повышалась акцепция холестерина (нормальная компенсаторная реакция), у лиц же с абдоминальным ожирением повышенной акцепции холестерина не обнаружено, что авторы расценивают как *снижение антиатерогенных свойств ЛПВП*.

Таким образом, при абдоминальном ожирении характерно наличие более высоких уровней *атерогенных* липидов и *пониженное содержание антиатерогенных*: повышено содержание триглицеридов, холестерина ЛПНП и уменьшен уровень холестерина ЛПВП и других компонентов ЛПВП – свободного холестерина, его эфиров, фосфолипидов, апо-А1.

Апо-А1 и фосфолипиды ЛПВП определяют основную функцию ЛПВП, а именно: *регуляцию обратного транспорта холестерина*. Поэтому у лиц с абдоминальным ожирением страдает не только *уровень ЛПВП*, но и *их функциональная активность*: *понижен процент акцепции холестерина* (Т.Ю.Демидов и соавт., 2006).

Понижение ацепции холестерина у лиц с абдоминальным ожирением может быть связано с рядом метаболических процессов: повышением транспорта эфиров холестерина из ЛПВП к апо-В-содержащим липопротеинам, т.к. в таком состоянии увеличена активность белка, переносящего эфиры холестерина (G.H.Rothblat et al., 1986). Кроме того, печеночная липаза, которая облегчает захват эфиров холестерина ЛПВП, активирована. Снижению холестерина ЛПВП способствуют и *SR-BI*-рецепторы, специфично связывающие эфиры холестерина. Авторами обнаружены и другие пути снижения холестерин-ацепторной способности ЛПВП.

Итак, при жировой нагрузке лиц с нормальной массой тела функциональная активность ЛПВП не только сохраняется (т.е. их способность к ацепции холестерина с клеточных мембран), но через 6 часов даже повышается (компенсаторная реакция). Авторы предполагают, что это может быть обусловлено повышением концентрации фосфолипидов ЛПВП, являющихся *регуляторами ацепции холестерина*. У лиц с абдоминальным ожирением имеют место нарушения антиатерогенной активности ЛПВП, они наступают раньше и сохраняются дольше, чем у здоровых людей. Описанные нарушения жирового обмена у лиц с ожирением расцениваются многими исследователями как *тяжелое хроническое заболевание* (С.Л.Бугрова, Ф.Х.Дэгоева, 2004; Д.Г.Бессен, Р.Кушнир, 2004; и др.).

Образовавшаяся гиперлипидемия способствует:

*поступлению липидов в эндотелиальные и гладкомышечные клетки, что провоцирует ускоренное развитие атеросклероза;

*индуцированию развития инсулинорезистентности, являющейся обязательным компонентом патогенеза атеросклероза, сахарного диабета типа 2, гипертонии, синдрома поликистозных яичников.

Выделяют два основных типа сахарного диабета. Сахарный диабет 1-го типа (инсулинозависимый) диагностируется в любом возрасте, в основе лежат иммунные механизмы неясного генеза, разрушающие бета-клетки поджелудочной железы. Больные сахарным диабетом типа 2 (инсулиннезависимый) часто страдают ожирением, в основе заболевания лежит *инсулинорезистентность* (невосприимчивость к инсулину). Согласно имеющимся социологическим данным, на долю сахарного диабета типа 2 приходится около 95% общего количества больных сахарным диабетом.

Самым характерным симптомом больных сахарным диабетом является:

*гипергликемия, активизирующая процессы свободнорадикального окисления;

*формирование гликолизированных протеинов – конечных продуктов гликолизированных белков.

Гликолизирование белков резко уменьшает скорость их элиминации. Развивается *гиперхолестеринемия, гиперлипопротеинемия. Гликозирование ЛПВП*, наоборот, приводит к ускорению их катаболизма. Таким образом, резко *нарушаются соотношения липопротеинов*. Гликолизирование способствует образованию *реактивных форм кислорода*, инициирующих *окисление ЛПНП*, которые в таком виде становятся еще более *атерогенными*. Окисленные формы ЛПНП, обладая прямым цитотоксическим эффектом, легко проникают в эндотелий, *повреждая его*. При этом на поверхности эндотелия стимулируется адгезия моноцитов, которые в субэндотелиальном пространстве приобретают свойства макрофагов. Макрофаги секретируют биологически активные вещества (хемотоксины, митогены, факторы роста). Происходит миграция и пролиферация гладкомышечных клеток и фибробластов из меди и интима, где активизируется синтез соединительной ткани. Дисфункция эндотелия, возникающая в итоге, приводит к уменьшению синтеза и выделения вазодилаторов и антикоагулянтов (оксида азота, простациклина, брадикинина и др.) и активации образования вазоконстрикторов (РААС, эндотелинов, тромбоспандина и др.).

Наряду с инсулинорезистентностью при диабете типа 2 нарушена и секреторная активность жировой ткани: повышена секреция лептина и фактора некроза опухолей, снижен уровень секреции адипонектина. Все эти изменения коррелируют с увеличением массы тела, окружностью талии и массы жировой ткани. *Гиперлептинемия и гипoadипонектинемия – маркеры инсулинорезистентности и сопряженных с ней состояний* (Т.Ю.Демидова и соавт., 2006). При ожирении понижена чувствительность к инсулину и лептину, последний нарушает связь инсулина со своими специфическими рецепторами, еще больше понижая чувствительность тканей к инсулину. Лептин оказывает на жировой обмен и периферическое и центральное воздействие, воздействуя на сосудистые стенки. Адипоциты реагируют на гормональные влияния, участвуют в липогенезе, липолизе и термогенезе.

В настоящее время существует много классификаций ожирения. В 60-х годах XX столетия ученые Падуи обратили внимание на частое сочетание ожирения с гипертензией, гипергликемией, гиперхолестеринемией и ИБС, что делало состояние больного особенно тяжелым. Были высказаны предположения о том, что такие сочетания *не случайны*. Сложный ансамбль нарушений разных видов обмена таких наиболее распространенных хронических заболеваний, как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, инсулиннезависимый сахарный диабет и ожирение по мужскому типу (своеобразный квартет) G.M.Reaven (1988) в Бантингской лекции объединил понятием «метаболический синдром X», подчеркивая тем самым сходное

патогенетическое происхождение всех перечисленных расстройств и наличие между ними метаболических и регуляторных связей. Вместе с тем знак «X» означал нечто, пока неизвестное. Тем самым автор впервые четко сформулировал новую концепцию кардиоваскулярного и нейроэндокринного дисметаболического синдрома, в котором ключевую роль отчетливо играют: *тканевая инсулинорезистентность*, нарушение толерантности к глюкозе (диабет 2 типа), дислипидемия, ожирение и артериальная гипертензия. N.Kaplan (1989) назвал финальные стадии этого комплекса «смертельным квартетом». Многие исследователи считают (M. Laakso et al., 1985; и др.) нарушения функций при метаболическом синдроме высокой степенью риска. Большинство неблагоприятных эффектов инсулиннезависимого сахарного диабета реализуется через сердечно-сосудистую систему. В дальнейшем при метаболическом синдроме были выявлены и такие нарушения, как гиперурикемия, гипертрофия левого желудочка, гиперфибринемия и др.

Но не все были согласны квалифицировать данное сочетание симптомов как определенное заболевание. Однако в 2001 г. перечисленному набору патологических признаков был присвоен определенный код (E44.S). В последующем наличие кода было подтверждено еще раз, т.е. метаболический синдром в настоящее время считается определенной формой заболевания.

В ряде крупных исследований (обзор Т.Ш. Джахангирова, 2005), проведенных в конце 70-х – 80-х годов XX столетия, было обнаружено, что при сахарном диабете 2-го типа имеется увеличенное количество факторов риска, так как потенцируются такие тяжелые поражения, как артериальная гипертония, дислипидемия, прокоагулянтный статус, ожирение. К этому следует добавить наличие очень сложных нарушений обмена веществ, главным образом, из-за *тканевой инсулинорезистентности и гипергликемии, нарушения толерантности к глюкозе*. При сахарном диабете 2-го типа главной причиной инвалидизации больных являются сердечно-сосудистые заболевания, течение острых нарушений кровообращения в мозгу более тяжелые и смертность значительно выше, чем у лиц того же возраста без сахарного диабета.

Согласно современным представлениям, именно наличие инсулинорезистентности при сахарном диабете вызывает развитие дислипидемических нарушений (Е.И.Соколов и соавт., 1986; Е.И.Соколов, Н.В.Перова, 2003;). Повреждается не только обмен углеводов, но и жиров и белков, и водно-солевой, т.е. все виды обмена веществ (Е.И.Соколов, 1996).

Дислипидемия носит комбинированный характер: увеличивается количество АпоВ содержащих частиц – триглицеридов, общего холестерина и холестерина

ЛПОНП, мелких и плотных частиц холестерина ЛПНПП, снижается уровень АпоАI-содержащих частиц холестерина ЛПВП.

Основным патогенетическим механизмом развития патологического процесса метаболического синдрома считается *инсулинорезистентность* (M.Modan et al.,1988). При наличии инсулинорезистентности в жировых клетках происходит липолиз, выбрасывается большое количество свободных жирных кислот в кровь, откуда они поступают в печень. В печени часть из них служит субстратом для синтеза триглицеридов и избыточной продукции ЛПОНП. Печеночная липаза превращает ЛПОНП в *мелкие и плотные* частицы ЛПНП, которые быстро окисляются, что способствует их проникновению в субэндотелиальное пространство и тем самым усиливает процесс развития атеросклеротических поражений. Одновременно происходит уменьшение концентрации ЛПВП – основных частиц, осуществляющих обратный транспорт холестерина. ЛПВП меняются и качественно: они становятся более мелкими, благодаря чему быстро выводятся из организма (W.Garvey et al.,2003). Кроме того, они в этих условиях могут окисляться, метаболизироваться, в результате чего их функции страдают. Следовательно, при сахарном диабете-2 нарушаются соотношения между разными формами липидов: увеличивается содержание триглицеридов, холестерина ЛПНП и ЛПОНП, повреждаются ЛПВП, уменьшается их количество.

Значительные изменения происходят в углеводном обмене. Поступление в печень большого количества свободных жирных кислот приводит к превращению их в глюкозу. Выброс глюкозы из печени в кровь стимулирует бета-клетки поджелудочной железы, компенсаторно увеличивая образование инсулина. Однако *одновременно уменьшается количество инсулиновых рецепторов* в мышцах и жировой ткани, что приводит к *понижению* чувствительности тканей к инсулину .

Кроме того, поврежденные окислением жирные кислоты нарушают существующие в организме взаимоотношения между глюкозой и жирными кислотами. В норме имеет место своеобразная саморегуляция метаболизма глюкозы и свободных жирных кислот – так называемый *цикл Рендла*, согласно которому окисление свободных жирных кислот в мышцах или жировой ткани ограничивает метаболизм глюкозы и, наоборот, захват глюкозы блокирует поступление в эти клетки свободных жирных кислот. Регуляцию цикла Рендла осуществляет главным образом инсулин, участвуют в этом процесс также и контринсулярные гормоны: глюкагон, соматотропин, глюкокортикоиды, катехоламины. Соответственно циклу Рэндла происходит как бы борьба свободных жирных кислот и глюкозы за право продукции энергии в мышечных

клетках. Окисленные свободные жирные кислоты *ингибируют* в клетке захват и окисление глюкозы (Е.И. Соколов,2002).

Таким образом, нарушение обмена веществ выражается и в уменьшении усвоения глюкозы мышечными и жировыми клетками, т.е. ее участие в энергетическом обеспечении организма падает, снижается синтез гликогена. Страдает и процесс окислительного фосфорилирования. Одновременно активизируется метаболизм жиров и белков (W.C. Stanley et al.,1997), что приводит к повышению в крови уровня свободных жирных кислот, кетоновых тел, аминокислот. Увеличенное количество свободных жирных кислот способствует синтезу триглицеридов и поступлению в кровоток ЛПОНП. Экспериментально доказано, что высокая чувствительность сердца при диабете обусловлена повышенным содержанием жирных кислот (G.D.Lopaschuk et al.,1992).

В 2001 г. Национальной Образовательной Программой США по Холестерину (АТР III) представлены критерии метаболического синдрома:

*абдоминальное ожирение более 102 см у мужчин, 88 см у женщин;

*уровень триглицеридов более 150 мг/дл;

*холестерин ЛПВП менее 40 мг/дл у мужчин, 50 мг/дл у женщин;

*АД более 130/85 мм рт. ст.;

*глюкоза натощак более 110 мг/дл (6,1 моль/л).

Достоверным считается диагноз метаболического синдрома при наличии *трех критериев* из вышеперечисленных пяти. Наиболее характерный признак сахарного диабета-2 и основной патогенетический механизм – это наличие *инсулинорезистентности*, которая встречается у больных метаболическим синдромом в 83,9%, причем ожирение способствует развитию инсулинорезистентности. Триглицеринемия отмечена в 83,9%, уменьшение холестерина ЛПВП – в 88,1% (M.P.Stern et al.,1989). Артериальная гипертония в сочетании с абдоминальным ожирением выявляется в 75% случаев (Н.В. Перова и соавт., 2001). Ожирение способствует (или сопутствует) повышению артериального давления.

При инсулинорезистентности имеет место нарушение взаимодействия инсулина с тканями-мишенями, что приводит к целому ряду повреждений:

*в норме инсулин стимулирует в печени образование гликогена и тормозит синтез глюкозы и гликогенолиз; при потере чувствительности печени к инсулину в ней возрастает синтез глюкозы и гликогенез, увеличивается выброс глюкозы в кровь, образование и депонирование гликогена тормозится, т.е. печень становится *участником образования гипергликемии*;

*в скелетных мышцах инсулин в норме опосредует утилизацию глюкозы, при инсулинорезистентности этот процесс нарушен;

*в жировой ткани в норме инсулин не только стимулирует утилизацию глюкозы, но и ингибирует липолиз; при инсулинорезистентности в жировой ткани происходит избыточный липолиз с массивным выбросом в кровь свободных жирных кислот (F.Berthezene,1992).

Морфологические изменения сосудов, характерные для артериальной гипертензии:

*в мелких сосудах появляются диффузные изменения эндотелия – пролиферация, набухание эндотелия;

*склероз и гиалиноз стенок сосудов приводит к сужению их просвета;

*макроангиопатия, характерная для атеросклероза.

Развитие инсулинорезистентности является, по мнению ряда исследователей, обязательным компонентом патогенеза многих заболеваний: атеросклероза, сахарного диабета 2, гипертензии, синдрома поликистоза яичника и др.

Перспективные исследования (Австралия, Финляндия и Франция) обнаружили следующие зависимости между уровнем инсулина натощак и риском развития патологических процессов:

*при нормальной толерантности к глюкозе имеет место прямая связь между уровнем инсулина в крови и вероятностью развития ИБС в будущем;

*имеется положительная корреляция между уровнем инсулина натощак и наличием артериальной гипертензии, этот показатель используется в качестве прогноза в развитии артериальной гипертензии;

*высокий уровень инсулина в крови натощак может служить также показателем развития в будущем полного метаболического синдрома;

*печеночная липаза, которая облегчает захват эфиров холестерина ЛПВП, активирована;

*гликолизирование способствует образованию активных радикалов, окисляющих ЛПНП, атерогенность которых при этом значительно возрастает – они повреждают и интиму и эндотелий, стимулируя адгезию моноцитов на поверхности эндотелия; моноциты проникают в субэндотелиальное пространство, приобретая свойства макрофагов; последние секретируют хемотоксины, митогены, факторы роста;

*увеличивается количество мелких плотных частиц ЛПНП натощак и после приема пищи.

Обнаружены и другие пути снижения холестерин-акцепторной способности ЛПВП.

Регулятором акцепции холестерина, антиатерогенной активности ЛПВП, нормализации диабетической дислипидемии является в первую очередь поддержание постоянной массы тела.

Для метаболического синдрома характерны также изменения реологических свойств крови, нарушения в системе *гемостаза и фибринолиза* возникают тоже в связи с инсулинорезистентностью. Ключевым фактором нарушения фибринолиза является наличие гиперинсулинемии, триглицеринемии, под влиянием которых в печени усиливается *образование ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа (ИТАП-1)*. Блокада тканевого активатора плазминогена тормозит образование плазмина и в результате *нарушается фибринолиз*. Происходит повышение уровня фибриногена, активности VII и XII факторов, а также ингибитора тканевого активатора плазминогена. Гипофибринолиз часто встречается при ожирении, но и при гипертриглицеринемии и инсулинорезистентности.

Обнаружена также зависимость между уровнем дислипидемии и некоторыми факторами свертывания крови. Холестерин ЛПОНП и хиломикроны активируют ф.Хагемана (ф.XII), который катализирует активацию ф.VII, кининовую систему, начинает процесс коагуляции. Дислипидемия комбинируется с нарушениями в свертывающей и фибринолитической системах крови, а также с механизмами адгезии и агрегации тромбоцитов. Итак, инсулинорезистентность и дислипидемия, способствуя гиперкоагуляции и нарушая фибринолиз, создает условия для тромбообразования.

Модифицированные липиды (липидоперекиси) повреждают мембраны эритроцитов и тромбоцитов, инактивируют мембраносвязанные ферменты, в результате чего нарушается ионный обмен: повышается содержание внутриклеточного кальция и уменьшается – внутриклеточного магния. Тромбоциты с измененной мембранной становятся источником адгезивных молекул. Инсулинорезистентность и связанная с ней гиперинсулинемия, создают следующую последовательность развития метаболического синдрома:

*избыточное поступление в кровь и печень свободных жирных кислот приводит к обогащению ЛПОНП триглицеридами, образуется повышенное количество холестерина ЛПНП, которые несут холестерин к стенкам сосудов;

*повышается концентрация холестерина ЛПОНП и ЛПНП как натощак, так и при постпрандиальной липемии;

*эндотелий не может справиться с таким избытком холестерина; это является одним из факторов, нарушающих функцию и структуру эндотелия, результатом чего

становится нарушением соотношения синтезируемых эндотелием БАВ (уменьшается образование оксида азота), происходит снижение активности рецепторов;

*начинают преобладать мелкие плотные частицы ЛПНП, т.е. частицы субкласса В, которые повышают риск развития ИБС ;

*происходит гликолизирование апо-В (основного протеина в составе ЛПНП и ЛПОНП) в результате действия высокого уровня глюкозы в плазме крови; гликолизирование апо-В препятствует его реакции со специфическими рецепторами, но способствует захвату этих липопротеинов макрофагами посредством рецепторов-«мусорщиков»;

*все вышеперечисленные изменения предрасполагают к окислению ЛПНП, мелкие и гликолизированные частицы ЛПНП очень легко окисляются, гипергликемия может привести к «окислительному стрессу», модифицированные липопротеины становятся сильным фактором риска;

*перенос эфиров холестерина между ЛПВП и ЛПНП осуществляется белком-переносчиком и ферментом лецитин-холестерин-ацетилтрансферазой, состояние которой при инсулинорезистентности нарушается, количество ЛПВП понижается; кроме того, модифицирование ЛПВП резко уменьшает его возможности транспортировать холестерин;

*в субэндотелиальном слое сосудов макрофаги захватывают холестерин и в ответ синтезируют цитокины, интерлейкины, факторы роста – в результате возникает воспаление, что способствует развитию и прогрессированию атеросклероза, разрастанию мышечной оболочки сосудов (М.М.Танашян и соавт.,2006);

*нарушается равновесие в системе гемостаза и фибринолиза, начинают преобладать факторы коагуляции.

Следовательно, дислиппротеинемия при метаболическом синдроме характеризуется своеобразной триадой: гипертриглицеринемией, низким уровнем холестерина ЛПВП и увеличением фракции мелких плотных частиц ЛПНП.

На развитие *артериальной гипертензии* при метаболическом синдроме оказывают влияние тоже три основные группы механизмов:

*инсулинорезистентность и гиперинсулинемия повышают в эндотелии концентрацию свободных жирных кислот, ионов натрия и кальция, в результате чего развивается дисфункция эндотелия и в секреции последнего начинает преобладать доля вазоконстрикторов, уменьшается биодоступность оксида азота;

*гиперинсулинемия в почках стимулирует активность РААС, в результате чего повышается реабсорбция натрия и воды, что приводит к повышению объема циркулирующей крови;

*повышенная активность РААС активизирует САС, что способствует дальнейшему увеличению артериального давления, так как обе системы усиливают сужение сосудов и в результате положительных тропных влияний на сердечную мышцу повышают сердечный выброс.

Механизмы, регулирующие метаболизм липопротеинов ЛПВП, очень сложны. Инсулинорезистентность и следующая за ней компенсаторная гиперинсулинемия оказывает сильное влияние на состояние многих тканей, в том числе печень, легкие и эндотелий сосудов. Особую роль в этом процессе играет ожирение: *по мере ожирения инсулинорезистентность возрастает*, особенно при его абдоминальной форме. В этих случаях возникает *секреторная дисфункция жировой ткани*: нарушается секреция веществ, оказывающих влияние на чувствительность тканей к инсулину (*лептин, интерлейкин-6, PAL-I, TGFb*).

В физиологических условиях увеличение количества ЛПВП происходит во время липолитического процесса путем переноса поверхностного материала (апопротеины, холестерин, фосфолипиды) от обогащенных триглицеридами ЛПНП во фракцию ЛПВП. Важную роль в липидном обмене играет фермент *липопротеинлипаза*, которая осуществляет гидролиз липопротеинов, богатых триглицеридами внутри кровеносных капилляров жировой ткани и скелетных мышц, где она связана с гликозаминогликанами, локализованными на поверхности эндотелия. Фермент активируется *apo-CII* и ингибируется *apo-CIII*, хлоридом натрия и протамина-сульфатом. Синтез фермента осуществляется под влиянием *инсулина*.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия повышают активность *печеночной триглицеридлипазы*, что приводит к увеличению синтеза триглицеридов и ЛПОНП и снижению образования *apo-AI* – основного апобелка ЛПВП. Синтез фермента осуществляется под влиянием *инсулина*. При дефиците последнего или уменьшении количества инсулинрецепторов возникает и дефицит *липопротеидлипазы*, в результате чего в крови накапливаются липопротеины, богатые триглицеридами – возникает гипертриглицеринемия (*диабетическая липемия*).

В эндотелии сосудов гиперинсулинемия приводит к снижению активности рецепторов ЛПНП, увеличивается синтез эндогенного холестерина в клетках эндотелия. Поскольку это сопровождается снижением уровня холестерина ЛПВП в плазме крови, то создаются предпосылки для отложения холестерина в стенке сосудов,

т.е. формируются условия для *развития атеросклеротического процесса*. Большую роль в механизме развития этой патологии играют и остальные компоненты метаболического синдрома. Гиперинсулинемия, повышая потребление кислорода, способствует развитию гипоксии, которая усиливается артериальной гипертензией. В последнем случае спазмируются сосуды (особенно сосуды сопротивления, снабжающие кровью сосуды микроциркуляции), деформируются и разрезаются капилляры, понижается чувствительность рецепторов ЛП.

Изменение состава липидов крови происходит значительно раньше возникновения заболевания – на стадии преддиабета (S. M. Haffner, 1990). В условиях ишемии накапливаются длинноцепочечные метаболиты, оказывающие повреждающее действие на кардиомиоциты (G.D.Lopaschuk et al., 1992). Независимым фактором риска в этих состояниях является и гликемия, оказывающая непосредственное влияние на атеросклеротический процесс: в массовых обследованиях была выявлена прямая пропорциональная зависимость между уровнем гликемии и сердечно-сосудистой смертностью (M. Wei et al., 1998).

Экспериментально и клинически доказано, что дислипидемия является фактором риска: повышение уровня холестерина ЛПНП на 1 ммоль/л вызывало увеличение риска развития ИБС на 57% и, наоборот, повышение уровня холестерина ЛПВП на 0,1 ммоль/л приводило к снижению риска на 15% (R.C. Turner et al., 1998).

В настоящее время у исследователей не вызывает сомнений, что важнейшим звеном нарушенного метаболизма при сахарном диабете 2-го типа является все же *инсулинорезистентность и гиперинсулинемия*, а основной причиной нарушения липидного обмена становится нарушение метаболизма глюкозы в мышцах и жировых тканях, что приводит к повышению уровня свободных жирных кислот (Е.И.Соколов, Н.В.Перова, 2003). Поэтому *повышенный уровень глюкозы в крови*, согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации, признан *важным фактором увеличения риска развития сердечно-сосудистой патологии*. Однако, помимо контроля за уровнем глюкозы, необходима и *коррекция нарушений липидного обмена*.

Патогенетическая основа метаболической гипертензии у значительной части больных – это генетический дефект: *уменьшение количества специфических инсулинрецепторов на клеточной мембране*, в связи с чем понижается способность клеток усваивать глюкозу. Специфические инсулинрецепторы – это пронизывающие мембрану гликопротеины, расположенные на клеточной мембране таким образом, что внешняя часть (альфа-структура) является тропной к инсулину, а две внутренние структуры (бета- и гамма-) обладают тирозинспецифической протеинкиназой

активностью. Внешняя часть рецептора выступает за пределы клеточной мембраны. Соединяясь с глюкозой, альфа-субъединица рецептора активизирует внутриклеточный домен, который и запускает ответную реакцию клетки, не проникая внутрь. Активность рецептора определяется следующими факторами: концентрацией данного вещества (в данном случае глюкозы), количеством рецепторов и их аффинностью. И число рецепторов на мембране и их аффинность – переменные величины, зависящие от многих внешних и внутренних факторов, на мембранах разных клеток их количество может быть разным. По степени аффинности различают две изоформы инсулинрецепторов. Механизм инсулинзависимого усвоения глюкозы клеткой сложный, многоступенчатый, функционирует бесперебойно при наличии достаточного количества рецепторов.

Уменьшение количества инсулинрецепторов на клеточной мембране вызывает компенсаторную гипергликемию и гиперинсулинемию, что «запускает» целый ряд метаболических и структурных нарушений. *Возникновение гиперинсулинемии является результатом инсулинорезистентности и становится патогенетической основой метаболического синдрома* (М.Н.Мамедов, Н.В.Киселева, 2006). Все остальные нарушения метаболизма – вторичны, итог инсулинорезистентности.

Инсулинорезистентность наблюдается за 8 – 10 лет до развития сахарного диабета. Это приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, а последняя уже сама по себе является независимым фактором риска, запуская целый «каскад» патологических механизмов, ведущих к развитию артериальной гипертензии, атеросклерозу, дислипидемии и ожирению.

Липидный обмен нарушается вторично. Усугубление нарушений липидного обмена связано, в первую очередь, с возрастающей инсулинорезистентностью (R.D.Brook,2000). При неблагоприятных условиях метаболический дисбаланс перерастает в сахарный диабет 2, ранний атеросклероз, появляется склонность к прибавке веса. На этом фоне развивается и гипертензионный синдром. Длительное воздействие гипергликемии вызывает неферментативное гликолизирование белков, одновременно возникает прямая глюкозотоксичность, чему способствует активизация протеинкиназы. Гипергликемия и развивающаяся в таких условиях повышенная активность РААС и САС способствуют в данной ситуации специфическому ремоделированию сердца и сосудов (Д.В. Преображенский и соавт.,1997), которое выражается в увеличении размеров кардиомиоцитов, гиперплазии фибробластов с гиперпродукцией и накоплением коллагена. В результате развивается *миокардиальный фиброз*, повышается жесткость миокарда и снижается его диастолическая

растяжимость. Степень сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии пропорциональна степени гипертрофии левого желудочка (А.С.Аметов и соавт.,2004). Это обусловлено рядом изменений, возникающих при гипертрофии левого желудочка: в первую очередь нарушается его диастолическая функция (понижена податливость стенок желудочка), затем страдает и систолическая, уменьшаются коронарные резервы. Кроме сердца, при метаболическом синдроме с артериальной гипертензией поражаются и почки (А.Zanchetti et al.,2001): в результате вызванного гипергликемией гликозирования структурных белков базальной мембраны почечных клубочков и мезенгия происходит нарушение их структуры и, соответственно, возникает дисфункция последних. Артериальная гипертензия стимулирует развитие гломерулосклероза.

К механизмам, стимулирующим возникновение инсулинорезистентности и артериальной гипертензии, относят и повышенный тонус симпатической нервной системы (катехоламины являются антагонистами инсулина в регуляции гликемии и одновременно – вазоконстрикторами). Кроме того, развитию артериальной гипертензии способствует свойственная сахарному диабету гипертрофия сосудистых стенок, снижение их податливости и гиперреактивность. Ассоциация артериальной гипертензии и сахарного диабета увеличивает риск развития сердечной недостаточности в значительно большей степени, чем каждое из этих заболеваний отдельно: значительно раньше возникают атеросклеротические поражения эпикардиальных артерий, сильнее проявляются нарушения энергообеспечения, характерные для сахарного диабета (Р.С.Карпов и соавт., 2004).

Основные симптомы при метаболическом синдроме обусловлены *повреждением клеточных мембран*, особенно расположенных на них кальциевых каналов, благодаря чему кальций блокирует образование энергии в митохондриях. В этих условиях инсулин вместо *вазодилатации* вызывает *вазоконстрикцию*, а *хроническая гипертензия увеличивает развитие инсулинорезистентности*. Очень важным патогенетическим фактором и инсулинорезистентности и артериальной гипертензии является наличие *повреждения эндотелия сосудов* – этот фактор рассматривают как первопричину развития прогрессирующего атеросклероза и диабета 2 .

М.И.Балаболкин и соавт.(2002) предлагают следующую схему фаз развития диабета-2 типа:

Первая фаза. Наличие первичной инсулинорезистентности и других генетически обусловленных нарушений, способствующих снижению эффектов инсулина.

Вторая фаза. В поджелудочной железе, адаптирующейся к повышенной потребности в инсулине, увеличивается количество бета-клеток.

Третья фаза. Происходит умеренная декомпенсация островкового аппарата поджелудочной железы (нарушение гликемии натощак и толерантности к углеводам).

Четвертая фаза. Первый уровень (компенсированный) декомпенсации бета-клеток поджелудочной железы, что проявляется клиническими симптомами сахарного диабета, которые возможно компенсировать диетотерапией и пероральными сахароснижающими препаратами.

Пятая фаза. Полная (окончательная) декомпенсация: грубые структурные повреждения бета-клеток, недостаточность секреции инсулина.

Таким образом, согласно данной классификации, диабет 2 характеризуется понижением количества бета-клеток. Этого количества недостаточно для поддержания нормального синтеза инсулина и, соответственно, для поддержания нормального обмена веществ в организме. Другими словами, для диабета 2 характерна *первичная инсулинорезистентность*, что компенсируется первоначально избыточной секрецией инсулина, а впоследствии – повреждением и разрушением бета-клеток.

Имеется несколько различных точек зрения о взаимоотношениях между отдельными компонентами метаболического синдрома. Превалирующей точкой зрения по данному вопросу является следующая: фактором, запускающим все компоненты метаболического синдрома могут быть и ожирение, и инсулинорезистентность.

Согласно одной из теорий причиной инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и других метаболических расстройств при метаболическом синдроме является центральный тип ожирения. В этих условиях компенсаторная гиперинсулинемия уже не может поддерживать нормальный уровень глюкозы в крови, наряду с гипергликемией (в этот период и печень вырабатывает глюкозу дополнительно) развивается и дислипидемия, в первую очередь повышается концентрация свободных жирных кислот (J.P.Felber et al.,1995).

Имеются и другие мнения, согласно которым инсулинорезистентность развивается в результате продолжительного течения эссенциальной артериальной гипертонии и снижения периферического кровотока (S.Julius et al.,1991). В популяционном исследовании обнаружено наличие корреляции между ЧСС и массой тела, уровнем артериального давления, концентрацией холестерина, триглицеридов, а также нарушение толерантности к потреблению глюкозы и инсулинорезистентность. Гиперстимуляция бета-адренорецепторов может вызывать увеличение доли инсулинорезистентных мышц (P. Palatini et al.,1997).

Инсулинорезистентность по мнению многих исследователей – сложный процесс, проявляющийся в первую очередь гипергликемией в связи с нарушением всей системы на *дорецепторном, рецепторном и пострецепторном уровнях*:

*дорецепторный уровень увеличенного образования инсулина первоначально может быть физиологическим (например, при физической или эмоциональной нагрузке), но при наличии наследственной предрасположенности или ожирении, или большой частоте всплесков стрессорных состояний, процесс может углубиться, нормализация уровня инсулина станет замедленной;

*рецепторный уровень – взаимодействие инсулина с рецептором может нарушаться либо из-за уменьшенного количества специфических инсулинорецепторов на клеточной мембране, либо при снижении их способности реагировать с инсулином;

*пострецепторный уровень встречается чаще всего – это нарушения внутриклеточных процессов взаимодействия инсулина и ключевых белков; внутриклеточные механизмы действия инсулина разработаны еще недостаточно (C.Solymess et al.,1995).

Диабет 2 неоднороден по патогенезу: лица, генетически предрасположенные, заболевают еще до 40–60 лет. Если резистентность к инсулину развивается под влиянием внешних факторов, то заболевание начинает проявляться в пожилом возрасте и легче корректируется.

Артериальная гипертония при метаболическом синдроме не является вторичной. Инсулиннезависимый сахарный диабет и артериальная гипертония формируются *самостоятельно*, не являясь следствием друг друга, но патогенетические корни обеих патологий переплетаются. Оба процесса, тесно взаимодействуя, отягощают друг друга: инсулинорезистентность становится фактором риска для гипертонии, а артериальная гипертония усугубляет инсулинорезистентность, стимулируя развитие дислипидемии.

Дислипидемия при этом же синдроме может быть очень сложной: включаются гипертриглицеринемия, гипоальфахолестеринемия, повышение уровня холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПОНП, повышается количество мелких частиц липопротеинов низкой плотности и понижается уровень холестерина ЛПВП. Ю.В.Зимин (1999), исследуя 119 больных артериальной гипертонией I–II стадий, обнаружил, что у 25% из них имелась семейная предрасположенность к осложнениям артериальной гипертонии (инсультам, инфарктам), хотя сами больные ИБС не страдали. Ю.В.Зимин дал следующее определение метаболическому синдрому X «синдром инсулинорезистентности – это клинический синдром, характеризующийся появлением у больного сочетания сердечно-сосудистых факторов риска: тканевой

инсулинорезистентности, хронической гиперинсулинемии, прогрессирующего нарушения толерантности глюкозы, первичной артериальной гипертензии, дислипидемии и гиперлипидемии, нарушение углеводного обмена». Нарушение углеводного обмена при метаболическом синдроме может проявляться в разных вариантах, но наличие хронической гиперинсулинемии обязательно. Об этом судят, суммируя уровень инсулина с повышенной концентрацией С-пептида, который образуется при переходе проинсулина в истинный инсулин. В сумме оба показателя характеризуют истинный уровень продукции гормона. Отдельные признаки нарушения липидного обмена присутствуют у многих больных. *Но комбинация из четырех и более факторов дислипидемии обнаруживается только при наличии инсулинорезистентности*, причем чаще всего у лиц с отягощенным анамнезом по гипертензии и ИБС. Если у больного имеются только отдельные компоненты метаболического синдрома: повышение артериального давления, или ожирение, или дислипидемия, то их можно рассматривать в связи с данным синдромом *только при наличии инсулинорезистентности*. Но Эксперты Образовательной программы США приняли в 2001 г. несколько иное определение метаболического синдрома: этот диагноз можно ставить при наличии трех или более вышеперечисленных отклонений от нормы. Однако *наличие инсулинорезистентности не считается обязательным*.

По мнению многих исследователей, метаболический синдром X представляет собой все же «сложную метаболическую сеть или паутину», в которой многие компоненты взаимосвязаны. У больных сахарным диабетом имеет место тесная корреляционная связь между гиперсекрецией инсулина, систолическим артериальным давлением, массой миокарда и многими метаболическими процессами, в первую очередь, дислипидемией.

Для метаболического синдрома характерны количественные и качественные изменения липопротеинов крови (M. Laakso, 1985; 1990; 1993; M.R.Taskinen 1992; А.А.Лякишев, 2005; и др.). Их количественные изменения при сахарном диабете 2 выражаются в развитии гипертриглицеринемии и уменьшении содержания холестерина ЛПВП (M.P.Stern et al., 1989). Эти сдвиги обнаруживаются уже на стадии преддиабета. Качественные изменения выражаются в гиперпродукции ЛПОНП в печени.

Во-первых, возникает *гипертриглицеринемия* – результат гиперпродукции ЛПОНП в печени, нарушенного катаболизма их и хиломикронов (M.R.Taskinen, 1992). Основной причиной гиперпродукции ЛПОНП при метаболическом синдроме авторы считают инсулинорезистентность и гиперинсулинемию в качестве компенсаторной реакции. Часто встречаются такие факторы риска, как гипертриглицеринемия и

ожирение. ЛПОНП, как известно, содержат повышенное количество холестерина (В. V. Howard, 1995). Отмечено, что гиперпродукция ЛПОНП ослабевает при уменьшении гипергликемии (F.L.Dunn et al., 1984; et al.). Ф.Ф.Лякишев (2005), ссылаясь на данные литературы, считает, что такое состояние свидетельствует о *дисфункции эндотелия*, в результате чего *снижается активность липопротеинлипазы* – эндотелиального фермента, который осуществляет гидролиз триглицеридов хиломикрон и ЛПОНП. В результате образуются жирные кислоты, которые используются мышечной тканью в качестве источника энергии. При нормализации гликемии активность фермента может восстанавливаться. Аналогичный эффект наблюдается при снижении массы тела, но не всегда высокий уровень триглицеринемии удается нормализовать коррекцией гликемии (M.P.Stern et al., 1992).

Во-вторых, при инсулиннезависимом сахарном диабете *уменьшается содержание холестерина ЛПВП*, т.к. в результате инсулинорезистентности уменьшается количество ЛПВП₂ (M.Laakso et al., 1990).

В-третьих, у больных сахарным диабетом 2 довольно часто (54% – 77% больных) имеет место *гиперхолестеринемия с ЛПНП*. Однако аналогичная ее частота может иметь место и без диабета (B.Stalles et al., 1995). Коррекция гипергликемии сопровождается снижением содержания общего холестерина и холестерина ЛПНП (M.R.Taskinen, 1992).

Состав липопротеинов меняется в сторону повышения их *атерогенности*:

*возрастает количества *малых плотных ЛПНП*, что угрожает возникновению ИБС, инфаркта миокарда и поражению почек; образование малых плотных ЛПНП происходит в печени из богатых триглицеридами ЛПНП, которые активизируют печеночную липазу: происходит расщепление триглицеридов с образованием обедненных липидами и богатых белками малых плотных частиц;

**повышение уровня перекисного окисления липидов* у больных сахарным диабетом 2 выявили многие исследователи (M.Kiahara et al., 1980; и др.). Однако была обнаружена следующая зависимость: повышенное содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови больных сахарным диабетом характерно для больных, у которых имеются проявления ангиопатии. T.Lyons (1991) полагает, что повышенный уровень продуктов перекисного окисления при сахарном диабете не причина, а отражение микро- и макроангиопатий, а также наличия атеросклероза и не зависит от диабета (M.Stringer et al., 1989); тем не менее уровень антиоксидантов уменьшен;

*возможно еще одно качественное изменение липопротеинов при сахарном диабете – *неферментное гликолизирование аполипопротеинов*, входящих в состав

липопротеинов. Гликозирование начинается с момента развития гипергликемии при диабете и приводит к изменению метаболизма липопротеинов – увеличивается время циркуляции ЛПОНП и ЛПНП; как указывалось выше, гликолизированные ЛПНП плохо удаляются из кровотока через свои специфические рецепторы (J.L.Witzum et al.,1982; L.K. Curtis, J.L. Witzum,1985). Большая часть ЛПНП начинает удаляться нерецепторным путем, что приводит к образованию пенистых клеток;

*изменения ЛПВП у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом отличаются многообразием: они способны нарушать обратный транспорт холестерина, в них может увеличиться содержание триглицеридов, может произойти гликолизирование входящих в них белков, может произойти перекисное окисление, увеличивается количество малых плотных ЛПВП.

Исследования показывают, что чем больше повреждены липопротеины или чем сильнее изменены соотношения между ними и увеличено их количество, тем выше риск сердечно-сосудистой смерти (обзор С.Г.Козлова и Ф.Ф.,Лякишева,1999). Особенно важное прогностическое значение в отношении заболеваемости и смертности от ИБС имеет снижение уровня холестерина ЛПВП (M.Laakso et al.,1993). Проведенное в Финляндии обследование 1059 больных сахарным диабетом 2 показало, «что повышение уровня триглицеридов выше 2,3 ммоль/л и снижение содержания холестерина ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л двукратно увеличивает риск заболеваемости и смертности в связи с ИБС» (цит. по С.Г.Козлову и А.А.Лякишеву, 1999.с.63).

Многими исследованиями показано, что провоцирующим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и метаболического синдрома, является извращение биологических ритмов, гипокинезия. С другой стороны, активный образ жизни значительно уменьшает риск заболевания.

Согласно многочисленным наблюдениям, при сахарном диабете, как и при артериальной гипертензии, атеросклерозе одним из главных провоцирующих факторов является повреждение эндотелия или нарушение его функционального состояния. При повреждении эндотелий (как известно) *не прекращает эндокринной активности*, но резко меняет ее направление: возникает дисбаланс его эндокринной деятельности. В первую очередь по разным причинам *исчезает оксид азота*. Как сказано выше, эндотелий начинает синтезировать и выделять в гладкие мышцы сосудов и в кровь БАВ противоположного действия: вазоконстрикторы, гемокоагулянты, не тормозит факторы роста и т.п. Уменьшение оксида азота еще больше повреждает эндотелий.

Поскольку эндотелий остается активным органом и при своей дисфункции, он становится обязательным участником, а иногда и инициатором, многочисленных

заболеваний сердечно-сосудистой системы, воспалительных и аутоиммунных процессов, тромбозов, сепсиса, злокачественных новообразований и многих других патологий (В. Nealy, 1990; А.А. Затейщиков, Д. А. Затейщиков, 1998; А.И. Мартынов и соавт., 2005, и др.). Дисфункция выражается в уменьшении синтеза и выделения антикоагулянтов и вазодилататоров, в первую очередь оксида азота. Обнаружены значительные сдвиги в составе БАВ, секретируемых эндотелием, что тоже свидетельствует о его дисфункции, так как поврежденный эндотелий не только утрачивает возможность адекватного контроля за состоянием сосудистого тонуса, но сам становится участником (а возможно, даже инициатором) развития патологических процессов (Т. Hedner, X. Sun, 1997). В связи с этим исследование роли нарушения функций эндотелия привлекает внимание большого числа исследователей, как одно из возможных ключевых мест в развитии многих сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний (Д. А. Затейщиков, 1992; 2000; А. А. Затейщиков, 1998; О.А. Гомазков, 2001; О.Д. Остроумова, Р. Э. Дубинская., 2005; А. И. Мартынов и соавт., 2005; и др.) .

В настоящее время доказано, что эндотелиальные БАВ тесно связаны со многими другими гомеостатическими процессами в организме. При дисфункции эндотелия происходит рассогласование большого количества регуляторных механизмов, что может спровоцировать возникновение многих патологических процессов или усугубить уже имеющиеся (А.А. Болдырев, 2001). Именно поэтому Л.И. Осадчий и соавт. (2003) придают такое большое значение регуляторной системе эндотелия на уровне целого организма. Судя по многочисленным работам, описанным в современной литературе, обсуждаемым на конференциях, посвященных заболеваниям сердечно-сосудистой системы, многие теоретики и клиницисты разделяют такую точку зрения.

Сочетание многообразия дисметаболических и сосудистых нарушений, генетической предрасположенности является при метаболическом синдроме очень сильным фактором риска, создающим условия для тяжелой дисфункции эндотелия. Это проявляется и в повреждении сосудов, и в извращении их реакции (В. Nealy, 1990; О.В. Иванова и соавт., 1997; Д.А. Затейщиков и соавт., 2000; и др.). Клетки крови и эндотелий утрачивают в таком состоянии дезагрегантные и антиадгезивные свойства. Исследование суточного профиля артериального давления у больных метаболическим синдромом обнаружило различные формы его нарушения: повышение систолического и диастолического давления ночью или их резкое падение, либо утреннее повышение систолического давления, возможна и суточная монотонность и т.п.

По мнению многих исследователей, важная роль в развитии дисфункции эндотелия при метаболическом синдроме принадлежит и внутриклеточному *оксидативному стрессу*, поскольку у этих больных имеется синдром хронической гипергликемии, которая активизирует процессы свободнорадикального окисления и формирования гликолизированных протеинов – конечных продуктов гликолизированных белков. Гликолизированные липопротеины теряют сродство к апо-*B* и апо-*E*-рецепторам. Поэтому снижается скорость их элиминации и развивается гиперхолестеринемия, гиперлипопротеинемия. Гликолизирование ЛПВП ведет к ускорению их катаболизма с развитием гипоальфахолестеринемии, а также способствует генерации супероксидных и гидроксильных радикалов, инициирующих окисление ЛПНП. Окисленные ЛПНП являются наиболее атерогенными, проникают в интиму через эндотелий, повреждая и эндотелий, и интиму, стимулируя адгезию моноцитов на поверхности эндотелия. Повреждение эндотелия меняет его активность: вместо оксида азота и других вазодилататоров начинают синтезироваться и выделяться вазоконстрикторы (эндотелины и др.), гемокоагулянты. Моноциты приобретают свойства макрофагов, которые начинают секретировать хемотоксины, митогены, факторы роста. Одновременно стимулируется образование ангиотензина-1II, что еще больше блокирует синтез оксида азота, разрушает брадикинин, усиливает пролиферацию гладких мышц сосудов, способствует повышению сосудистой проницаемости. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы сопровождается повышением *NADH* и *NADPH*-оксидазной активности, в результате чего еще больше повышается уровень супероксид-анионов, инактивирующих оксид азота и повреждающих эндотелий. В результате – *ослабление вазодилаторных реакций и превалирование вазоконстрикции*. По мнению клиницистов и экспериментаторов, таково, возможно, одно из звеньев патогенеза микро- и макроангиопатий при сахарном диабете.

Сложная «паутина» метаболических, коагуляционных и сердечно-сосудистых повреждений при метаболическом синдроме очень затрудняет лечение таких больных. Как показали многочисленные клинические наблюдения, риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний довольно высок при сахарном диабете и без холестеринемии. Но при сочетании обоих отклонений (сахарный диабет и гиперхолестеринемия) отмечено двухкратное возрастание частоты летального исхода.

Антигипертензивные препараты (бета-блокаторы и диуретики) не оказывают влияния на состав липидов крови, что обусловлено наличием инсулинорезистентности, а ИАПФ и антагонисты кальция метаболически нейтральны. В 90-х годах были

проведены массовые клинические обследования, основной целью которых была нормализация липидного состава крови, так как именно *дислипидемия*, как выяснилось, является при метаболическом синдроме самым сильным фактором риска. Это было доказано применением *статинов*. При массовых обследованиях положительный лечебный эффект у больных сахарным диабетом 2 с гиперхолестеринемией был обнаружен именно после применения статинов. Эффективность этих препаратов выражалась в достоверном снижении сердечно-сосудистой и общей смертности больных (P.Puorala et al.,1997;V.G.Athyros et al.,2002). Обнаружено также, что эффекты статинов более выражены у больных ИБС при наличии у них сахарного диабета. Лечение симвастатином привело к нормализации уровня холестерина ЛПНП у 90% больных, достоверно уменьшилась частота тяжелых сосудистых осложнений. Аналогичные исследования *CARDS* были проведены при лечении аторвастатином (10 мг/сутки). Уже через три месяца лечения был достигнут нормальный уровень холестерина в крови у 80% обследованных. Эффект сохранялся в течение 48 месяцев. В группе плацебо целевой уровень холестерина достигал только у 25%. У больных, леченных аторвастатином, значительно уменьшилось количество сердечно-сосудистых осложнений. Анализируя вышеописанные итоги, исследователи приходят к следующему выводу: при назначении больным сахарным диабетом статинов определяющим фактором следует считать состояние сердечно-сосудистого риска. Последнее почти всегда имеет место при сахарном диабете 2. Автор полагает, что применение статинов при сахарном диабете 2 чрезвычайно эффективный и относительно безопасный метод лечения. Применение этих препаратов должно иметь место при нарушении гомостаза липидов.

В последние 5 лет нормативы пересмотрены, для лиц с клиническими проявлениями атеросклероза они выглядят следующим образом («Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена ...», (2004):

- *общий холестерин – 5ммоль/л;
- *холестерин ЛПНП – 2,5 ммоль/л;
- *холестерин ЛПВП – 1 ммоль/л для мужчин и > 1,3 ммоль/л у женщин;
- *триглицериды <1,7 ммоль/л.

Но при выборе тактики лечения (увеличения дозы статинов или их комбинация с другими препаратами) необходимо учитывать состояние печени.

Массовые обследования различных этнических групп людей на протяжении последних лет обнаружили ряд особенностей метаболического синдрома. Имеют значение традиции и образ жизни народа, его генетические данные. Так, у белых

неиспанцев и канадцев европейского происхождения инсулинорезистентность тесно взаимодействует с триглицеринемией, артериальной гипертензией и нарушением углеводного обмена без избыточной массы тела. А у канадских индейцев и американцев мексиканского происхождения метаболический синдром сочетается с абдоминальным ожирением, нет четкой связи между инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией. У европейцев инсулинорезистентность ассоциируется с дислипидемией, артериальной гипертензией и сахарным диабетом, не обязательно наличие абдоминального ожирения. У японцев, независимо от места проживания (Япония или Бразилия), метаболический синдром с инсулинорезистентностью тесно связан с активностью VII фактора коагуляции, уровнем холестерина ЛПНП и висцеральным ожирением. Но во всех случаях, по мнению M.Laakso (1993), обязательным спутником инсулинорезистентности является дислипидемия: гипертриглицеринемия и низкий уровень холестерина ЛПВП.

Особое значение имеет течение метаболического синдрома и вызванных им сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в состоянии менопаузы. Известно, что эстрогенный дефицит в этот период жизни способствует возникновению многочисленных нарушений. Эстрогены выполняют в организме защитную роль, оказывая положительное влияние на состояние липидов (Н.А. Грацианский, 1994; В.Е.Балан и соавт., 1996):

- *ускоряют катаболизм ЛПНП;

- *замедляют катаболизм ЛПВП;

- *увеличивают продукцию желчных кислот;

- *снижают уровень общего холестерина и аполипопротеина В.

Кардиопротективные эффекты эстрогенов включают и другие механизмы:

- *тормозят окисление ЛПВП, проявляя себя в качестве антиоксидантов (A.Wakatsuki et al.,1998);

- *восстанавливают функции эндотелия, его рост, подавляя апоптоз и пролиферацию гладких мышц в ответ на повреждение сосуда;

- *через специфические рецепторы активируют экспрессию генов, отвечающих за синтез оксида азота и простациклина;

- *эстрогены являются антагонистами ионов кальция, АПФ (M.Umeda,2001);

- *блокируют агрегацию тромбоцитов, увеличивают продукцию эластических волокон;

- *оказывают влияние на гомоцистеин, повышают чувствительность к инсулину и его секрецию;

*значительно влияют на свертывающую систему крови – снижается фибринолитическая активность, возрастает концентрация VII фактора, фибриногена и ингибитора активатора плазминогена-1 (А.Д.Ли и др., 1993).

Противоречивы данные о влиянии эстрогенов на артериальное давление: существенное значение имеют возраст, продолжительность менопаузы; проведенные обследования больших групп женщин не дали однонаправленного ответа (В.И. Подзолков и соавт., 2004).

В постменопаузе развивается так называемый «менопаузальный метаболический синдром», характеризующийся всеми признаками метаболического синдрома с некоторыми вариантами. Гормональный дисбаланс вызывает обменно-метаболические нарушения. Возникает абдоминальное (центральное, андрогенное) ожирение. В период менопаузы меняется направленность активности липопротеидлипазы, что приводит к перераспределению отложений жировой ткани: снижению ее в бедренно-ягодичной области и повышению в абдоминальных и висцеральных адипоцитах, т.е. *женский тип отложения жира сменяется мужским* – именно это определяет повышение риска ИБС. Избыточному отложению жира способствует и понижение обмена веществ: отсутствие прогестерона в период менопаузы лишает организм периодического повышения обмена веществ в лютеиновой фазе. Описанные изменения обмена веществ сопровождаются также нарушением толерантности к глюкозе, развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемией.

У женщин в период менопаузы происходят значительные изменения липидного обмена: в плазме крови повышается содержание общего холестерина, холестерина ЛПНП при одновременном понижении уровня холестерина ЛПВП, возрастает содержание триглицеридов.

Особенно значительным фактором риска для женщин в менопаузе становится *повышенное артериальное давление*. По данным массового обследования, в возрасте от 45 до 74 лет повышение артериального давления более выражено у женщин (45%–76%) (период менопаузы), чем у мужчин (Л.И.Ольбинская и соавт., 1999; и др.). Повышенное артериальное давление – очень сильный фактор риска: у пациентов с повышенным артериальным давлением в 3 раза чаще возникают такие осложнения, как ИБС, инфаркт миокарда, внезапная смерть. Причем прогноз при инфаркте миокарда у женщин в этот период хуже, чем у мужчин (О.Ю.Кудряшова и соавт., 1998). Артериальная гипертензия рассматривается как самостоятельный и важнейший фактор риска развития мозгового инсульта (R.Terper et al., 1999 ; и др.), способствует развитию хронической сердечной

недостаточности, повреждению почечной паренхимы, ведущим к гломерулосклерозу и нарушению функционального состояния почек.

Следовательно, в периоде постменопаузы у женщин образуется «смертельный каскад», в котором ведущее место отводится артериальной гипертензии. Данные Американской ассоциации кардиологов свидетельствуют, что сердечно-сосудистые заболевания у женщин в период менопаузы являются основной причиной смерти.

Неотъемлемой частью метаболического синдрома, увеличивающей системы риска, являются заболевания, связанные с атеросклерозом. В этих случаях обнаруживались изменения спектра жирных кислот: достоверно увеличивались фракции насыщенных жирных кислот и снижалось содержание ненасыщенных. В исследованиях ERLIPID (2005) показано, что потребление омега-3 (полиненасыщенные жирные кислоты) нормализует уровень ЛПВП, так как эйкозопентаеновая и докозагексаеновая жирные кислоты подавляют активность эндотелиальной липазы, в результате чего и увеличивается содержание ЛПВП.

Наблюдения, проведенные на больших группах людей (Образовательная программа США), показали, что у большей половины больных метаболическим синдромом выявлена артериальная гипертензия. В таком сочетании риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 5 раз выше, чем у лиц без метаболического синдрома .

6.7. Роль инфицирования в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

На основании многочисленных клинических и экспериментальных исследований факторами риска развития атеросклероза считают гипер- и дислипидемию, гипертензию, сахарный диабет, курение, ожирение, гиподинамию, отягощенную наследственность. Но все это, по мнению исследователей, только частично объясняет механизмы развития атерогенеза (P.Saikku, 1993, 1998; и др.). В последние годы в патогенезе атеросклероза обнаружены компоненты местных и общих воспалительных процессов (Н.Т. Ватугин, В.А.Чупина, 2000; В.А.Нагорнев, С.В.Мальцев, 2002; и др.), которые связывают с различными воздействиями, в том числе и инфекционными. Об этом свидетельствует ряд признаков, характерных для хронических инфекционных процессов: серопозитивные реакции к некоторым микроорганизмам у больных с ИБС, положительное воздействие антибактериальных препаратов при ИБС, повышенный уровень С-реактивного белка, сиаловых кислот, фибриногена, пламиногена в сыворотке крови, общего количества лейкоцитов.

Имеются сведения о том, что риск развития ИБС резко возрастает на фоне некоторых хронических инфекционных заболеваний (P.Saikku,1993;1998; и др.). Обнаружен ряд инфекционных агентов, которые могут играть определенную роль в процессе атерогенеза: вирус герпеса, цитомегаловирусы, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pilori* и др. Был отмечен рост сердечно-сосудистых заболеваний после эпидемии респираторного хламидиоза (США, Финляндия). P.Saikku et al. (1993, 1998) обнаружили ряд серологических доказательств наличия связи инфекции *Chlamydia pneumoniae* с хроническими формами ИБС и инфарктом миокарда. Высокие титры антител к этой инфекции определяются чаще у больных ИБС, чем у лиц без атеросклеротической патологии, достигая максимума в последние 3–6 месяцев до развития у них фатального инфаркта миокарда. Полученные результаты подтверждены и в экспериментах на животных. Так, животные, зараженные *Chlamydia pneumoniae*, заболели атеросклерозом: у кроликов было обнаружено атеросклеротическое поражение аорты (наличие пенистых макрофагов, периаортит, разрастание гладких мышц). Заражение кроликов другими возбудителями не приводило к развитию атеросклероза (I.W.Fong et al.,1997). Еще больше подтверждают важную роль инфекций в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы опыты, в которых часть зараженных кроликов, леченных азитромицином, не заболела атеросклерозом. В атероматозных бляшках аневризмы аорты также были обнаружены *Chlamydia pneumoniae*, которые по данным американских исследователей обладают тропностью к сердечно-сосудистой системе.

Представление о том, что атеросклероз является результатом повреждения сосудистой стенки и прежде всего эндотелия, уже не вызывает сомнения и как неопровержимый факт вносится в учебники для высших учебных заведений. На ранней стадии развития заболевания отмечен мукоидный отек эндотелия, раскрытие межэндотелиальных контактов, пролиферация макрофагов и гладких мышц (В.С. Моисеев, А.В. Сумароков, 2001). Авторы предполагают, что в повреждении эндотелия сосудистой стенки может быть задействована инфекция. Существенную роль в этом процессе играет повышенное артериальное давление (о чем свидетельствует раннее появление атероматозных бляшек в области разветвления сосудов, где сопротивление самое большое).

Тем не менее имеется ряд исследований, которые не подтверждают связи инфекции с атеросклерозом. Наличие микробов и вирусов, по мнению некоторых исследователей, еще не является доказательством их участия в повреждении сердечно-

сосудистой системы. Исследования этого чрезвычайно важного направления продолжаются.

Так, получены многочисленные свидетельства активного участия *S.pneumonie* в повреждении сердечно-сосудистой системы: микробы, проникая в макрофаги, широко распространяются по организму и индуцируют синтез моноклеарами большой группы *цитокинов, повреждающих эндотелий, а также выработку молекул адгезии на клеточной поверхности эндотелия.* В сосудистую зону, где имеет место инфекция, молекулы адгезии привлекают активированные воспалительные клетки, которые, вырабатывая металлопротеиназы и факторы хемотаксиса, вызывают деградацию фибриллярного коллагена. Последний в норме ингибирует клеточный цикл гладких мышц сосудов. Разрушение фибриллярного коллагена приводит к активной пролиферации сосудистых мышц и индуцирует их миграцию в интиму, где затем разрастается под влиянием этих мышц соединительная ткань (основа фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки). Но поскольку цитокины, выделяемые макрофагами (гамма-интерферон), угнетают способность гладких мышц синтезировать коллаген, капсула становится менее прочной и легче подвержена разрыву. В итоге суживается диаметр сосуда, а атероматозные бляшки легче разрываются (K.Godzik et al.,1995). Выделившиеся из макрофагов металлопротеиназы, кроме того, активируют реакции перекисного окисления липопротеинов низкой плотности (P.Saikku,1993;1998), что еще больше повреждает эндотелий. Отягчающим моментом атеросклероза является и тромбоз, что характерно и для *S.pneumonie*: они увеличивают прокоагуляционную способность тканевого фактора (S.Gupta et al., 1977)

Некоторые исследователи рассматривают инфекцию как фактор риска развития атеросклероза. В качестве потенциального этиологического агента называют вирусы простого герпеса, цитометаловирусы, *Helicobacter pylori*, *Chlamidia pneumonie* (ХП). А.Ш.Хашаев и З.Г. Гаджиев (2003) считают, что наиболее значимой инфекцией, связанной с атеросклерозом, является ХП. Об этом свидетельствуют эпидемиологические обследования, в которых обнаружена корреляция между уровнем серологических маркеров хламидийной инфекции и развитием атеросклероза: при повышении уровня серологических маркеров ХП риск развития атеросклероза увеличивается в 2 раза. Сообщается о возможной связи хламидийной инфицированности с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. А.Ш.Хашаев и З.Г.Гаджиев обнаружили у больных ИБС со стабильной стенокардией наличие в крови анти-ХП-IgA. По содержанию в крови холестерина и глюкозы эта группа

больных не отличалась от контроля, но содержание фибриногена крови было достоверно выше, что свидетельствует об активности у них воспалительного процесса.

ХП – грамотрицательный облигатный внутриклеточный патоген, близкий по структуре к классическим бактериям: содержит ДНК и РНК, имеет клеточную мембрану, чувствителен к некоторым антибиотикам, но не обладает метаболическими механизмами, необходимыми для самостоятельного размножения (О.В. Зайцева и соавт., 2001).

В.С. Жданов и соавт.(2004) изучали морфологические проявления воспаления аорты и легочной артерии на начальных этапах развития атеросклероза в участках интимы с липоидозом. Известно, что атеросклероз возникает в аорте уже в первые годы жизни, быстро прогрессируя. В легочной артерии он развивается редко. Авторы обнаружили наличие мононуклеарных клеток (лимфоцитов, моноцитов) в интимае аорты в самом раннем возрасте (4–16 лет). У лиц старше 17 лет мононуклеарные клетки обнаруживались постоянно не только в области липидных пятен, количество этих клеток резко возрастало и в области нелипидных областей. Среди этих клеток преобладали Т-лимфоциты – хелперы, моноциты – макрофаги, единичные тучные клетки. Число последних с возрастом увеличивается. Считают, что тучные клетки играют определенную роль в развитии атеросклероза. Т-лимфоциты и макрофаги способны активировать тучные клетки и вызывать их деградацию (М.С.Liu et al.,1986). Анализируя полученные данные, авторы приходят к выводу, что воспалительная реакция интимы аорты и легочной артерии отмечается постоянно, преобладание иммунокомпетентных клеток свидетельствует о наличии иммунного воспаления (В.А. Нагорнев,1995;1996). Мононуклеарная реакция была обнаружена даже у некоторых животных (домашних свиней). Ее расценивают как проявление местного иммунитета (G.Millonung et al.,2001). Гранулы тучных клеток могут переносить ЛПВП в макрофаги и гладкие мышцы, индуцируя их превращение в пенистые клетки (Р.Т.Kovanen,1996). Химаза тучных клеток вызывает протеолиз ЛПВП, снижая тем самым удаление холестерина из сосудистой стенки. В.С.Жданов и соавт. полагают, что влияние иммунного воспаления в какой-то мере опосредуется воздействием тучных клеток на атерогенез.

Однако хроническое воспаление в интимае артерий в виде лимфоцито-моноцитарной реакции, согласно многочисленным наблюдениям, не всегда является определяющим в развитии атеросклеротического процесса, особенно в легочной артерии. Несмотря на то, что у взрослых людей такие изменения встречаются также часто, как и в аорте, развитие атеросклероза легочного ствола наблюдается только при

наличии легочной гипертензии. Многие исследователи считают, что моноклеарная инфильтрация интимы аорты и артерий сама по себе не вызывает атеросклероза – для этого необходимо воздействие классических факторов риска. Аналогичной точки зрения придерживаются и другие авторы, обнаружившие отсутствие соответствия между наличием и выраженностью признаков иммунного воспаления и развитием атеросклероза в аорте и особенно в легочной артерии (В.С.Жданов и соавт.,2004).

Н.Т.Ватугин и В.А.Чупина (2000) излагают результаты симпозиума, состоявшегося в 1998 г. во Франции. Симпозиум был посвящен проблеме связи инфекции и атеросклероза. Анализируя имеющиеся к тому времени результаты исследований, симпозиум указывает на важность этой проблемы. Согласно выводу симпозиума, «атеросклероз – это процесс отложения липидов в стенках артерий в форме отдельных бляшек, опосредованный воспалительной реакцией»(70с.). Исследования роли инфекции при атеросклерозе пока не дают однозначного ответа. Чаще всего инфекция сопровождает известные факторы риска развития атеросклероза. Тем не менее, необходимы дополнительные исследования. Изучение вопроса продолжается..

6.8. Тромбоциты при некоторых патологических состояниях

В свертывании крови участвует клеточное звено, представленное преимущественно самыми активными клетками крови – тромбоцитами и, отчасти, лейкоцитами, а затем и эритроцитами.

Повреждение эндотелия включает процессы активации и высвобождения из сосудистой стенки тромбопластических и фибринолитических ферментов, индуцирует превращение эндоперекисей с образованием вазоконстриктора тромбоксана A_2 . От соотношения сосудистых антагонистов простаглицина и тромбоксана зависит состояние тромбоцитов. Превалирование тромбоксана, а также ферментов, способствующих образованию и деградации АДФ (важнейшего источника энергии для агрегации тромбоцитов), становится пусковым фактором адсорбции и агрегации тромбоцитов. В этих условиях тромбоциты, вырабатывая больше тромбоксана A_2 и других факторов агрегации, начинают адсорбироваться, меняя свою форму.

В физиологических условиях внутренняя поверхность любых сосудов покрыта неповрежденным эндотелием и гликалексом, которые препятствуют тромбообразованию и адгезии тромбоцитов. Но при повреждении эндотелия его поверхность становится *тромбогенной*, прежде всего за счет коллагена субэндотелия и фактора Виллебранда, которые скапливаются в месте повреждения. Способствуют

агрегации повышенный уровень ЛПНП, гипергликемия, атеросклероз, которые дестабилизируют структуру мембраны тромбоцитов. Патогенез диабетических ангиопатий сопряжен с вовлечением в патологический процесс тромбоцитов. В первую очередь повреждается их клеточная мембрана. При хронической гипергликемии происходит неэнзиматическое гликолизирование белков мембран, дисрегуляция свободнорадикального окисления, интенсификация фосфолипаз в плазматической мембране. В итоге имеет место конформация встроенных белков, возрастает вязкость липидного бислоя, снижается активность $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{АТФ-аз}$ (З.С.Баркаган, А.П.Мамот,2001). Все эти осложнения коррелируют с тяжестью декомпенсации углеводного обмена (Е.Б.Кравец и соавт.,2006), в результате чего ускоряются адгезия и агрегация тромбоцитов. ЛПВП ингибирует агрегацию тромбоцитов.

В тромбоцитах спонтанногипертензивных крыс более чем в 2 раза увеличена активность мембранных кальцийактивируемых калиевых каналов, в связи с чем содержание кальция в тромбоцитах повышено.

Ключевая роль в образовании тромбоцитарного тромба принадлежит белковому комплексу тромбоцитарных рецепторов Пб/Ша, расположенных на мембране тромбоцитов. Индукторами активации тромбоцитарных рецепторов являются АДФ, коллаген, фибриноген, фактор Виллебранда, фибронектин и др. Рецепторы получают способность связываться со своими лигандами благодаря *активации* тромбоцитов. В этих условиях рецепторы меняют конформацию.

Самой активной лигандой является *фибриноген*. Вязкий метаморфоз, протекающий с констрикцией сосудов и необратимой агрегацией, вызывает в последующем и констрикцию сосудов. Фактор Виллебранда обеспечивает прикрепление тромбоцитов к эндотелию и субэндотелию.

При повреждении или дисфункции сосудистой стенки тромбоциты приобретают новые свойства: *адгезию, амебодную подвижность, фагоцитоз, агрегацию, вязкий метаморфоз*.

В физиологических условиях тромбоциты *не приклеиваются к стенке кровеносного сосуда и не реагируют между собой*. Этому препятствует активное высвобождение эндотелием антикоагулянтов: оксида азота, простациклина, тромбомодулина с протеином С; даже эндотелины в небольшой дозе обладают противосвертывающими свойствами. Кроме того, *13-гидроксиоктадиеновая кислота* тормозит экспрессию адгезивных рецепторов эндотелия, препятствуя прилипанию к стенке сосуда тромбоцитов и нейтрофилов.

Эндотелий при дисфункции уменьшает или прекращает синтез антикоагулянтов, происходит экспрессия адгезивных белков и рецепторов на мембране эндотелия. В тромбоцитах тоже обнаружена синтаза оксида азота, которая активируется при травмах и других патологиях. Но в тяжелых случаях (ранениях груди и живота) гиперпродукция оксида азота вызывает склонность к вторичным кровотечениям (М.М.Абакумов и соавт.,2002). Из субэндотелия и поврежденного эндотелия выделяется большое количество адгезивных БАВ (ф. Виллебранда, тромбоспондин, фибронектин, фибриноген, многие компоненты субэндотелиального слоя, в том числе коллаген и др.).

Коллаген – ассоциированные клейкие гликопротеины и протеогликаны, наиболее распространенный и прочный белок животных клеток. Зрелый коллаген состоит из тройной полипептидной цепи, стабилизируется многочисленными связями. Выделяют около 19 типов коллагена, отличающихся толщиной фибрилл, их волокнистостью, или аморфностью. Образуется коллаген в фибробластах, гладких мышцах, эндотелии. В образовании коллагена большую роль играет витамин С. Коллаген присутствует в коллагеновых волокнах, базальных мембранах, в аморфном основном веществе, связывает компоненты межклеточного вещества с компонентами клеточных мембран.

Адгезивные вещества, выделяющиеся из поврежденного эндотелия, реагируют со специфическими рецепторами тромбоцитов – специфическими белками Ib и IIb/IIIa. Рецепторы экспрессируются только высвободившимися из тромбоцитов ионами кальция. После этого тромбоциты, реагируя на адгезивные белки, выделяющиеся из поврежденной стенки сосуда, начинают расплываться на субэндотелии. Реакция носит *цепной* характер; активированный тромбоцит повышает активность других тромбоцитов. Факторы, активирующие тромбоциты, находятся также и в иных форменных элементах крови (моноцитах, макрофагах), а также в поврежденном эндотелии. Активированные тромбоциты выполняют следующие функции:

- *гемостатическую – образование белого тромба и стимуляцию образования красного тромба;

- *повышение сосудистого тонуса благодаря адсорбированному серотонину и продуцируемому в тромбоцитах в процессе агрегации тромбоксану A_2 ;

- *участвуют в процессе гемокоагуляции за счет тромбоцитарных факторов свертывания (часть этих факторов свертывания синтезируется тромбоцитами, а часть адсорбирована из плазмы крови).

Названные реакции активированных тромбоцитов развиваются преимущественно последовательно.

К месту повреждения сосуда тромбоциты стремятся большим потоком. Это адаптивная реакция, так как в норме процесс коагуляции должен быть всегда *локальным*. Тромбоциты несут и целый ряд факторов, ускоряющих свертывание крови, и запасы энергии (АТФ), в которой нуждаются и преобразования самих тромбоцитов, и другие коагулянты. Таким образом, самой начальной функцией тромбоцитов при гемостазе является *концентрационно-транспортная*. Следующая фаза – адгезия.

Адгезия – тромбоциты, рецепторы которых реагируют с вышперечисленными адгезивными факторами, приобретают способность активироваться и прилипать к стенке сосуда. С тромбоцитарными рецепторами связываются, кроме перечисленных БАВ, адсорбированные на тромбоцитах катехоламины, серотонин, а также образовавшийся в небольшом количестве тромбин. Для осуществления адгезии, как сказано выше, используется энергия АДФ, которая образуется и поступает из самих тромбоцитов и из разрушающихся клеток крови и эндотелия.

Поскольку заряд поврежденного эндотелия меняется, к месту повреждения сосуда устремляются в первую очередь самые подвижные клетки крови – тромбоциты, лейкоциты, а затем и эритроциты. В последующем от рецепторов, расположенных на мембране тромбоцитов, сигнал поступает внутрь тромбоцита при участии вторичных мессенджеров. Все эти вещества реагируют со своими специфическими рецепторами, находящимися на мембране тромбоцитов. Связывание адгезивных БАВ со своими рецепторами на тромбоцитах приводит к *высвобождению ионов кальция из внутриклеточных депо тромбоцитов* (где находятся внутриклеточный кальций и кальций, вошедший в тромбоцит из плазмы крови).

Освободившийся кальций вызывает сокращение сократительных белков (актина и миозина), что усиливает высвобождение из тромбоцитарных факторов альфа-гранул в плазму крови. Фактор Виллебранда, фибронектин, выходя из тромбоцитов (они там находятся в альфа-гранулах), резко усиливают адгезию тромбоцитов. Уже через 3 – 10 сек тромбоциты, реагируя с адгезивными белками, теряют свою дисковидную форму, распластываются, образуя амебоидные отростки, проницаемость тромбоцитов продолжает возрастать – увеличивается выделение тромбоцитарных БАВ (*реакция освобождения*), которые еще больше ускоряют адгезию и способствуют развитию следующей фазы – агрегации.

Агрегация – слипание тромбоцитов, реакция, происходящая почти одновременно с адгезией. К адгезированным тромбоцитам, обладающим агрегирующими свойствами, покрытыми мощными индукторами агрегации, прилипают новые тромбоциты. Большую роль в этом процессе играют ионы кальция. Высвобождается также *фактор*

агрегации тромбоцитов. Реакция активированных тромбоцитов имеет *цепной характер*: активированный тромбоцит выделяет ряд БАВ, которые активируют сразу же много новых тромбоцитов, вовлекая их в процессы адгезии и агрегации.

Первоначально агрегация носит обратимый характер. Через 1–3 минуты образуется пробка из тромбоцитов – *белый тромб*, который закрывает повреждение, а в мелких сосудах (где давление крови низкое и диаметр сосуда мал) – весь просвет.

Вязкий метаморфоз – в результате дальнейшего повышения проницаемости мембраны и продолжающейся реакции высвобождения, тромбоциты истончаются, а затем полностью разрушаются.

Высвобождаемые из тромбоцитов специфические белки (фактор Виллебранда, фибриноген, тромбоспондин) связывают тромбоциты между собой. *Тромбоспондин служит клеем.* Он приклеивает тромбоциты к эндотелию, фибрину, моноцитам, макрофагам. Последние также секретируют тромбоспондин. Все эти БАВ служат основой для *агрегации (слипания тромбоцитов)*. До выделения тромбоспондина агрегация тромбоцитов может быть *обратимой*. *Тромбоспондин делает агрегацию тромбоцитов необратимой.*

Фибронектин, синтезируясь многими клетками, способствует упрочению тромба, связывает тромбоциты и другие форменные элементы крови с эндотелием, с фибрином.

Проницаемость слипшихся тромбоцитов продолжает повышаться, реакция освобождения ускоряется. Ионы кальция все больше активируют факторы, усиливающие сжатие тромбоцитов. На эти процессы расходуется много энергии АТФ, содержащейся в тромбоцитах, разрушенных клетках, особенно в эндотелии. Белый тромб уплотняется: сократительные белки сжимают его все сильнее, из тромбоцитов выделяется много активных веществ, активирующих плазменные факторы свертывания, образование *красного тромба*. Адсорбированные тромбоцитами плазменные факторы, в частности серотонин, усиливают первоначальный спазм поврежденного сосуда. Часть адсорбированных плазменных веществ благодаря канальцам на мембране (у тромбоцитов мембрана пористая) попадают внутрь тромбоцита. В процессе адгезии и агрегации тромбоцитов начинается процесс высвобождения, в течение которого из тромбоцитов последовательно, по мере сжатия тромба, выделяется содержимое: факторы, участвующие в различных процессах гемостаза.

Обобщая сведения об участии тромбоцитов в процессе коагуляции, следует выделить следующие основные особенности:

*форменные элементы крови, особенно тромбоциты, создают поверхность, на которой происходят реакции активации плазменного гемостаза и окончательная закупорка поврежденного сосуда, т.е. образование красного тромба;

*тромбоцитарные факторы участвуют в констрикции поврежденного кровеносного сосуда;

*тромбоциты при реакции освобождения снабжают процесс свертывания энергией, превращая АТФ в АДФ;

*выполняют трофические функции (регулируют проницаемость и резистентность сосудистой стенки);

*из тромбоцитов выделяется митогенный фактор, стимулирующий репаративные процессы за счет разрастания соединительной ткани.

При патологических состояниях способность тромбоцитов синтезировать различные вещества меняется. М.М. Абакумов и соавт. (2002) обнаружили, что при травме способность тромбоцитов синтезировать оксид азота резко возрастает. Повышение содержания оксида азота ингибирует агрегацию тромбоцитов, оказывая угнетающее влияние на адгезивные молекулы и понижая активность фосфолипазы С. В этих условиях уменьшается образование тромбоцитами тромбоксана A_2 . При тяжелых травмах груди, как отмечают авторы, могут возникать вторичные кровотечения.

Тромбоциты активно участвуют в развитии атеросклероза и его осложнений – внутрисосудистом свертывании. При повреждении эндотелия происходит активация тромбоцитов за счет связывания индукторов агрегации со специфическими рецепторами на тромбоцитарной мембране (З.С.Баркаган,1992).

Артериальная гипертония понижает активность эндотелиальной NO-синтазы, в результате чего происходит увеличение содержания внутриклеточного кальция (напомним: оксид азота понижает содержание внутриклеточного кальция).

Повышение уровня холестерина в плазме крови приводит к увеличению его концентрации и в тромбоцитах, что стимулирует образование в этих клетках *тромбоксана* A_2 . Гликозированные ЛПНП увеличивают агрегацию тромбоцитов.

Созданы препараты, блокирующие рецепторы тромбоцитов. Так, препарат РеоПро (абциксимаб) впервые испробован с положительным эффектом в 1993 г. Анализ его действия сделан А.В. Мазур на симпозиуме, который освещен Б.А.Сидоренко и Д.В.Преображенским (2000).

Активации тромбоцитов способствуют также коллаген и ф.Виллебранда. Тромбоциты активируются АДФ, тромбоксаном A_2 . Как уже сказано выше, эти вещества выделяются из поврежденного эндотелия, поврежденных клеток крови и из

самих тромбоцитов. Аналогичную реакцию вызывают тромбин, адреналин и другие вазоконстрикторы и коагулянты.

В естественных условиях при наличии микротравм характер реакции тромбоцитов будет зависеть от соотношения факторов свертывания и противосвертывания, в частности, простаглицлинов и тромбосанов. Тромбосаны, выделяясь из эндотелия сосудов и тромбоцитов, являются мощным индуктором тромбоцитов и сужения сосудов.

На мембране тромбоцитов имеются рецепторы и к липопротеинам апо-В и апо-Е, что создает возможность ЛПНП способствовать адгезии и агрегации тромбоцитов, а ЛПВП – блокировать этот процесс (Н.В.Перова и соавт.,1995).

Можно выделить следующую схему последовательности реакций активирования тромбоцитов:

- *повреждение эндотелия (или/и) окружающих тканей;
- *выделение из эндотелия агрегирующих и коагулянтных веществ;
- *изменение обмена веществ тромбоцитов (расщепление АТФ до АДФ с образованием энергии, выделение ионов кальция и других факторов коагуляции);
- *изменение проницаемости и резистентности сосудистой стенки;
- *образование белого тромба, который становится матрицей для окончательной закупорки поврежденного сосуда красным тромбом;
- *образование митогенного фактора, стимулирующего репаративные процессы за счет прорастания соединительной ткани.

Поскольку в эндотелии сосудов и тромбоцитах образуются факторы и свертывания, и противосвертывания, то результирующая реакция в каждом отдельном случае будет зависеть от соотношения этих систем.

Тромбоцитарные факторы

- Ф-1 – тромбоцитарный акцелератор, глобулин, идентичный ф. V плазмы;
- Ф-2 – акцелератор тромбина, ускоряющий переход фибриногена в фибрин;
- Ф-3–тромбопластический фактор (фосфолипид), необходимый для образования протромбиназы, запускающей гемокоагуляцию по внутреннему механизму; образуется из мембраны тромбоцитов при дополнительном обогащении ее наружного слоя фосфодитилхолином и одновременной потере сфинголипидов;

Ф-5–тромбостенин, контрактильный белок, подобный мышечному актомиозину, обеспечивает движение тромбоцитов, образование псевдоподий, принимает участие в осуществлении ретракции, адгезии и агрегации (участвует в ретракции элементов раны, сближая ее края);

Ф-7 – антифибринолитический фактор, связывающий плазмин;

Ф-8 – активатор фибринолиза, действие которого проявляется в присутствии стрептокиназы;

Ф-9 – фибринстабилизирующий фактор, напоминающий по своему эффекту ф.ХІІІ плазмы (фибриназу);

Ф-10 – высококонстрикторный фактор (серотонин), вызывающий спазм сосудов и стимулирующий агрегацию тромбоцитов;

Ф-11 – АДФ-эндогенный фактор агрегации.

Тромбоксан – ТхА₂, мощный фактор адгезии и агрегации. От взаимодействия простаглицлина и тромбоксана зависит, произойдет ли адгезия и агрегация тромбоцитов или нет.

В-тромбоглобулин, значение которого еще не установлено, его концентрация в плазме крови возрастает при ДВС-синдроме.

Активация тромбоцитов – очень сложный процесс, который приводит к перестройке их цитоскелета с последующим изменением многочисленных внутриклеточных белков. В результате тромбоциты теряют форму: образуют псевдоподии, распластываясь по поверхности эндотелия. Повышение проницаемости мембран приводит к секреции содержимого из плотных гранул (низкомолекулярных соединений, АДФ, серотонина, ионов кальция и др.) и альфа-гранул (белков: фибриногена, тромбоспондина, ингибитора активатора плазминогена, тромбоцитарного фактора роста, бета-тромбоглобулина и др.). Поскольку тромбоциты богаты ферментами, их активация стимулирует ряд превращений: из арахидоновой кислоты фосфолипидов образуется тромбоксан А₂, АТФ превращается в АДФ + энергия. Все синтезированные вещества вместе с энергией выделяются из активированных тромбоцитов, способствуя активации новых клеток и их прилипанию к поврежденному эндотелию. У поврежденного сосудистого участка происходит скопление тромбоцитов со всеми тромбогенными факторами, там же увеличивается количество образовавшейся энергии, тем самым повышается активация тромбоцитов, в процесс тромбообразования вовлекаются все новые тромбоциты. Активация последних делает их поверхность способной *связывать фибриноген и другие адгезивные белки плазмы крови.*

Следовательно, реакция тромбообразования должна происходить *только в месте повреждения сосуда.* Это очень важный момент. Если все сосуды здоровы и имеется *локальное повреждение, то реакция тромбообразования тоже будет носить локальный характер.* Кроме описанного механизма в организме имеются еще и другие защитные реакции. Но, как следует из многочисленных клинических и экспериментальных данных, при общих заболеваниях сердечно-сосудистой системы защитные факторы в этих условиях не срабатывают.

Фибриноген обладает способностью, связываясь одновременно с рецепторами нескольких тромбоцитов, образовывать между ними мостики, что способствует их склеиванию, т.е. к образованию *белого тромбоцитарного тромба.*

Проницаемость слипшихся тромбоцитов продолжает повышаться, реакции освобождения ускоряются. Имеет значение состав БАВ, выделившихся из тромбоцитов и поврежденных сосудов, а также размеры затраченной энергии. Энергия образуется не только из АТФ тромбоцитов, но и из разрушенных клеток, в особенности клеток эндотелия. Поэтому в месте повреждения скапливается много АДФ, что также усиливает агрегацию.

Белый тромб уплотняется, так как сократительные белки сжимают его все сильнее, из активированных тромбоцитов выделяется все больше содержащихся в них многочисленных биологически активных веществ, участвующих в последующих реакциях.

Повышенная активность ПОЛ при сочетании артериальной гипертонии с метаболическим синдромом тоже повышает агрегационные свойства тромбоцитов. Оптимизация свободнорадикального окисления и нормализация артериального давления в результате лечения диротонном улучшают состояние эндотелия, обеспечивая тем самым уменьшение стимулирующих влияний на тромбоциты. В тромбоцитах же обеспечивается оптимизация их ферментных и рецепторных систем (И.Н. Медведев, 2004).

Агрегация тромбоцитов определяется и составом липопротеинов: увеличение уровня холестерина ЛПНП способствует агрегации, а увеличение уровня холестерина ЛПВП – ингибирует ее (Н.В.Перова и соавт., 1995).

6.9. Тромбоксан T_x (A_2)

Тромбоксан A_2 – мощный активатор агрегации тромбоцитов. Ингибирует аденилатциклазу и тем самым снижает уровень цАМФ. При этом увеличивается выделение кальция из тромбоцитов. Является также вазоконстриктором. Под действием циклооксигеназы из арахидоновой кислоты образуется простагландин G , который преобразуется либо в тромбоксан, либо в простагландин.

Тромбоксан A_2 – как активатор агрегации тромбоцитов опосредует действие индукторов агрегации (катехоламинов, тромбина, АТФ и др.). При повышении уровня холестерина ЛПНП тромбоциты выделяют больше тромбосана. Соотношения тромбосана и простагландина обеспечивает тонко сбалансированную систему, которая может осуществлять при неповрежденной интима сосудов ее атромбогенность, а при повреждении интимы – тромбоксан стимулирует формирование в области повреждения тромба.

Уровень тромбосана A_2 в плазме крови повышен при атеросклерозе, сопряженном с клиническими проявлениями ишемии со стенокардией (Н.В.Перова и соавт., 1995).

6.10. Фибриноген, фибрин

Фибриноген, 1-й плазменный фактор свертывания крови, представляет неактивную форму фибрина. Фибриноген – гликопротеин, с молекулярной массой около 340 кД; димер, каждая субъединица которого состоит из 3-х полипептидных цепей. Синтезируется в печени, концентрация в крови – 200–400 мг/дл. Под действием тромбина фибриноген полимеризуется в фибрин, формирующий каркас тромба. Связываясь с рецепторами IIb/ IIIa тромбоцитов, фибриноген способствует их агрегации.

Фибрин, благодаря своей симметричной структуре, может одновременно взаимодействовать с рецепторами соседних активированных тромбоцитов, образуя молекулярные мостики между этими клетками, что стимулирует их агрегацию. Активированные тромбоциты, в свою очередь, ускоряют коагуляционный каскад с образованием фибрина. Заканчивая по сути процесс образования тромба, фибрин в то же время прерывает дальнейшее тромбообразование, *адсорбируя тромбин*. Благодаря такому свойству фибрина процесс тромбообразования ограничивается, становится *локальным*.

Фибриноген, являясь структурной основой красного тромба, играет важную роль в гемостазе, а также в регуляции свободнорадикального окисления липидов. Между уровнем фибриногена и наличием активных радикалов кислорода при атеросклерозе существуют обратные отрицательные связи. Фибриноген, как и витамины С и Е, является *антиоксидантом*, предохраняющим липиды крови от окисления: высокий уровень фибриногена понижает окисляемость липидов (имеет место конкуренция фибриногена и липидов в реакциях окисления). Но *окисленный* фибриноген оказывает выраженное протромботическое действие, образуя в присутствии Ca^{2+} нерастворимые полимерные сгустки. В свою очередь, окисленные липиды, модифицируя фибриноген, резко угнетают фибринолиз. Следовательно, фибриноген, снижая окисляемость липидов, тем самым превращается в такую форму фибрина, которая плохо растворяется.

Повышение содержания фибриногена в крови – общепризнанный фактор риска развития ИБС (W.V.Kannel et al,1985; Е.П.Панченко и соавт.,1995; В.Р.Winkelmann et al.,2000; и др.), поскольку является одной из причин развития синдрома «повышенной вязкости крови».

Роль фибрина как фактора риска значительно возрастает при наличии окисленных липидов, когда нарушено растворение сгустка. Чем больше распространен атеросклероз, тем выше становится содержание фибриногена. Е.П.Панченко и соавт.(1995) изучали фибринолитическую активность при атеросклерозе по характеру изменения продукта плазминового расщепления фибрина – Д-димера. Д-димер характеризует степень фибринолитической активности и внутрисосудистого отложения фибрина. Даже у внешне благополучных больных с атеросклеротическим

поражением сосудов нижних конечностей авторы обнаружили повышение уровня Д-димера, что свидетельствует о наличии активного внутрисосудистого тромбообразования. При мультифокальном атеросклерозе, даже при кажущемся внешне благополучном состоянии, также повышено содержание фибриногена и Д-димера, что свидетельствует о внутрисосудистом отложении фибрина. Обнаружена также прямая зависимость между уровнем Д-димера и активностью тканевого активатора плазминогена: низкий уровень содержания Д-димера объясняется усиленным выбросом тканевого активатора плазминогена у больных с риском развития инфаркта миокарда.

6.11. Фактор Виллебранда

Фактор Виллебранда – крупный белок, гетерогенная популяция гликопротеиновых мультимеров (M_1 от 500 до 10 000 кД), синтезируется в мегакариоцитах и в эндотелии, выделяется в плазму крови, адсорбируется тромбоцитами, где и сосредоточен в гранулах. Фактор Виллебранда связывается, в основном, с рецепторами тромбоцитов (Ib, IIb-IIIa, являющихся гликопротеинами), способствуя адгезии тромбоцитов к поврежденному участку стенки сосуда. Кроме того, содержит центры связывания с коллагеном базальной мембраны подэндотелия, образует комплекс с ф. VIII, предохраняя его от протеолиза. В физиологических условиях ф. Виллебранда укрепляет стенки сосудов, при уменьшении его содержания в крови наблюдается кровоточивость.

Изменение количества ф. Виллебранда в плазме крови рассматривается как *маркер* дисфункции эндотелия и имеет прогностическое значение. Доказано, что концентрация ф. Виллебранда тесно связана с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка. Уровень ф. Виллебранда у больных со стабильной ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией отчетливо повышен, что сопровождается усилением адгезивных свойств крови и ухудшением ее реологического состояния в связи со снижением деформационных свойств эритроцитов, повышением агрегации и эритроцитов и тромбоцитов. При такой ситуации нарушается микроциркуляция, усиливается тканевая гипоксия. В результате таких сдвигов в составе крови еще больше повреждаются эндотелий сосудов, что еще больше усугубляет тромбообразование и ухудшает реологические свойства крови. Таким образом, уровень ф. Виллебранда в крови свидетельствует о состоянии реологических свойств крови, поскольку этот фактор стимулирует адгезию тромбоцитов и эритроцитов.

Прием ингибиторов АПФ, вызывающий позитивные изменения реологических свойств крови (снижения агрегации эритроцитов и тромбоцитов, улучшения деформационных свойств эритроцитов), сказывается и на уровне ф. Виллебранда в крови (тоже снижается). Ю.А. Карпов считает, что при низком уровне ф. Виллебранда (менее 142% ед) прогноз лучше, чем при более высоком.

У здоровых добровольцев обнаружена корреляционная зависимость между уровнем ф.Виллебранда в плазме крови и антигеном тканевого активатора плазминогена после введения вазопрессина.

6.12. Антитромбин III при патологических состояниях

Обнаружено (Н.В.Сократов,2001,2004), что при поражении почек в плазме венозной крови, оттекающей от этих органов, при нормальном содержании гепарина уровень антитромбина III понижен, коагуляционные свойства крови усилены: увеличено тромбопластическое время, снижено содержание фибриногена.Одновременно тормозится ферментативный и стимулируется неферментативный фибринолиз.

Понижена активность антикоагулянтной системы и при рассеянном склерозе: уменьшена активность протеина С, ингибирована активность антитромбина III, нарушен синтез простаглицина. Поврежден эндотелий, повышена проницаемость гемато-энцефалического барьера (В.Ф.Киричук, А.Г.Стрекиев,2003).

6.13.Тромбогеморрагический синдром

Причиной многих кровотечений является *массивный процесс свертывания крови, в результате чего происходит значительное снижение или даже полное исчезновение факторов свертывания* в сосудистом русле. Попадание в кровяной поток большой массы тромбопластических субстанций, в том числе тромбопластина в большой концентрации, при соответствующем исходном состоянии эндотелия и гемостатической системы резко увеличивает скорость распространения процесса свертывания.

Тромбоциты одними из первых претерпевают цепь описанных выше динамических превращений, секретирова при этом ряд факторов коагуляции, стимулируя образование тромбоцитарных микротромбов и выделения фосфолипида – 3-го тромбоцитарного фактора, который становится матрицей для образования красного тромба. Разрушающиеся тромбоциты стимулируют образование тромбина. Под влиянием последнего в сосудистом русле образуются фибриновые тромбы, что сопровождается усиленным потреблением протромбина, фибриногена и других прокоагулянтов, а также кровяных пластинок.

Наряду с развивающимся локальным артериальным и венозным тромбозом возможно *диссеминированное внутрисосудистое свертывание* – ДВС, спутник почти любого тяжелого заболевания. Под влиянием различных факторов происходит внутрисосудистое микротромбообразование (отложение тромбоцитарных, фибриновых, смешанных тромбов) в системе микроциркуляции. При этом состоянии происходит активация фибринообразования, агрегации тромбоцитов и фибринолиза.

Поэтому на высоте диссеминированного внутрисосудистого свертывания отмечаются следующие основные признаки:

- * *падение числа тромбоцитов* как результат их агрегации и потребления;
- * истощение стимуляторов этих процессов;
- * *гипофибриногенемия* и накопление продуктов биотрансформации фибриногена.

В условиях внутрисосудистого свертывания активация фибринолиза вначале носит характер адекватной реакции, защищающей от закупорки капилляров. Однако может приобретать и чрезмерный характер, приводя не только к лизису нестабилизированного фибрина, но и к протеолитическому расщеплению плазменных факторов и кровяных пластинок. Активация фибринолиза еще больше повышает уровень свертывающих и лизирующих свойств крови, так как при растворении сгустков освобождаются адсорбированные на них тромбин, плазминоген и плазмин, образуется антиплазмин VI. Все эти вещества инактивируются только частично, поэтому происходит их накапливание, они становятся стимуляторами превращения оставшегося фибриногена в фибрин и его лизис.

Различают острый (шок), подострый (при тяжелой пневмонии, сепсисе) и хронический ДВС-синдромы (при застойной недостаточности кровообращения). ДВС-синдром может охватывать всю систему микроциркуляции или сосудистую систему одного органа. При данных состояниях могут развиваться как тромбозы, так и геморрагии.

Имеется мнение, что гипо- и афибриногенемия возникают в основном за счет активации фибринолитических процессов. Однако пока трудно выявить, какой из этих процессов играет ведущую роль в патогенезе геморрагических расстройств: фибринолиз или дефибринемия, наступающие в результате внутрисосудистого свертывания. Возможно одновременное протекание обоих процессов: как кровотечения, так и его остановка образовавшимися тромбами.

И кровотечение, и закупорка различных участков сосудистого русла – факторы, ведущие к нарушению гемодинамики, падению артериального давления, что рефлекторно стимулирует возбуждение САС и РААС.

В итоге активируется *фибринолитический процесс и усугубляется кровотечение.*

Наиболее тяжелые и разнонаправленные нарушения гемокоагуляции возникают при поражении печени. К дефициту витамин К-зависимых факторов присоединяется нарушение синтеза других плазменных факторов коагуляции, развивается *печеночная дисфибриногенемия*. При тяжелых заболеваниях печени может развиваться ДВС-синдром.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание – спутник почти любого тяжелого заболевания. Внутрисосудистое микротромбообразование (отложение тромбоцитарных, фибриновых, смешанных тромбов) происходит под влиянием различных патогенных факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наука об эндотелии еще очень молода. Несмотря на то, что постоянно поступающая информация весьма обильна и общее представление о роли эндотелия в процессах жизнедеятельности организма в основном сформировалось, еще имеется очень много неясных вопросов. В частности: каково место эндотелия в общем механизме регуляторных систем организма?

Благодаря совершенствованию методов исследования открываются все новые и новые стороны функции и дисфункции этих удивительных клеток. Такое пристальное внимание не случайно. Постоянно обнаруживаются важные стороны участия эндотелия в регуляторных процессах гомеостаза, в организации обмена веществ и особенно оказалось очень существенным участие этих клеток в различной патологии сердечно-сосудистой системы. А поскольку кровоснабжение чрезвычайно необходимо *каждой клетке организма, то и влияние эндотелия на процессы, протекающие в организме и участвующие в поддержании гомеостаза, играет не последнюю роль.*

Поток научных сведений об эндотелии очень велик, что свидетельствует с одной стороны, о чрезвычайной важности данной темы и, с другой стороны, о наличии в ней большого количества «белых пятен». Поэтому трудно претендовать на полное освещение данной проблемы.

В настоящее время эндотелий сосудов рассматривается не только как пограничная ткань между кровью и внутренним слоем сосудов и выполняющая барьерные функции, но и как огромная железа внутренней секреции. Особенность этой железы в том, что она *активна и физиологических условиях и при дисфункции.* Исключительная значимость эндотелия вытекает уже из того, что сосуды, и вместе с ними эндотелий, проникают во все уголки организма. Причем в зависимости от специфики и функции тканей эндотелий тоже отличается характерными структурными и функциональными особенностями, наилучшим образом соответствуя структуре и функции органов, где расположены сосуды.

Общий вес эндотелия несравним с общим весом любой железы внутренней секреции, превышает вес печени. Благодаря этому весь организм, все органы и ткани, включая ЦНС, находятся под влиянием эндотелия.

Эндотелий синтезирует много биологически активных веществ – гистогормонов, разных и по характеру действия, и по объему в зависимости от состояния данного органа и, что особенно важно, от состояния организма. Основной особенностью

секреторной функции эндотелия следует считать способность эндотелия синтезировать большое количество БАВ разной функциональной направленности, разной активности и разной продолжительности действия. В физиологическом состоянии эндотелий тонко уравнивает соотношение синтезируемых антагонистических БАВ соответственно ситуации для поддержания адекватного кровоснабжения уровнем обмена веществ и поддержания гомеостаза в организме.

Особенно важен эндотелий для *энергетического обеспечения* многих процессов и функций. Благодаря синтезу эндотелием оксида азота и простациклина стимулируется образование энергии из АТФ и ГТФ. Образуюсь под действием NO-синтез (их в организме три изомера – nNOS, iNOS и eNOS), оксид азота через фермент растворимую гуанилатциклазу, включающую еще группу ферментов, расщепляет ГТФ с образованием ГМФ + фосфорная кислота + энергия. Простациклин способен активизировать другой фермент – аденилатциклазу, которая расщепляет АТФ до АМФ+фосфорная кислота+ энергия. Оба источника энергии образуют единую энергетическую систему, которой может управлять оксид азота. Таким образом, эндотелий способен снабжать клетки *энергией*. Особенно это важно для поддержания ионной асимметрии клеточных мембран, определяющей, в основном, процессы обмена веществ и функцию клетки (в частности, гладких мышцах сосудов, сердечной мышцы, нейронов и др.). Известно, что внутри- и внеклеточный ионный состав резко различаются. Но благодаря наличию у клеточных мембран переменных свойств избирательной полупроницаемости происходит постоянная диффузия ионов между наружной и внутренней поверхностями мембран по градиенту концентрации. Этот процесс может привести к исчезновению ионной асимметрии, что для организма катастрофично.

Противовесом пассивному транспорту служит активный транспорт , создающий движение ионов *против градиента и образующий градиент*. Этот процесс энергоемкий, благодаря активному транспорту создается депо энергии (градиенты), которые и определяют так называемый пассивный транспорт через клеточные и внутриклеточные мембраны. Благодаря активному транспорту вещества, в том числе ионы, могут передвигаться против градиента концентрации. Это особенно важно для целого ряда ионов: в первую очередь ионов натрия, участвующих в образовании потенциалов действия, всасывании аминокислот и моносахаров, создании осмотического давления и т.д., калия, восстанавливающего потенциал покоя, развитие некоторых форм торможения. Активный транспорт необходим и для передвижения ионов кальция из протоплазмы в саркоплазматический ретикулум. Кальций

чрезвычайно необходим для сокращения мышц, он участвует во всех стадиях гемостаза, а также для роста костей, активации многих ферментов и т.п. Но расслабление мышц при высокой концентрации кальция не осуществляется, блокируется энергообразующая функция митохондрий, поэтому должен работать кальциевый насос, т.е. активный транспорт, для которого нужна энергия. Энергия в клетке необходима и для многих других процессов (синтеза и выделения ряда внутриклеточных компонентов, поддержания клеточного и организменного гомеостаза, деления клеток, выполнения ими своих функций и т.п.). Тщательными исследованиями многих экспериментаторов обнаружено, что оксид азота является универсальным регулятором внутриклеточного обмена веществ, так как, активируя гуанилатциклазу, способствует получению энергии из ГТФ, опосредует многие химические реакции (например, процесс фосфорилирования белков при участии киназ).

Не менее важно и другое направление гистогормонов эндотелия, осуществляемое газообразным NO (оксидом азота) – выполнение им *сигнальной* роли в регуляторных и метаболических процессах. Эндотелий благодаря оксиду азота *способен модулировать все процессы в организме*. Это касается не только сердечно-сосудистой системы, где впервые учеными R. Furchgott, L.S. Ignarro и F. Murad был обнаружен этот газообразный гистогормон. NO разносится сосудистой системой по всему организму, так как эндотелий вместе с сосудами проникает в самые отдаленные места организма и, соответственно, корректирует состояние и активность многих органов и систем. Кроме того, оксид азота может синтезироваться и в некоторых других клетках (гладких мышцах сосудов, печени, макрофагах). Поэтому оксид азота может оказывать не только местный эффект (как все гистогормоны), но он обладает и общеорганизменным действием, несмотря на быстрое разрушение (продолжительность его жизни всего несколько секунд).

Эндотелий способен регулировать образование новых капилляров и толщину мышечного слоя сосудов благодаря своему влиянию на факторы роста. В зависимости от состояния ткани он может усилить новообразование капилляров, затормозить развитие гладких мышц резистивных сосудов, препятствуя сужению их диаметра. Оказывает положительное тропное влияние на сердечную мышцу, увеличивая при этом коронарный кровоток. Благоприятное воздействие оказывает оксид азота и на кровоток в почках, легких.

В нормальных дозах оксид азота выполняет большое количество функций в ЦНС: он может выполнять роль медиатора, диффундируя в нейроны, минуя синапсы; может

модулировать реакции многих нейронов, меняя состояние ионных каналов клеточных мембран.

Некоторые нейроны являются нитрергическими, оксид азота может синтезироваться и в глиальных клетках.

Оксид азота участвует и в функционировании органов пищеварения, вызывая расслабление гладких мышц желудочно-кишечного тракта и защищая его слизистые оболочки.

Бактерицидная функция тоже выполняется эндотелием. Из трех синтаз NO (ферменты, синтезирующие оксид азота) две являются конститутивными (поддерживают гомеостатический уровень оксида азота), а одна – индуцибельная, которая активируется при чрезвычайных ситуациях (стрессе, разных формах адаптации), требующих избытка оксида азота. При наличии угрозы инфицирования, синтез оксида азота возрастает благодаря индуцибельной синтазе. В этих условиях печень тоже начинает синтезировать большие количества NO, защищая внутреннюю среду от инфекции.

Особенно многогранно блокирующее влияние оксида азота на гемокоагуляцию. Оксид азота тормозит образование адгезивных молекул, препятствует активации тромбоцитов, уменьшает содержание кальция, активирующего все процессы свертывания крови и др. Кроме того, эндотелий участвует в образовании такого мощного антикоагулянта как система протина С: синтезированный эндотелием рецептор тромбомодулин присоединяет из плазмы крови протеин С и вместе с другими белками плазмы крови (активатором и блокатором) нейтрализуют самый сильный коагулянт тромбин, образуя систему протеина С.

В физиологическом состоянии эндотелий вырабатывает несколько функционально различных гистогормонов. Их можно разделить на две основные группы: вазодилататоры (они же антикоагулянты) и вазоконстрикторы (они же обладают свойствами коагулянтов). Каждое из этих веществ обладает еще рядом свойств и функций. Не все гистогормоны, входящие в эти группы, антагонистичны с другими группами по всем признакам. Различаются по функциям оксид азота и простагландин (вазодилататоры и антикоагулянты) от вазоконстрикторов и коагулянтов (ангиотензина-II, эндотелинов, тромбоксана А-2). Но эндотелины в небольших дозах могут вызывать вазодилатацию. Кинины, и в частности наиболее активный их представитель – брадикинины, относятся к вазодилататорам, выполняют защитную функцию, предохраняя эндотелий и оксид азота от повреждения. Но наряду с этим, кинины повышают проницаемость сосудов аналогично ангиотензину-II.

Натрийуретические пептиды, устанавливая взаимосвязи между работой сердца и выделительной функцией почек, скорее всего ближе к вазодилаторам.

В норме эндотелий поддерживает тонкое динамическое равновесие между обеими антагонистическими системами: регулируя необходимый тонус гладких мышц сосудов, оказывая умеренное положительное тропное влияние на сокращение сердца, регулируя вязкость крови и тем самым участвуя в поддержании артериального давления. Кроме того, эндотелий тонизирует клетки ЦНС, участвует в регуляции метаболических процессов, регулирует состояние факторов роста, контролируя появление новых микрососудов, толщину мышечного слоя сосудов сопротивления и т.п. В нормальных дозах эндотелий блокирует апоптоз.

Вторую группу БАВ, синтезируемых эндотелием, составляют вазоконстрикторы и коагулянты. Самым активным ее представителем является ангиотензин-II. Это очень сильный гормон продолжительного действия, в образовании которого участвуют печень (синтезирует ангиотензиноген), затем – почки (образовавшийся в мезенхиальном аппарате почки ренин превращает ангиотензиноген в ангиотензин-I). Заканчивается процесс на эндотелии, где ангиотензинпревращающий фермент формирует активный гормон ангиотензин-II. Ангиотензин-II возглавляет группу довольно сильных вазоконстрикторов, состоящую из эндотелинов (три изомера), тромбксана. Кроме того, ангиотензин очень тесно на всех уровнях взаимодействует с симпатической нервной системой и альдостероном, образуя ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). В эту группу включаются все БАВ, обладающие вазоконстрикторным воздействием, в частности, вазопрессин.

Следует повторить, что в физиологических условиях эндотелий постоянно создает динамическое равновесие между обеими синтезируемыми системами БАВ соответственно состоянию гомеостаза, колебания которого эндотелий воспринимает благодаря наличию на поверхности его клеточных мембран *рецепторов*. Мембранные рецепторы – это специфические белковые структуры, чувствительные к определенным сдвигам гомеостаза. Поэтому все колебания гомеостаза, появление факторов риска – все это воспринимается и эндотелием. Механорецепторы эндотелия реагируют на основные физические колебания тока крови, так называемые сдвиги напряжения (объем протекающей крови под определенным давлением и с определенной скоростью). Найдены рецептивные образования, воспринимающие многие константы внутренней среды. Химические рецепторы воспринимают колебания уровней БАВ, рН, активные формы кислорода, ионный состав крови, инсулин, протеины разных

классов, глюкозу, многие продукты обмена веществ и другие вещества, находящиеся или появляющиеся в плазме крови.

В организме имеется ряд *систем саморегуляции*, поддерживающих гомеостаз и регулирующих уровень синтезируемых эндотелием веществ в пределах нормы. В качестве примера может быть саморегуляция потока крови. Когда повышается давление крови в кровеносном сосуде, механорецепторы (их больше всего в артериях, почти отсутствуют в капиллярах), воспринимая повышенное напряжение сдвига, стимулируют образование оксида азота, который, вызывая дилатацию сосуда, понижает давление, но орган по расширенному сосуду все же получает больше крови.

Срабатывает в качестве механизма саморегуляции и основной закон, характерный для всех химических реакций: избыточный синтез какого-либо БАВ тормозит собственный синтез обратной отрицательной реакцией (повышенным содержанием конечных продуктов).

Итак, в физиологических условиях эндотелий играет ключевую роль в обеспечении соответствия величины кровоснабжения метаболическим потребностям органов и тканей, модулируя регуляцию обоих процессов.

Для всех БАВ, синтезируемых эндотелием, характерно наличия большого количества взаимосвязей с самыми разными биологическими процессами в организме. Группа вазодилататоров и группа вазоконстрикторов устанавливают свои собственные сети с системами, регулирующими разные процессы гомеостаза. При этом внутри каждой системы имеется свой «лидер». Так, группу вазодилататоров возглавляет оксид азота, а группу вазоконстрикторов – ангиотензин-II. Каждый «лидер» характеризуется наибольшими возможностями установления связей с другими системами, возглавляя собственную сеть и определяя величину ее эффектов.

Оксид азота взаимодействует с простаглицлином, натрийуретическими системами, со всеми БАВ, осуществляющими его защиту (статинами, кининовой системой, системой протеина C, преобразующей самый сильный коагулянт тромбин в антикоагулянт).

Ангиотензин-II очень тесно взаимодействует с симпато-адреналовой системой (на всех уровнях симпатической нервной системы – от нервных центров до периферии облегчает проведение сигналов через синапсы), стимулирует выделение альдостерона, образуя с ним очень крепкую связь (ренин-ангиотензин-альдостероновую систему – РААС), способствует выделению других вазоконстрикторов.

В физиологическом состоянии эндотелий уравнивает состояние обеих систем. При напряженной активности организма умеренно повышается тонус системы

ангиотензина (РААС), возникает адаптационный эффект, а в относительно спокойном состоянии преобладает активность системы оксида азота. Эндотелий постоянно согласовывает активность обеих систем БАВ соответственно колебаниям гомеостаза.

При травмах, резких нарушениях состояния гомеостаза, уменьшении факторов защиты эндотелия, инфекциях, дислипидемиях, гиперинсулинемии, оксидантном стрессе, гомоцистеинемии, гипертонии, атеросклерозе и т.п. тяжелых состояниях эндотелий повреждается, что обнаруживается как извращение реакции сосудов на ацетилхолин: вместо дилатации сосуд отвечает констрикцией. Например: ЛПНП, особенно модифицированные, нарушают сопряжение L-аргинина (аминокислоты – основного источника оксида азота) и фермента NO-оксидазы. В этих условиях вместо оксида азота образуется супероксид анион (O_2^-), сильный оксидант, который быстро реагируя с NO, превращает его пероксинитрит, разрушающий клетки эндотелия. Угнетение синтеза оксида азота может происходить и при других обстоятельствах: избыток поваренной соли в диете приводит к повышению артериального давления и уровня в плазме крови АДМА (N-диметил- L-аргинин, несимметричный диметиларгинин) – эндогенного ингибитора синтазы eNOS, в результате чего уменьшается синтез оксида азота (J.P.Cooke, 2002). Повышение уровня АДМА, сопровождающееся дисфункцией эндотелия, отмечено при сахарном диабете, инсулинорезистентности, гипергликемии, гиперхолестеронемии, сердечной недостаточности, ожирении, гипертиреозидизме, курении табака, уменьшении рецепторов на клеточной мембране, в первую очередь мускариновых, раздражение которых необходимо для синтеза оксида азота, также понижает синтез оксида азота (Х.М.Марков, 2005), а также изменением секреторной функции эндотелия, которая и при дисфункции продолжается, однако она лишена *адаптивности*, присущей эндотелию в нормальном состоянии. Более хрупкой оказывается система, возглавляемая оксидом азота. При повреждении и эндотелий и оксид азота лишаются защиты. В результате *подавляется биодоступность оксида азота*, что, в свою очередь, усугубляет состояние дисфункции эндотелия (И.В.Зотова и соавт., 2002; И.И. Крукнер, 2003; и др.).

Нарушение синтеза, а также разрушение оксида азота и других вазодилататоров, в частности простаглицлина, уменьшает образование энергии в клетке. В клетках накапливаются активные формы кислорода, которые превращают оксид азота в пероксинитрит – сильный окислитель, что увеличивает количество активных факторов кислорода (L.Ghiadoni et al., 1998; и др.). Особенно активным в этом отношении становится ангиотензин-II: он не только блокирует синтез оксида азота, но и окисляет уже имеющийся, т.е. из фактора защиты оксид азота превращается в фактор агрессии –

пероксинитрит. Поскольку активность ангиотензина резко возрастает, а противодействие сводится к минимуму, ангиотезин-II вызывает гормональную «бурю»: срабатывают положительные взаимосвязи с САС, альдостероном, вазопрессином и другими вазоконстрикторами, может провоцироваться развитие оксидантного стресса. При недостатке оксида азота извращается реакция вазодилататоров: вместо вазодилатации они вызывают констрикцию. Благодаря изучению причин извращения реакций ацетилхолина при сосудистой патологии и был обнаружен оксид азота. В результате кровеносные сосуды суживаются, увеличивается объем циркулирующей жидкости (эффект альдостерона) – все вместе способствует повышению артериального давления.

Большую роль играет и нарушение продукции энергии: в связи с уменьшением оксида азота и простаглицлина нарушается работа их вторичных мессенджеров, которые преобразовывают АТФ и ГТФ в циклические АМФ и ГМФ с образованием энергии. Уменьшение энергообразования грозит нарушением функций клеток, накоплением кальция в митохондриях в результате нарушения регуляции энергозависимого потока этих ионов через кальциевые каналы, что в норме приводит к расслаблению мышц и препятствует адгезии и агрегации тромбоцитов. Нарушение транспорта ионов кальция из клеток формирует аномальные ответы на физиологические стимулы. Согласно современным представлениям это нарушение лежит в основе гипотезы развития артериальной гипертензии (Ю.В. Постнов, 1995; 1998; 2001).

Дисфункция эндотелия приводит и к нарушению реологических свойств крови: снижается способность эритроцитов к деформации, возрастает способность тромбоцитов к адгезии и агрегации, так как в крови увеличивается содержание многих прокоагулянтов (В.Н.Фатенков, 2002; Е.Б.Кравец, 2006; и др.). Повышается угроза тромбообразования, что еще больше нарушает микроциркуляцию, способствуя дальнейшему росту гипоксии. В этой ситуации эндотелий повреждается еще сильнее (О.М. Моисеева и соавт., 2005). По механизму обратной положительной связи повреждение эндотелия еще больше ухудшает состояние реологических свойств крови. Увеличивается количество активных форм кислорода, нарушаются все виды обмена веществ, как уже сказано, при дисфункции эндотелия страдает и энергообразование. Создается своеобразный порочный круг: нарушение гомеостаза повреждает эндотелий, а поврежденный эндотелий усиливает нарушение гомеостаза.

Эндотелий (с участием оксида азота) играет ключевую роль в поддержании структуры, тонуса центральных и периферических сосудов, а также роста сосудов микроциркуляции, приспособлявая величину их кровотока к уровню метаболизма

ткани, т.е. *эндотелий осуществляет адекватную регуляцию местного кровоснабжения* (N. F.Luscher,1994; 1994; R.S.Cunha et al.,1997).

При дисфункции эндотелия происходит прогрессирующее нарушение структуры сосудов и сердца (ремоделирование), а также развитие атеросклероза. Первоначально ремоделирование носит, вероятно, приспособительный характер: так, ремоделирование мозговых сосудов предотвращает развитие патологических состояний, но впоследствии поврежденный эндотелий утрачивает контроль за тонусом сосудов, не может регулировать их расслабление (M.Clozel et al.,1991), и ремоделирование постепенно усугубляет патологический процесс, нарушается адекватность регуляции местного кровотока.

Ремоделирование периферических сосудов и дисфункция эндотелия при артериальной гипертонии связаны взаимно и с нарушением проницаемости стенок сосудов (F.Purita et al.,1991). Повышенная проницаемость эндотелиальных клеток способствует проникновению в стенки сосудов ЛПНП, стимулирует развитие атеросклероза.

Что в данной ситуации первично, а что вторично? Является ли дисфункция эндотелия причиной сердечно-сосудистых заболеваний, или, наоборот, артериальная гипертония, атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность и т.п. повреждают эндотелий. Этот вопрос не решен ни клиницистами, ни экспериментаторами. Но отчетливый ответ возникает у большинства исследователей после применения лекарственных веществ, направленных на восстановление функции эндотелия: статинов, фибратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, альфа- и бета-адреноблокаторов, регуляторов кальциевого обмена и др. Конечным итогом лечебного вмешательства при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, по мнению специалистов кардиологов, решениям конференций и съездов, посвященных заболеваниям сердечно-сосудистой системы, является *восстановление функции эндотелия*. Дисфункция эндотелия – важное звено в патогенезе артериальной и легочной гипертонии, ишемии миокарда, атеросклерозе, инсульта, метаболического синдрома и др. Нарушение функции или структуры эндотелия способствует развитию заболеваний сердца, почек, мозга и других органов, развитию разных форм расстройства обмена веществ. Эти сведения включены уже в учебники и учебные пособия для медицинских вузов (Е.К.Гогин,1997; В.С.Моисеев, А.В.Сумароков,2001; и др.). Основным пунктом разногласия следующий: является ли дисфункция эндотелия (особенно нарушение продукции оксида азота) инициатором развития гипертонии, или гипертония, стимулируя увеличение плазменного пула цитокинов и факторов роста, приводит к повреждению эндотелий. Последнее по механизму обратной положительной связи поддерживает развитие артериальной гипертонии и атеросклероза. Считается доказанным, что в патогенезе сердечно-сосудистых

заболеваний дисфункция эндотелия занимает, по выражению А.И.Мартынова (2005), «особое место». Особенно у лиц, анамнез которых отягощен наличием артериальной гипертонии, имеет место дисфункция эндотелия (S.Tadei et al.,1998).

Итак, дисфункция эндотелия возникает, в основном, при следующих обстоятельствах.

1. Прежде всего нарушается биодоступность оксида азота. Этот фактор играет ключевую роль в нарушениях, характерных для дисфункции эндотелия под влиянием повреждающих факторов (И.В.Зотова и соавт., 2002; Ф.И.Мартынов, 2005; и др.), что обнаруживается как извращение реакции сосудов на ацетилхолин. Механизмов для такого нарушения при повреждении эндотелия может быть несколько:

*продукция оксида азота падает из-за инактивации эндотелиальной NO-синтазы при дисфункции эндотелия;

*эффект оксида азота становится слабее из-за уменьшения на поверхности эндотелиальных клеток плотности рецепторов, в основном, мускариновых, раздражение которых необходимо для синтеза оксида азота;

*усиленное разрушение оксида азота (превращение в пероксинитрит под влиянием оксидативного стресса);

*блокада синтеза оксида азота БАВ, вырабатываемыми поврежденным эндотелием: ангиотензином-II, эндотелинами и другими вазоконстрикторными субстанциями и их разрушающее влияние на оксид азота, так ангиотензин-II способствует окислению оксида азота, его превращению в пероксинитрит (L.Ghiadioni et al.1998);

*количество факторов, способных стимулировать синтез оксида азота, особенно брадикинина, который разрушается ангиотензином- II, значительно уменьшается;

*в поврежденных сосудах могут быть участки, где полностью отсутствует эндотелий, что лишает гладкие мышцы защиты: нейрогормональные факторы оказывают действие прямо на гладкомышечные клетки, без всякой коррекции со стороны эндотелия;

*резкое уменьшение оксида азота нарушает работу вторичных его мессенжеров, которые синтезируя цГМФ регулируют поток ионов кальция через кальций-зависимые каналы (удаляют кальций из гладких мышц и тромбоцитов, что приводит к расслаблению мышц и препятствует адгезии и агрегации тромбоцитов); понижение количества оксида азота создает неконтролируемый поток ионов кальция в гладкие мышцы, тромбоциты и другие клетки и, как считает J.F. Agnes (1997), способствует формированию аномального ответа на физиологические стимулы;

*поскольку оксид азота необходим для сохранения функциональной и структурной целостности эндотелия, уменьшение содержания оксида азота создает предпосылки для нарастающего повреждения структуры и функции эндотелия.

2. При дисфункции эндотелий не только прекращает синтез оксида азота, но усиленно синтезирует и выделяет большую группу антагонистических веществ: вазоконстрикторов и коагулянтов (ангиотензин-II, эндотелины, тромбоксан и др.).

Поэтому при дисфункции эндотелия в первую очередь страдает местный кровоток в ряде органов, а затем возможно нарушение и системного артериального давления (артериальная гипертензия).

3. Эндотелий (с участием оксида азота) играет ключевую роль в поддержании структуры и тонуса центральных и периферических сосудов, а также их роста, расширяя или суживая их диаметр соответственно необходимости, т.е. *эндотелий осуществляет регуляцию местного кровоснабжения* (Т.Ф. Luscher, 1994, 1994; R.S. Cunha et al., 1997). При дисфункции эндотелия происходит прогрессирующее нарушение структуры сосудов (ремоделирование) и развитие атеросклероза. Первоначально ремоделирование носит, вероятно, приспособительный характер: например, ремоделирование мозговых сосудов предотвращает развитие патологических состояний, но в последствии поврежденный эндотелий утрачивает контроль за тонусом сосудов, не может регулировать их расслабление (M. Clozel et al, 1991). Ремоделирование сосудов постепенно усугубляет патологический процесс. Нарушается адекватная регуляция мозгового кровотока (D.D. Heistad, G.L. Baumbach, 1992), что постепенно приводит к развитию энцефалопатии и к периодическим ишемическим атакам.

Ремоделирование периферических артерий и дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии корреляционно связаны между собой, а также и с нарушением проницаемости сосудов (F. Pupita et al., 1991; S. Laurent et al., 1996). Повышенная проницаемость эндотелиальных клеток способствует проникновению в стенку сосудов ЛПНП, что стимулирует развитие атеросклероза. Так, обнаружена взаимосвязь между степенью уменьшения диаметра артерий и уровнем холестерина в крови (C. Giannattasio et al., 1996; P.R. Casino et al., 1995), а также содержанием триглицеридов (S. Ghio et al., 1994). В эксперименте обнаружено, что у крыс со спонтанной гипертензией аорта характеризуется повышенной механической жесткостью.

4. К настоящему времени считается доказанным неременное участие дисфункции эндотелия в патогенезе артериальной гипертензии и атеросклероза. Эти сведения включены сравнительно давно в учебники и учебные пособия для медицинских вузов (Е.К. Гогин, 1997; В.С. Моисеев, А.В. Сумароков, 2001. и др.). Основным пунктом разногласий следующий: является ли дисфункция эндотелия (особенно нарушение продукции NO) инициатором развития гипертензии (Н. Наюкава et al., 1997) или гипертензия, стимулируя увеличение плазменного пула цитокинов и факторов роста, приводит к повреждению эндотелия, который активно поддерживает развитие артериальной гипертензии и атеросклероза. Авторы считают доказанным, что в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний дисфункция эндотелия занимает, по выражению А.И. Мартынова и соавт. (2005), «особое место». Обязательным компонентом артериальной гипертензии является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, блокирующая синтез и разрушающая уже имеющийся оксид азота и стимуляторы синтеза оксида азота (в частности, брадикинин), стимулирующая развитие оксидативного стресса и нарушающая функцию эндотелия. Даже у лиц,

анамнез которых отягощен наличием артериальной гипертензии, имеет место дисфункция эндотелия (S.Tadei et al.,1998). Согласно данным Постнова, в основе процесса дисфункции эндотелия и развития гипертензии лежит блокада митохондрий ионами кальция.

5. Дисфункция эндотелия приводит к нарушению и реологических свойств крови: снижается способность эритроцитов к деформации, возрастает адгезия и агрегация тромбоцитов, что еще больше нарушает микроциркуляцию и способствует дальнейшему росту гипоксии. В этой ситуации эндотелий еще больше повреждается (О.М.Моисеева и соавт., 2005). По механизму обратной положительной связи повреждение эндотелия ухудшает реологические свойств крови – создается еще один своеобразный порочный круг. Кроме того, поскольку эндотелий является пограничной тканью между кровью и другими образованиями сосудов, он становится участником воспалительных процессов. Об этом свидетельствуют, по мнению О.М.Моисеевой и соавт. (2005), повышение уровня адгезионных молекул ICAM-I в плазме крови. Воспалительные изменения в сосудистой стенке – еще один шаг на пути развития атерогенеза (R. Ross, 1999).

6. Дисфункция эндотелия является также инициатором сдвига гемостаза в сторону гиперкоагуляции, начинают преобладать факторы коагуляции, возрастает угроза тромбообразования.

Все это вместе, по мнению многих исследователей, является причиной нарушения гомеостаза организма. Повреждение сердечно-сосудистой системы влечет за собой целый ряд патологических процессов в почках, легких, органах пищеварения, мозге, приводит к расстройствам иммунных механизмов, стимулирует воспалительные процессы и т.п. Дисфункция эндотелия способствует нарушению структуры и свойств всех форменных элементов крови, в организме нарушается метаболизм многих БАВ. Продолжительное или сильное повреждение эндотелия – инициатор многочисленных заболеваний. Материалы XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии (2005) подчеркивают, что дисфункция эндотелия – важное звено в патогенезе артериальной и легочной гипертензии, ишемии миокарда, инфаркта, атеросклероза, метаболического синдрома, инсультах и др. Дисфункция эндотелия имеет отношение к заболеваниям сердца, мозга, почек и др. органов, способствует развитию разных форм нарушения обмена веществ. В современном представлении «дисфункция эндотелия считается «классическим проявлением артериальной гипертензии» (Н. А. Грацианский и соавт.,1994; А.Грацианский,1997; Е.П.Панченко, А.Б. Добровольский, 1996; Cannon,1997; Сергиенко и соавт., 1999; Г. И. Марцинкевич и соавт., 2000; О. А. Гомазков 2001; В. А.Алмазов и соавт.,2001; Н. А. Мухин и соавт.,2004; Е. В .Шляхто и соавт., 2004; А.И.Мартынов и соавт,2005; и др.), т.к. дисфункция эндотелия означает утрату «адекватного контроля за состоянием сосудистого тонуса и ассоциируется с нарушением релаксационных свойств эндотелия». (А.И.Мартынов и соавт., 2005). Огромный перечень

заболеваний, связанных с нарушением функции эндотелия, не является неожиданным, если учесть следующие соображения:

*сосудистая система пронизывает весь организм и, соответственно, эндотелий имеется во всех органах и тканях, поэтому нарушение его функции неминуемо должно сказаться на состоянии соответствующего органа;

*биологически активные вещества, вырабатываемые эндотелием, воздействуют не только на вазоактивные и гемостатические процессы; известно о связи биологически активных факторов эндотелия с иммунными факторами и факторами воспаления, с ферментами, участвующими в разных видах обмена веществ и т.п.

*как показано многочисленными исследователями, эндотелий в разных органах характеризуется специфическими структурными и функциональными особенностями, что обеспечивает адекватное функционирование местных сосудистых реакций;

Вместе с тем изменения эндотелия могут вызвать и генерализованную, организменную реакцию, которая может находиться в пределах физиологической нормы или превратиться в патологическую.

Такие обширные воздействия эндотелия на организм являются своеобразным связующим звеном между разными проявлениями жизнедеятельности организма. Поэтому повреждение эндотелия может выразиться многообразными формами патологии.

Итак, суммируя вышесказанное, можно выделить следующие основные изменения функционирования эндотелия сосудов при его дисфункции.

Во-первых, при дисфункции эндотелий резко меняет направление своей секреторной активности: прекращается синтез противосвертывающих, антиагрегирующих и сосудорасширяющих веществ (в первую очередь биодоступность NO), которые препятствуют прилипанию и разрушению тромбоцитов, образованию активаторов свертывания, разрастанию гладких мышц сосудов и вазоконстрикции, и, кроме того, нарушается активность антикоагулянтов, синтезирующиеся в других органах (протеины C и S, антитромбин, гепарин и др.).

Во-вторых, при нарушении своей структуры и функции эндотелий секретирует очень активные вазоконстрикторы и коагулянты, стимулирует находящиеся на его поверхности БАВ, выполняющие аналогичные функции.

БАВ, которые синтезирует эндотелий при дисфункции или повреждении, обладают некоторыми общими чертами (вазоконстрикторным и коагуляционным действием) и, кроме того, рядом специфических особенностей, благодаря чему они включаются или даже стимулируют возникновение ряда патологических процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абакумов М.М.* и соавт. Генерация оксида азота тромбоцитами периферической крови человека в норме и при ранениях груди и живота // *Вопр. медиц. химии.* – 2002. – №.3 – С. 286 – 292.
2. *Агеев Ф.Т.* и соавт. Генерация оксида азота тромбоцитами периферической крови человека в норме и при ранениях груди и живота // *Вопр. медиц. химии.* – 2002. – №.3. – С. 286–292.
3. *Алехин М.И.* и соавт. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента квиноприла на диастолическую функцию левого желудочка у больных гипертонической болезнью // *Кардиол.* – 1996. – №7. – С. 38–41.
4. *Алмазов В.А.* и соавт. Эндотелиальная дисфункция у больных диабетом, ишемической болезнью сердца в разном возрасте // *Кардиол.* – 2001. – №.5. – С. 26–94.
5. *Альтиулер Б.Ю.* и соавт. Изменение активности ангиотензинпревращающего фермента при пневмонии и хронических обструктивных болезнях легких // *Вопр. медиц. химии.* – 2002. – №. 2.—С. 204–214.
6. *Альтиулер Б.Ю.* и соавт. Изменение активности ангиотензинпревращающего фермента при пневмонии и хронических обструктивных болезнях легких // *Вопр. медиц. химии.* – 2002. – №.62. – С. 204–214.
7. *Андреев Д.А.* Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности: диагностика, оценка прогноза и эффективности лечения // *Лаб.мед.* – 2003. – №6. – С. 12–15.
8. *Аронов Д.М., Шарфнадель И.Г.* Сравнительная оценка эффективности различных тренировок больных, перенесших инфаркт миокарда // *Бюлл. ВКНЦ АМН СССР.* – 1985. – №.2. – С. 76–82.
9. *Аронов Д.М.* и соавт. Влияние ловастатина на динамику липидов и аполипотеинов сыворотки крови полимаксимальной физической нагрузки в период пищевой липемии у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиол.* – 1995. – № 2. – С. 31 – 36.
10. *Аронов Д.М., Лупанов В.П.* Функциональные пробы в кардиологии. Лекция IV. Функциональные пробы с психоэмоциональным напряжением и дыхательные пробы // *Кардиол.* – 1996. – №.5. –С.86 – 89.
11. *Аронов Д.М., Лупанов В.П.* Дифференцированное применение нитратов при ишемической болезни сердца в зависимости от клинической формы и тяжести заболевания // *Кардиол.* –2006. – №.1. – С.74 – 83.
12. *Ассадуллаев М.М.* и соавт. Значение нейроактивных аминокислот и окиси азота в патогенезе острых мозговых инсультов // *Инсульт* – 2003. – №.9 – С.143.
13. *Балаболкин М.И.* и соавт. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство. М. Медицина, 2000. – 210 с.
14. *Балахонов Г.В.* и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния

- эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных артериальной гипертензией // Кардиол. – 1998. – №.3. – С. 37–38.
15. *Балуда В.П.* и соавт. Влияние массивной кровопотери на сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза // Патол. физиол. – 1985. – №.7. – С.28–31.
 16. *Баркаган З.С.* Система гемостаза: Руководство по гематологии. – М.: Медицина, 1985. – С.133 – 156.
 17. *Баркаган З.С.* Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1986. – 335 с.
 18. *Баркаган З.С., Мамот А.П.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М., 2001. – 155с.
 19. *Баишкатова В.Г.* и соавт.. Участие оксида азота в процессах ПОЛ в патологических условиях и анализ механизмов судорог у крыс линии YEP и мышей линии DBA // Кардиол. – 2003. – №.7 – С. 11–14.
 20. *Беленков Ю.Н.* Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. – М. Медиомедика. – 2000. – 267 с..
 21. *Беленков Ю.Н.* и соавт. Роль нитратов в лечении больных со стабильной стенокардией напряжения // Кардиол. – 2003. – №.8 – С. 91–96.
 22. *Белоусов Ю.Б.* Новые возможности блокады рецепторов ангиотензина II // Кардиол. – 2001. – №2. – 86 – 94.
 23. *Березов Т.Т., Коровкин Б.Р.* Кинины и кининовые системы крови // Биохимия. – 1983. – №.6. – С.22–27.
 24. *Беркович О.А.* и соавт. Влияние статинов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца // Русс. мед. журн. – 2002. – №.10. – С.874–877.
 25. *Берковский В.А.* Лабораторные тесты для исследования противосвертывающей системы протеина С // Матер. Всероссийской.конфер. «Тромбозы, геморрагия и ДВС-синдром. Проблемы, решения». – М., – 2000. – С. 38–39 с.
 26. *Болдырев А.А.* Проблемы клеточной сигнализации // Биохимия. – 2001. – № 6. – 860–861.
 27. *Бонецкий А.А.* Исследование роли симпатoadреналовой и ренин-ангиотензинной систем в регуляции инактивации норадреналина легкими: Автореф. дис... канд. биол. наук. – Фрунзе, 1994.
 28. *Бранько В.В.* и соавт. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на состояние микроциркуляции у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиол. – 1990. – №.3. – С. 19–22.
 29. *Брюне Б.* и соавт. Апоптотическая гибель клеток и оксида азота, механизмы активации, антагонистические сигнальные пути // Биохимия – 1998. – №.7. – С. 966–975.
 30. *Бугримова М.А.* и соавт. Мозговой натрийуретический пептид как маркер прогноза при хронической сердечной недостаточности // Кардиол. – 2006. – С. 51–57.
 31. *Ванин А.Ф.* Оксид азота в биомедицинских исследованиях // Вестник РАМН. – 2000. – №.4 – С.3 – 5.
 32. *Ванхутте П.М.* Эндотелийзависимые вазомоторные реакции и торможение активности ангиотензинпревращающего фермента // Кардиол. – 1996. – №.11. – С.71–79.
 33. *Васюк Ю.А.* Возможности определения натрийуретических пептидов для оценки эффективности лечения перипдоприлом и каптоприлом инфаркта миокарда с систолической дисфункцией // Тер.арх. – 2005. – №.10. – С. 89–93.

34. *Вашкинелъ В.К.*, Петров М.Н. Ультраструктура и функции тромбоцитов человека. – Л., – 1982.
35. *Веремеенко К.Н.* Кининовая система. – Киев: – Здоров'я. 1977. – 123с.
36. *Верещагин Н.В.* и соавт. Артериальная гипертония и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему // Кардиол. – 2004. – №.3. – С.4 – 8.
37. *Власов Т.Д.* Реактивность сосудов и параметры тромбообразования при постишемической реперфузии // Российск. физиол. журн. им. Сеченова. – 1999. – №11. – С.1391 – 1395.
38. *Власов Т.Д.* и соавт. Роль оксида азота в механизме эндотелийпротективного эффекта ишемической адаптации головного мозга//Регионарные кровообращение и микроциркуляция. 2002. – № 6. – С.66 –72.
39. *Власова М.А.* и соавт. Выявление и характеристика разных типов депо оксида азота в стенке сосуда // Биолог. и эксп. мед. – 2003. – № 9. – С. 260 –264.
40. *Галявич А.С.*, *Салахова Л.Р.* Нарушение обмена жирных кислот при атеросклерозе и возможности его коррекции // Кардиол. – 2006. – С.12–30.
41. *Гельцер Б.И.*, *Котельников В.Н.* Нейроксипродуцирующая и вазомоторная функция сосудистого эндотелия и их взаимосвязь с показателями кардиогемодинамики при артериальной гипертензии климактерического периода // Кардиол. – 2003. – № 1. – С.76 – 77.
42. *Гиляревский С.Р.* Разрыв между доказанным и недоказанным в медицине: режимные и пережатые проблемы течения хронической сердечной недостаточности // Междунар. ж.мед.практ. – 2000. – № 4. – С.38–40.
43. *Глезер М. Г.* Комбинированная терапия как первый шаг при лечении артериальной гипертонии // Тер. архив. – 2005. – № 10. – С. 93–96.
44. *Голиков А.П.* и соавт. Влияние физических тренировок с учетом анаэробного порога на показатели толерантности к восстановлению трудоспособности у больных, перенесших инфаркт миокарда// Кардиол. – 1989. – № 10. – С. 68–70.
45. *Голиков П.П.* и соавт. Состояние вазоактивных факторов у больных с сочетанной травмой // Патол. физиол. и экспер. медиц. – 2000. – № 8. – С.65–70.
46. *Голиков П.П.* и соавт. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // Патол. физиол. и экспер. медиц. – 2000. – № 2. – С. 6–9.
47. *Голиков А.П.* и соавт. Комбинированные препараты в лечении гипертонической болезни // Кардиол. – 2006. – С. 59–62.
48. *Гомазков О.А.* Эндотелинпревращающий фермент: функциональный аспект// Биохимия. – 1998. – № 63. – С.156–154.
49. *Гомазков О.А.* Эндотелий в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиол. – 2001. – № 2. – С.50–57.
50. *Гомазков О.А.* Эндотелий - эндокринное дерево // Природа. – 2001 –№ 5. – С.38-46.
51. *Гомазков О.А.* Нейропептиды и ростовые факторы мозга // Информ.-справочн. изд. – М.,2002.
52. *Гомазков О.А.* Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга // Информ.-аналит. изд. – М.,2003. – 200с.
53. *Грацианский Н.А.* Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательства с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы

- ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты // Кардиол. – 1998. – № 6. – С.4 – 19.
54. *Грацианский Н.А.* Применение статины (симвостатина) показано всем больным с высоким риском осложнений коронарной болезни сердца независимо от уровня холестерина липопротеинов низкой плотности // Кардиол. – 2002. – №.2. – С.84–86.
55. *Грацианский Н.А.* Важнейшие события конгресса Европейского Кардиологического общества // Кардиол. – 2004. – № 5. – С.10. – 79.
56. *Грибкова И.В.* и соавт. NO активирует Ca^{2+} активируемый отток гладкомышечных клеток хвостовой артерии через ZMP зависимый механизм // Кардиол. – 2002. – №.8. – С. 34–37.
57. *Гургенян С.В.* и соавт. Влияние гипертрофии левого желудочка на перфузию миокарда у больных артериальной гипертонией // Кардиол. – 1987. – №10. – С.70–73.
58. *Гурович Т.Ц.* и соавт. Влияние экстремальных факторов высокогорья на основные показатели крови // Матер.IV Международ. съезда физиол. Сибири. – Новосибирск. – 2002. – С. 10–12.
59. *Давыдовский И.В.* Общая патология человека. – М.: Медицина. – 1969. – 611с .
60. *Данилов С.М.* Структурно-функциональный анализ ангиотензинпревращающего фермента с помощью моноклональных антител // Автореф. дисс... докт. биол. наук. М.1994.
61. *Данковцева Е.Н.* и соавт. Применение нитратов в медицине // Фармотека. –2002. – №.5. – С.56–62.
62. *Данковцева Е.Н.* и соавт. Ассоциация генов факторов гемостаза с ранним развитием ишемической болезни сердца и манифестацией инфаркта миокарда в молодом возрасте // Кардиол. – 2005. – № 12. – С.17–24.
63. *Дедов И.И.* и соавт. Применение метоморфина у больных с абдоминальным типом ожирения / Эндокрин.Научн.Центр. – М.РАМН.
64. *Джангиров Т.Ш.* Сахарный диабет как проблема современной кардиологии // Кардиол. – 2005. – № 10. – С.55–61.
65. *Добороджигинидзе Л.М., Грацианский Н.А.* Фибраты: механизм действия, влияние на уровень липидов и липопротеинов, на риск коронарных событий. Часть I. Клофибрат, гемфибрат, безофибрат // Кардиол. – 2004. – № 2. – С.98–103.
66. *Добороджигинидзе Л.М.* Фибраты: механизм действия, влияние на уровень липидов, на риск коронарных событий. Часть II: Фенофибрат // Кардиол. – 2004. – №.3. – С.87–93.
67. *Драницына С.В.* и соавт. Взаимосвязь между окислительной устойчивостью и холестерин-акцепторной способностью липопротеидов высокой плотности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиол. – 2004.-
68. *Драницына С.В., Затеишиков Д.А.* Антиоксидантные свойства статинов // Кардиол.– 2005.– №4.–С.65–68.
69. *Драпкина О.М.* и соавт. Особенности синтеза оксида азота у больных трансмуральным инфарктом миокарда // Клин. мед. – 2000. – № 3.– С.19 – 21.
70. *Драпкина О.М.* и соавт. Апоптоз кардиомиоцитов и роль ингибиторов АПФ // Рос. кардиол. жур. – 2003. – №1. – С.81 –87.
71. *Драпкина О.М., Ивашкин В.Т.* Оксид азота и сердечная недостаточность // Тер. архив. – 2005.– №11.– С.62–68.

72. Дроздова Г.А. Клеточные механизмы артериальной гипертензии// Патолог. физиол. – 2000.-№3. – С.26–31.
73. Душкин и соавт. Влияние оксистерола и оторвастатина на липополисахарининдукционную секрецию фактора некроза опухоли и интерлейкина – 10 макрофагами мыши // Бюлл. exper. биол.и мед. – 2006.– № 2.– С.144–197.
74. Дюйзен И.В. NO-ергические нейроны тонкого ядра мозга крысы при острой боли // Бюлл. exper.биол. и мед. – 2003. – №2. – С.215–218.
75. Егорова В.В. и соавт. Исследование активности системы протеина С при обширных резекциях печени // Национальная конференция «Атеротромбоз и артериальная гипертензия».– М.– 2001 – 86–87с.
76. Евдокимова А.Г. и соавт. Небивалол в лечении ишемической болезни сердца с хронической сердечной недостаточностью // Кардиол. – 2004. – № 2 –15–18.
77. Ена Я.М. и соавт.Биологическая роль и клиническое значение протеина С // Врач.дело.– 1992.–№6 – С.827–844.
78. Желнов В.В. и соавт. Доплер-эхо кардиографическое исследование диастолической функции левого желудочка у больных ИБС при электрокардиостимуляции // Кардиол.–1995.–№ – С.–43–45.
79. Зайкина А.А. и соавт. Генетический полиморфизм при ишемической болезни сердца // Кардиол. – 2008.–№1 – 62–65.
80. Зайчик А.Ш. Чурилов Л.П. Основы общей патологии: Учебное пособие для медвузов.– 1999.– СПб «ЭЛБИ- СПб – 618с.
81. Затейшиков А.А., Затейшиков Д.А. Эндотелиальная регуляция тонуса: методы и исследование, клиническое значение // Кардиол. – 1998.– №9. – С.18–20.
82. Зенков Н.К. и соавт. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза // Биохимия.– 2000.– № 8. – С.30–34.
83. Зенков Н.К. и соавт. Окислительный стресс. Биохимия и патофизиологические аспекты // М.,2001.–134с.
84. Зорилова И.В. и соавт. Наследственно обусловленная гипергомоцистеинемия в патогенезе ишемического инсульта у лиц молодого возраста // Невролог.ж.— 2005.– №2.–С.14–18.
85. Зотова И.В. и соавт.. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // Кардиол.– 2002.– №4. – С.58–67.
86. Егорова В.В. и соавт.Исследование активности системы протеина С при обширных резекциях печени// Национальная конференция «Атеротромбоз и артериальная гипертензия».–2001.– М.– 86–87.
87. Ибатов А.Д. Влияние лоризинамона на эмоциональный статус и качества жизни// Кардиол.–2006.– №9.– С.11–14.
88. Иванова О.В. и соавт. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемой с помощью ультразвука высокого разрешения // Кардиол. – 1997.– №7 – С.41–46.
89. Иванова А.Ф. Фармако-экономическое обоснование для применения липидснижающих средств // Кардиол.– 1998. – №4.– С.41–48.
90. Кадыков А.С. и соавт. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия).–М.:–Тар-медиа,2006.–147с.

91. *Калашникова Л.А.* и соавт. Гипергомоцистеинемия и поражение головного мозга// Невролог.ж. – 2004.–№3.–С.48–54.
92. *Калюжин В.В.* соавт. Влияние длительной терапии эналаприлом на постинфарктные ремоделирования и функциональное состояния левого желудочка у больных с диастолической сердечной недостаточностью // Кардиол. –2006. – №2.– С.47–50.
93. *Капилевич Л.В.* и соавт. Особенности холинэргической регуляции гладких мышц артерий кролика // Экспер. биолог. и мед.–2000.–№ 8.– С.134–136.
94. *Каримова К.* и соавт.Эффективность терапии небивалолом у больных эссенциальной гипертонией с различными генотипами полиморфного маркера 4a / 4в гена эндотелиальной NO-синтазы // Кардиол.– 2004.– № 8.– 67–71.
95. *Карнов Р.С., Дудко В.А.* Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. – Томск: STT, 1998.—124с.
96. *Карнов Р.С.* и соавт. Клиническая эффективность комбинированной терапии триметизидоном и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа // Кардиол.–2004.– № 5. – С.43–47.
97. *Карнов Р.С.* и соавт. Влияние 6-месячной терапии симвастатином на липидтранспортную функцию крови и состояние эндотелия у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией // Кардиол.–2006.– №10. – С.27–31.
98. *Карнов Ю.А.* Новости Пражской конференции по артериальной гипертензии // Кардиол.–2002.–№12. – С.67–69.
99. *Карнов Ю.А.* Ренин-ангиотензиновая система сосудистой стенки как мишень для терапевтических вмешательств // Кардиол.– 2003.– №5. – С.97–101.
100. *Карнов Ю.А.* Ишемическая болезнь сердца в сочетании с артериальной гипертонией: особенности течения и выбор терапии // Кардиол.–2005.–№12.– С.87–92.
101. *Карнов Ю.А.* Научное значение результатов исследования EMRoPQ, механизмы благоприятного действия периндоприла при атеросклерозе// Кардиол. – 2005.– №2.– С.86–89.
102. *Карнов Ю.А., Бузф В.В.* Статины у больных после коронарного шунтирования: необходимость раннего применения // Кардиол. – 2005 –№1.– С.94–98.
103. *Карнюк В.Б.* и соавт. Лабораторный мониторинг состояния нитроксидазической вазорелаксации при арахноидальном кровоизлиянии // Клин. лабор. диагн.– 2000.– №.5 – С.16–18.
104. *Кахновский И.М.* и соавт. Гоптен (триодолоприл) при лечении хронической сердечной недостаточности у больных диастолической болезнью сердца // Тер.арх.–1998.– №8.– С.29–33.
105. *Кикадзе М.П.* Ренин-ангиотензивная система сердца // Кардиол.– 1995.– №3.– С.56–58.
106. *Кириченко Л.Л.* Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла на функцию эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией // Кардиол.– 2004.– №10.– С.54–56.
107. *Киричук В.Ф., Стрекнев А.Г.* Роль системы гемостаза в патогенезе и течении рассеянного склероза // Неврол. и психиатр.–2003. – №2.–С.34–38.

108. *Китаев М.И.* и соавт. Цитотоксический эффект лимфоцитов с кардиолипином у больных с острой и хронической ишемией мозга // Свидетельство об авторском праве № 583. Выдано Кыргызпатентом 10.01.2005.
109. *Климов А.Н., Никульчев Г.Н.* Липопротеиды, дислипидопротеидемии и атеросклероз. –Л., 1984.
110. *Климов А.Н., Никульчев Н.Г.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб., 1995.
111. *Ковалев И.А.* и соавт. Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью // Кардиол. – 2004. – №1.–С.39–42.
112. *Коган А.В., Струкова С.М.* Протеин С: механизмы активации и антикоагулянтное действие // Биохимия. – 1993.–№6.– С.827–844.
113. *Конради Г.П.* Регуляция сосудистого тонуса.– Л.: Наука, 1973.–325с.
114. *Косянкова А.П.* и соавт. Синтетазы оксида азота: полиморфизм генов и сердечно-сосудистая патология // Медицинская генетика. –2003. – №2. – С.73–77.
115. *Кощечкин В.А.* Биохимическая генетика нарушений метаболизма липидов плазмы крови // Итоги науки и техники. Серия «Генетика человека». –1980.– № 5.– С. 5–9.
116. *Крыжановский В. А.* Патология регуляторных механизмов // Патолог. физиол. – 1990.–№2. – С.3–5.
117. *Крыжановский В.А.* Медикаментозная (без тромболитических препаратов) терапия инфаркта миокарда: подходы, основанные на доказательствах // Кардиол.– 2001.– № 8.–С. 75–86.
118. *Крыжановский В.А.* Тромболизис при инфаркте миокарда. // Кардиол.–2001.– № 6–С.67–79.
119. *Кудряшова О.В.* и соавт. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и её роль в развитии атеросклероза // Кардиол.–2000.– № 8.–С.65–69.
120. *Кузник Б.И., Скипитров В.П.* Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз – М.: Медицина, 1974. – 386 с.
121. *Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н.* Взаимосвязь между иммунитетом и гемостазом: единая система защиты организма // Успехи современной биол.–1981.– №5. – С.243–246.
122. *Куликов В.П.* и соавт. О возможном участии кининов сосудистой стенки в регуляции тонуса кровеносных сосудов//Физиол. ж.– 1987.– №10.– С.1374–1377.
123. *Кухарчук В.В.* и соавт. Эффективность и безопасность симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования) // Кардиол.–2003.–№5.– С.42–47.
124. *Кухтевич И.И.* Церебральный атеросклероз: эволюция взглядов, терапевтические выводы – М: Медицина,– 1998. – 183с.
125. *Лакомкин В.Л.* и соавт. Влияние убихинона на сократительную функцию и антиоксидантный статус миокарда при наследственной гипертензии у крыс//Кардиол.–2006.–№5.– С.54–60.
126. *Ланкин В.З.* и соавт. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиол.– 2000.–№7.– С.48–61.
127. *Ласкин С.А.* и соавт. Влияние артериальной гипертензии на состояние миокарда левого желудочка по данным сцинтиграфии с ²⁰¹П // Кардиол.–1998.– №6.– С.93–96.
128. *Лебезько О.А, Тимошин С.С.* Влияние дипорфина А(1-13) на процессы синтеза ДНК и свободно-радикального окисления в органах дыхания новорожденных

- белых крыс на фоне предварительного воздействия L-Na Me// Бюлл. exper. биол. и мед. – 2003.– №3.– С.272–274.
129. *Леонова В., Белоусов Ю.Б.* Возвратные аспекты гипотензивного действия антагонистов Са у больных артериальной гипертензией // Кардиол.–1999.–№11–С.18–21.
130. *Левтов В.А.* и соавт. Реология крови.–М.: Медицина,1982.–270с.
131. *Левтов В.А.* Химическая регуляция местного кровообращения.– Л.: Наука,– 1967.–198с.
132. *Лякишев А.А.* Мозговой натрий, уретический пептид и риск сердечно-сосудистых заболеваний,событий и смерти у больных стабильной стенокардией // Кардиол. – 2006.– № 8.– С.49–57.
133. *Лякишев А.А.* Снижение уровня холестерина с помощью симвастатина у 5963 больных сахарным диабетом. Результаты исследования. Н.Р // Кардиол.– 2003.–р С.8.–74
134. *Лякишев А.А.* Лечение больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку мозга, высокой дозой аторвостатина // Кардиол. – 2006. – № 10. – С.70–72.
135. *Лякишев А.А.* Снижение гомоцистеина фолиевой кислотой, витаминов В₆, В₁₂ при сосудистых заболеваниях // Кардиол.– 2006.–№5. – С.70–72.
136. *Мазур Н.А.* Хроническая застойная сердечная недостаточность // Medical Market.– 1998.– №29. – С.4–8
137. *Мазур Н.А., Черевко В.С.* Влияние каптоприлла, амподинина и пропранолола на ремоделирование левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда // Рус.мед.ж.– 1998. – №14.– С.919–912
138. *Мазур Н.А.* Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца // Тер. архив.– 2003–№3. – С. 84–86.
139. *Мазур Н.А.* Роль нитратов в лечении кардиологических больных в соответствии с принципами доказательной медицины и рекомендации по их практическому применению // Кардиол.–2005.– №8. – С.92–96
140. *Маколкин В.И.* и соавт. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни // Кардиол. –2003– №5. – С.66–67.
141. *Маколкин В.А.* Микроциркуляция и поражение органов мишени при артериальной гипертензии // Кардиол.–2006.– №2.– С.83–85.
142. *Мареев В.Ю.* Реально ли заменить ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в качестве основного средства лечения хронической сердечной недостаточности // Кардиол.– 2002.– №12.– С.4–12.
143. *Мареев В.Ю.* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных коронарной болезнью сердца. Взгляд 2003 года // Кардиол.–2003.–№12.–С.4–14.
144. *Мареев В.Ю.* Лечение хронической сердечной недостаточности, время статинов // Кардиол.– 2005.–№12.– С.4–10.
145. *Марков Х.М.* О биорегуляторной системе L – аргинин, окись азота // Патол. физиол. –1996.–№1.– С.31–39.
146. *Марков.Х.М.* и соавт. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиол.–2005.– №12.–С.62–72.
147. *Марцинкевич Г.И.* и соавт. Эндотелийзависимые вазомоторные реакции и их неинвазивная оценка с использованием функциональных проб у лиц с факторами риска развития атеросклероза // Кардиол.–1998.–№16 – С.4–19.

148. *Максимова Н.В.* Оценка активности Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов в эритроцитах при артериальной гипертензии: диагностические возможности метода // Кардиол.– 1999.–№ 5.–45–49.
149. *Машина С.Ю.* и соавт. Выявление и оценка депо NO в организме бодрствующей крысы // Бюлл. exper. биол. и мед.– 2003.–№7– С. 32–36.
150. *Медведев И.Н.* Влияние лизикоприла на агрегационную функцию тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом // Кардиол.– 2004.–№10.–С.57–59.
151. *Меерсон Ф.З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца.– М.: Медицина,1984.– С.256.
152. *Меерсон Ф.З.* Адаптационная медицина: механизмы и защитные рефлекс адаптации. // М. Нурохиа Medical LTD 1993 – 331с.
153. *Менкумянц А.М.* и соавт. Регуляция просвета магистральных артерий в соответствии с напряжением сдвига на эндотелий // Физиол.ж. –1992.–№ 6.–С.70–78
154. *Моисеев С.В.* Ренитех – новые показания // Клинич. фармак. и тер.–1995.– №3.– С.64–67.
155. *Мордовин В.Ф.* и соавт. Динамика показателей эндотелийзависимой вазодилатации и гипотензивная активность эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией // Кардиол. –2001.– №6.– С–71–33.
156. *Морозов В.Н., Хадарцев А.А.* Роль синтаксических программ адаптации в предупреждении криотехроз // Вестн. нов. метод. технол. – 1999.–№3.–С.– 38–41.
157. *Мурашев А.Н.* и соавт. Аритмогенные свойства эндотелина -1 в условиях блокады NO- синтазы с помощью L-NAME у мышей NMRL // Бюлл. exper. биол. и мед.– 2003 – №4.– С.432–436.
158. *Мухин Н.А.* и соавт. Кардиоренальное взаимодействие: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Тер. архив.–2000.–№.6.– С.39–46.
159. *Нагорнев В.А., Яковлева О.А.* Микроциркуляция липопротеидов низкой плотности через эндотелий в норме и при атеросклерозе // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – №1.– С.14–20.
160. *Насонов Е.Л.* Иммунологические маркеры атеросклероза // Тер.арх.–2002.–№ 5.– С.80–85.
161. *Николаева А.А.* и соавт. Динамика адаптационных индексов, перекисное окисление липидов и антиоксидантов, защита при нестабильной стенокардии // Кардиол.– 1998.– №7.– С.16–20.
162. *Орлова Л.Л.* и соавт. Диагностические возможности инструментальной оценки коронарного кровообращения // Клин. мед. – 1996.– №6.– С.8–10.
163. *Осадчий Л.И.* и соавт. Участие эндотелийзависимого механизма в формировании реакций системной гемодинамики на увеличение объема крови // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2003. – №.11. – С.487- 489.
164. *Остроумова Е.В, Дубинская Р.Э.* Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях (по материалам XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии // Кардиол.–2005.– №2. – С.59–62.
165. *Пак С.Г.* и соавт. Протеин С – новое направление патогенетической терапии сепсиса // Вопр. биолог. медиц. и фарм. хим. – 2003.–№1.– С.3–9.

166. *Панченко Е.П., Добровольских А.Б.* Возможности диагностики нарушений гемостаза и перспективы направления антитромботической терапии при ишемической болезни сердца // Кардиол.–1996.– №9– С.4–10.
167. *Панченко Е.П.* Система гемостаза и фибринолиза у больных с различной распространенностью атеросклеротического поражения. // Кардиол.–1995.– №4.– С.18–23.
168. *Патарая С.А.* и соавт. Биохимия и физиология семейства эндотелинов // Кардиология . – 2000. – №6. – С.78–85.
169. *Патрушев Л.А.* Генетические механизмы наследственных нарушений гемостаза // Биохимия.–2002.–№1.– С.40–55.
170. *Патрушев Л.А.* Тромбофилические состояния и современные методы их диагностики // Рус.мед. журн.–1998.–№3.– С.181–185.
171. *Пекарская М.В.* и соавт. Применение капотена при лечении больных, перенесших операцию электрокардиостимуляционной кардиомиопластики// Кардиол –1998.— №7.—С.21-23.
172. *Перова Н.В.* и соавт. Влияние липопротеидов отдельных классов на образование тромбксана А₂ при свертывании крови с разным уровнем холестерина // Кардиол.–1995.– №3 – С.4–8.
173. *Перова Н.В.* Лечение дислипидемии – профиль антиатерогенного действия микронизированного фенофибрата липонтина.–М., 2002.
174. *Першуков И.В.* и соавт. Состояние эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой функции неизменных и малоизменных коронарных артерий у больных с болевым синдромом в грудной клетке // Кардиол.– 2000.– №1.–С.13–15.
175. *Пикалова В.В.* и соавт.Состояние ПОЛ и антиоксидантной защиты тканей желудка белых крыс при введении ангиотензина-II и аналоприла малеата // БЭБИ.–2003 – №4.– С.402–405.
176. *Погосова Г.В.* и соавт. Клиническая эффективность и безопасность цитолопрама у больных с депрессией после перенесенного инфаркта миокарда // Кардиол.–2003.– №1.–С.24–30.
177. *Покровская Е.В.* Новые антитромботические препараты (по материалам XX конгресса междунар.общества по тромбозам и гемостазу) // Кардиол.–2004. – №3. 70–74.
178. *Покровская Е.В.* Снижение уровней липидов атеровастином у больных острым коронарным синдромом сопровождается довольно быстрым уменьшением размера атеросклеротических бляшек в результате исследования // Кардиол.–2005.–№ 5.– 22–28.
179. *Покровский В.И., Виноградов Н.А.* Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Тер. архив. – 2005. – №1.–С.82–87.
180. *Попелешко М.Ф.* Содержание фибриногена, фибринолитической активности и толерантности плазмы к гепарину у мужчин и женщин в зависимости от возраста в условиях предгорья // Ж.здравоохр. Казах.1972.–№2.–С. 51–53.
181. *Постнов А.Ю.* и соавт. Содержание предсердного натрийуретического фактора в плазме крови больных с недостаточностью кровообращения // Кардиол.– 1987.–№ 9.– С.109–110.
182. *Постнов А.Ю.* Молекулярная биология ренина: возможности супрессии ренин-ангиотензиновой системы // Кардиол.–1995. – №10.–С.46–51.

183. *Постнов А.Ю.* Недостаточность образования АТФ в связи с кальциевой перегрузкой митохондрий как источник повышения артериального давления при первичной гипертензии // Кардиол.–2005.– №10.–С.4–10.
184. *Постнов Ю.В.* К истокам первичной гипертензии: подход с позиций биоэнергетики // Кардиол.–1998.– №12.– С.41–48.
185. *Постнов Ю.В.* О роли кальциевой перегрузки митохондрий и энергетического дефицита в патогенезе первичной артериальной гипертензии // Арх. патол.–2001.– № 3.– С.3–10.
186. *Постнов Ю.В.* О роли недостаточности митохондриального энергообразования в развитии первичной гипертензии: нейрогенная составляющая патогенеза гипертонии// Кардиол.–2004. – №6.– С.52–57.
187. *Преображенский Д.В.* и соавт. Взаимодействие ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента с нестероидными противовоспалительными средствами // Кардиол.–2002.–№7– С.68–75.
188. *Преображенский Д.М., Сидоров Б.А.* Успехи и неудачи в разработке новых подходов к медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности (обзор результатов рандомизированных исследований, выполненных в 90-е годы). часть II // Кардиол.– 2000.– №4.– С.67–76.
189. *Прибалов С.А.* Легочная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и их коррекция лизипроприлом у больных сердечной недостаточностью при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезнью легких // Кардиол.–2006.– №9.– С.36–40.
190. *Пятин В.Ф., Татарников В.С.* Оксид азота модулирует центральный хемочувствительный драйв при участии растральных вентромедулярных нейронных структур // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2003.–№5 – С. 490–491.
191. *Рагино Ю.И* и соавт. Окисленные липопротеины низкой плотности и их ассоциации с некоторыми факторами риска атеросклероза популяций мужчин Новосибирска // Кардиол.–2005. – №10.– С.39–42.
192. *Раевский К.С.* и соавт. Роль оксида азота в глутаматэргической патологии // Вест. Росс. Акад. Мед. Наук.–2000.– №7–С.11–15.
193. *Разанова Л.И., Бардахчан Д.А.* Ультроструктурные биохимические особенности ишемического миокарда после реперфузии // Кардиол.–1985.–№2.– С.82–86.
194. *Ратникова Л.А.* и соавт. Влияние длительных физических тренировок на параметры системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Кардиол.–2004.– №5.–С.19–22.
195. *Рипп Т.М.* и соавт. Связь изменений вазодилаторной функции эндотелия, структуры сосудов и сердца с нарушением суточного профиля артериального давления // Кардиол.– 2003.– №1.–С.36–39.
196. *Розенберг В.Д., Непомнящих Л.М.* Коронарография в патологической морфологии.– М., 1987.
197. *Рудаков А.В.* Характер адаптации гемодинамики к физическим нагрузкам у больных с хроническими формами ишемической болезни сердца в процессе тренировок // Кардиол.– 1989.– №10.– С.74–79.
198. *Северина И.С.* Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов оксида азота // Биохимия.–1998.–№7.– 937–939.

199. *Сергиенко В.Б.* и соавт. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизменными и малоизменными коронарными артериями // Кардиол.–1999. – №1. – С.25–30.
200. *Сидоренко Б.А.* и соавт. Толерантность к нитритам: механизмы развития, клинические значения и возможные способы преодоления // Кардиол.–1998.– №9.– С.84–91.
201. *Сидоренко Б.А.* и соавт. О современной классификации ингибиторов ангиотензина I-превращающего фермента // Кардиол.–1998.– №6.– С.82–85.
202. *Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.* Место мононитратов в терапии ишемической болезни сердца // Кардиол.–2000.–№7.–С.85–95.
203. *Скворцова В.И.* и соавт. Генетика ишемического инсульта // Ж.неврол. и психиатр., (приложение «Инсульт»).–2001. – №4.–С.10–18.
204. *Слоним А.Д.* и соавт. Экологическая физиология человека.– Л.: Наука.–1980.– 548с.
205. *Смешко В. И* соавт. Чувствительность малой артерии мышечного типа к скорости кровотока: Реакция приспособления просвета артерии // Физиолог. Журн. СССР. – 1979.–№2.–С.291–298.
206. *Смешко В.И.* Чувствительность малой артерии мышечного типа к скорости кровотока, реакции самоприспособления просвета артерии // Физиол. ж. СССР.– 1979.–№2.– С.291–298 .
207. *Соболева Г.Р.* и соавт. Вазопротекция при гипертонической болезни: влияния рамиприла на функциональное состояние плечевой артерии // Кардиол.– 1998.– №7.– С.51–55
208. *Соколов Е.И.* и соавт. Значение состояния сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза в патогенезе диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при ИБС // Кардиол. – 1986. – №9.– С.59–60.
209. *Соколов Е.И.* Сахарный диабет, атеросклероз.–М.: Наука, 1996.–404с
210. *Соколов Е.И.* Диабетическое сердце. – М: Медицина, 2002.– 414.с.
211. *Соколов Е.И., Перова Н.В.* Диабетическая дислипидемия в патогенезе ишемической болезни сердца // Кардиол.– 2003.– №3.– С.16–20.
212. *Соложенкин К.Н.* и соавт. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии // Тер. арх.–1992.–№3. – С.150–156.
213. *Степанова И.Н.* и соавт. Краткосрочное применение симвостатина при сердечной недостаточности ишемической этиологии с низкой фракцией выброса: отсутствие влияния на изменения содержания М-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида // Кардиол. – 2006.– №2.– С.12–16.
214. *Стрюк Р.И., Цыганок К.Ю.* Нейрогуморальные механизмы патологии метаболического синдрома // Кардиолог. – 2006.– №4.– С.54–59.
215. *Сусеков А.В.* и соавт. Симвостатин при лечении больных с первичной холестеринемией: переносимость и эффективность суточных доз 10–18 мг // Кардиол.–2002.– №1.– С.33–35.
216. *Сыркин А.Л., Добровольский А.М.* Исследование EUROPA – недостающие факты для понимания роли ингибирования ангиотензинпревращающего фермента в терапии хронической ишемической болезни сердца // Кардиол.–2004.–№6.– С.100–103.
217. *Сыромятникова И.В.* и соавт. Метаболическая активность легких.– СПб.: Интермедика, –1997. – №35.– С.47–50.

218. *Творогова М.Г.* и соавт. Диагностика наследственных гиполиппротеинемий // Кардиол.–1998.–№7– С.81–87.
219. *Терешенко С.Н., Жиров И.В.* Место блокаторов рецепторов ангиотензина II у больных перенесших инфаркт миокарда // Кардиол.– 2006.– №1.– С.73–77.
220. *Трубецкой В.А.* и соавт. Исследование путей компенсации коронарной недостаточности в эксперименте // Новое в кардиол.– 1985.–С.1223–1228.
221. *Федин А.И.* и соавт. Гипергомоцистеинемия как фактор риска инсульта // Ж. неврол. и психиатр., (приложение «Инсульт»).– 2002.– №6.– С.24–28.
222. *Фейгин Г.А. Кузник Б.И.* Кровотечения и тромбозы при отоларингологических заболеваниях.– Фрунзе: Илим, 1999 .–210 с.
223. *Фролькис В.В.* и соавт. Вазоактивные свойства разных классов липопротеинов крови при гиперхолестеринемии и атеросклерозе // Патол. физиол.– 2000.–№1.–С.15–17.
224. *Хадарцев А.А.* Биофизиологические процессы в управлении биологическими системами // Вестн. новых мед. технол.– 1999.– №2.– С.34–94.
225. *Хаятин В.М* и соавт. Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертензии: механочувствительность эндотелия // Физиология. – 1993.– №8.– С.21–25.
226. *Хаятин В.М., Рагоза А.М.* Регуляция кровеносных сосудов, порождаемая приложенными к ним механическими силами // Руководство по физиологии. Регуляция кровообращения.–1986.–С.37–66.
227. *Худзик Л.Б.* и соавт. Геморрагические осложнения у больных туберкулезом легких. – Саратов. универс.–1998. –150 с.
228. *Чазов Е.И.* Взгляд из прошлого в будущее // Тер. арх.– 2004.–№6.– С.8–16.
229. *Чазова И.Е.* и соавт. Роль легких в метаболизме некоторых маркеров повреждения эндотелия в норме и при первичной легочной гипертензии // Кардиол. – 2000.– №8.– С.13–18.
230. *Шафер М.Ж., Мареев В.Ю.* Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией, сохраненной функцией левого желудочка // Кардиол.–1999.–№1.– С.75–84.
231. *Шахнович Р.М.* Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента и ишемическая болезнь сердца // Кардиол.–1999.–№8. – С.68–74с.
232. *Шац В.Я., Друян Б.Д.* Основные положения для использования антикоагулянтной терапии // Гематология и переливание крови.–1976.–№5.– 26–34.
233. *Шевченко О.П.* и соавт. Артериальная гипертония и церебральный инсульт.– М: Риафарм.– 2001.–№ 21.– С.42–43.
234. *Шевченко О.П.* и соавт. Утренний подъем артериального давления у больных артериальной гипертонией: связь с повышением АД при проведении стресс-тестов и эффективностью терапии эпросартаном // Кардиол.– 2004.– №.3.– С.1–8.
235. *Шестакова М.В.* и соавт. Оценки вазомоторной функции эндотелия у больных сахарным диабетом типа 1 на разных стадиях диабетической нефропатии // Тер.арх.–2003 –№6.–С.17–21.
236. *Шлейфер С.Г.* и соавт. Цитотоксический эффект лимфоцитов с кардиолипином у больных с острой и хронической ишемией мозга // Центральнo Азиат.мед.ж. – 2004.–№ 10. П8–135–137.

237. *Шлейфер С.Г.* и соавт. Аутоиммунные реакции лимфоцитов с кардиолипином у больных с цереброваскулярными заболеваниями Физиология, морфология и патология человека и животных в условиях Кыргызстана. Матер. Респуб. Науч-практич конференц. «Сотрудничество медиков России и Кыргызстана в период Великой Отечественной войны и в последующие годы»–Бишкек-2005.–Вып.5.– С. 292–296.
238. *Шлейфер С.Г.* и соавт. Исследование уровня некоторых цитокинов у больных ишемическим инсультом. Физиология, морфология и патология человека и животных в условиях Кыргызстана. Ежегодн. сб. научн. стат.медиц. фак-та КРСУ. Выпуск 6.– Бишкек, 2006.–200 с.
239. *Шлейфер С.Г.* и соавт. Исследования условий некоторых цитокинов у больных ишемическим инсультом. // Ежегодн. сб. научн. стат. медицин. фак-та КРСУ.— Вып.6.– Бишкек, 2006.–С.196–200.
240. *Шлейфер С.Г.* Особенности изменения аутоиммунных реакций лимфоцитов и показателей кардиоинтервалографии у больных цереброваскулярными заболеваниями пожилого и старческого возраста // Ежегодн. сб. научн. стат. медицин. фак-та КРСУ.– Бишкек.– 2007.– С.238–241.
241. *Шляхто Ч.В.* и соавт. Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни (обзор). // Тер. арх.– 2004. –№6. – С. 51–57.
242. *Шмидт А.А.* // Военно-мед. ж.– 863-. 86. с.- 177 (УИТ) (УИТ по Зайчик А.Ш., Чурилов А.П.- Основы общей патологии: Учебн. пособие для медвузов – СПб— 1996.— 618 с.
243. *Щац В.Я., Друян Б.Д.* Антикоагулянты и сопротивляемость организма // Патол.физиол.– 1968.– № 4.– С.86–88.
244. *Юлдашева И.А., Архипова М.И.* Роль оксида азота и процессов липопероксидации в формировании обструкции бронхов при бронхиальной астме // Клинич. лабор. диагностика – 2003.– №5.– С.3–5.
245. *Юренев А.П.* Гипертоническое сердце // Первый Конгресс ассоциации кардиологов стран СНГ. –М.,1997– С.179.
246. *Якименко О.Н.* и соавт. Уровень эндотелийзависимой вазодилатации и активность ангиотензинпревращающих ферментов как критерии терапии больных с легкой и умеренной артериальной гипертонией // Кардиол.– 2005.–№2.– С.15–19.
247. *Якобсон Г.С.* и соавт. Стресс, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда.– Новосибирск. 1996.– С.131.
248. *Abrams et al. The Merok Manual Geriatrics*// New York.—1995.— P.494-513.
249. *Acton S. et al.* Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. // Science. – 1996.– №271– P.518–520.
250. *Adam M.S. et al.* Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized mouxcs. Lask of effect of added progesterone // Arteriosclerosis.– 1990.–№ 10.– P.1051–1057.
251. *Adkins J.C., Faulds D.* Microniced fenofbrate a review of as pharmacedynamic properties and clinical efficacy in management of dyslipidemia // Drugs.– 1997.– №61.– P.615-673.

252. *Airman G.A.* et al. Plasma homocysteine and cardiovascular disease mortality // *Lancet.*–1997. №4.– P.349–397.
253. *Alam M.S.* et al. Role of nitric oxide in host dense murine Salmonellosis as a function of its antibacterial and antiapoptotic activities// *Infect. and immun.* – 2002. – №70. – P. 3130 – 3142.
254. *Alderton W.K.* et al. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition // *Biochem. J.*–2001.–№357.–P.593–615.
255. *Ali Raza J., Movahed A.* Current concepts of cardiovascular disease mellitus // *Int. J. Cardiol.*–2003.– №89.–P.123–134 .
256. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes // *Diabet Care.*–2004.– №27.– P.15–35.
257. *Amromson B.I.* et al. Effect of atrium natriotic peptide on muscle sympathetic activity and its reflex control in human heart failure // *Circulation.*–1999.– №99.– P.1810–1815
258. *Anderson T.J.* et al. Cholesterol lowering therapy improves endothelial function in patients with coronary atherosclerosis (abstract) // *Circulation.*–1993–№88.– P. 1–368.
259. *Anderson T.* et al. The effect of cholesterol lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion // *New Engl.J. Med.*–1999, №332.– P.488–49.
260. *Angeles J. A.* Role of the endothelium in the genesis of cardiovascular disease // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1996.– №8.–P.16–22.
261. *Anromucci D, Fitzpatrick L.A.*1996– (цит. по О.А. Гомазков // *Природа.*–2000.– №5– P.38–46).
262. *Arita M.* et al. Swimming improved endothelium- dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // *J. Hypertens.*–2003.–№21.– P.4–162.
263. *Arlner R.* Organic nitrate esters: clinical use and mechanisms of action // *Pharmacol. Rev.*–1991.— №43.— P.351-423.
264. *Armstrong P .W.* Stable ischemic syndromes // *Textbook of cardiovascular medicine.* Ed E. J. Topol. Philadelphia PA : lippincott Williams.–1998.–P.333–364.
265. *Arri T.* et al. Increased plasma cholesteryl ester transfer protein in obese subjects. A possible mechanism for the reduction of serum HDL cholesterol levels pattern and obesity // *Arteriosclerol. Thromb.*–1994.–№14.–P.1123–1136.
266. *Athyros V.Y.* et al. The great atorvastatin and coronary-heart disease evaluation study.(GREAK)// *Curr. Med. Res. Opin.*–2002.–№18– P.220–228.
267. *Audini M.* et al. High coat hypertension v.s. primary hypertension: the predictive role of ambulatory blood pressure monitoring on the indices of endothelial function // *S.Hypertens.*–2003.–21.– P.4–161.
268. *Austin M.A.* et al. Low density subclass pattern and risk of myocardial infaction // *JAMA.*–1988.–№20.–P.19–27.
269. *Austin M.A.* Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease, the epidemiologic evidence and beyond // *Am. J.Epidemol.* –1989.–№129.–P.249–259.
270. *Badenhop R.F.* et al . Angiotensin converting enzyme genotype in children and coronary events in their grandparents // *Circulation* .–1995. – №91 – P.1888–1890.
271. *Baker K., Khosla M.* Cardiac and vascular actions of decapeptide angiotensin analogs // *S. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1986.– №239.– P.790–796.

272. *Balton T.B., Beech D.I.* Smooth muscle potassium channels: their electrophysiology and function. Potassium channel modulators // London Blackwell. – 1992.– P.144–180.
273. *Barillet et. al.* Angiotensin converting enzyme insertion, deletion polymorphism: association with ethnic origin // S. Hypertens. –1994.– №21.–P. 955–957.
274. *Batenburg W.W. et al.* Angiotensin II type 2 receptor-mediated vasodilation in human coronary microarteries. Role of NO // J. Hypertens. – 2003. – №21.– P.4–44.
275. *Battaglioli T. et al.* High risk of cerebral-vein thrombosis in patients with hyperhomocysteinemia // NIA-Exhibition Area 09-30–14 July 2003 session Type Posters, subject area. homocysteine. session title Homocysteine // Thromb Houmost. – 2003 July, suppl Abstract.– 422p.
276. *Becker R.N.A. et al.* Preservation of endothelial function by ramipril in rabbits on long term atherogenic diet // J. Cardiovasc. Pharmacol.– 1991.– №2–P.160–165.
277. *Bell D.M. et al.* Endothelial dysfunction implication for therapy of cardiovascular diseases // Ann. Pharmacother.–1998.–№38.– P.459–470.
278. *Bello N., Molsa L.* Epidemiology of Coronary Heart Disease in Women // Progr. Cardiovasc.-Dis 2004.– №4– P.287–295.
279. *Benzuly K.N. et al.* Functional improvement precedes structural regression of atherosclerosis// Circulation.–1994.– №89.– P.1810–1818.
280. *Berkenboom G. et al.* Ramipril prevents endothelial dysfunction induced by oxidized low-density lipoproteins: a bradykinin dependent mechanism // Hypertension.– 1997.– №3. – P.371–376.
281. *Berthezen F.* Non-insulin dependent diabetes and reverse cholesterol transport // Atherosclerosis.–1968.– №124.– P.39–42.
282. *Berthezene F.* Hyperglyceridemia: Cause a consequence of Insulin Resistance // Hormonoc. Reserarche.– 1992.– №38.– P.39–40.
283. *Bidmon A. et al.* Nitric oxide synthase –1 containing cortical interneurons coexpress antioxidative enzymes and anti-apoptotic Bcl-2 following focal ischemia evidences for direct and indirect mechanisms towards their resistance to neuropathology // J. Chem. Neuroanat.– 2001.– №22 – P.167–184.
284. *Bolton T.E., Beech D.J.* Smooth muscle potassium channels: their electrophysiology and function: Potassium channel modulators // London, Blackwell.–1992.– P.144–180.
285. *Bordini J. et al.* Nitric oxide photorelease from ruthenium salen complex in aqueous and organic solutions // Norg.Chem. – 2002. – №41. – P.5410–5416.
286. *Boushey C.J. et al.* A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes // J. Clin. Med. Assoc.–1995.–№274.–P.1049–1057.
287. *Bowie K. et al.* Glycosylated low density lipoprotein is more sensitive to oxidation. Implications for the diabetic patient // Atherosclerosis.– 1993. – №102–P.63–67.
288. *Brook R.D.* Mechanism of differential effects of antihypertensive agents on serum lipids // Cur. Hypertens. Rep.– 2000.–№2.– P.370–377.
289. *Brown D.* Atherogenesis an inflammatory process // Author information.– 1999.– №10.– P. 5–9.
290. *Brown M.S., Goldstein J. L.* The LDL receptor concept clinical and implications // Atheroscler. Rev.–1988.– №18.– P.85–93.
291. *Brull D.J. et al.* Statin therapy any the acute inflammatory response after CABG // Am. J. Cardiol.–2001.– №88.– P.431–433.

292. *Brunzell J.* et al. Plasma lipoproteins in familial combined hyper triglyceridemia // *S.lipid Res.* 1983.–№24.–P.147–155.
293. *Burnett J.* et al. RT-PCR microlocalization MRNA for guanylate cyclase-coupled ANF receptor in rat kidney // *Am.J.Physiol.*–1991.–№88.–P. 331–371.
294. *Callahan A.* Cerebrovascular disease and statins a potential addition to the therapeutic armamentarium for stroke prevention // *Am. Cardiol.* – 2001.– № 88.–P.331–371.
295. *Camejo J.* et al. Effect of proteoglycans on lipoprotein cell interactions: possible contribution to atherogenesis // *Curr. Opin. Lipid.* –1990.–№1.– P.431–436.
296. *Camel R., Sacobsen D.W.* Homocysteine in health and Disease // Cambridge University Press, 2001.
297. *Cannon R.O.* III Does coronary endothelial dysfunction cause myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease // *Circulation.*–1997.–№96.–P.3251–3254.
298. *Cannon C.P.* et al. For the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators // *N. Eng. J. Med.*–2004–№350.–P.1495–1504.
299. *Carvalho A. L.* et al. Platelet function in hyperlipoproteinemia // *N. Engl J. Med.*–1974.–№ 290.– P.431–438.
300. *Castelli W.P.* Cholesterol and lipids on the risk of coronary heart disease: the Framingham study // *Can J. Cardiol.*–1988.– №4.–P.10–14.
301. *Castelli W.P.* Lipid/risk factors and ischemic heart disease // *Atherosclerosis.*–194.–№124.– P.1–9.
302. *Celemaier D.S.* et al. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates the coronary risk factors and their interaction // *J. Amer. Cardiol.*–1994.–№24 – P.1468–1474.
303. *Cellermayer D.S.* et al. Non invasive of endothelial dysfunction in children and adults in risk of atherosclerosis // *Cancer.*–1992.– №140.– P.1111–1115.
304. *Chambers J.C.* et al. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia an effect reversible with vitamin C therapy // *Circulation.*–1999–P.–1156–1160.
305. *Chobanian A.V.* et al. Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit // *Hypertension.*–1992.– №20.– P.473–477.
306. *Clarke R.* et al. Folate, Vitamin B₁₂ and Serum Total Homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease // *Archives of Gerontology.*–1998.–№53.–P.1449–1455.
307. *Clozel M.* et al Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition // *Hypertension.*–1991.– №2.–P.132–141.
308. *Cockcroft J.R.* et al. Preserved endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension // *N. Engl.J. Med.*–1994.–№ 330.– P.1036–1040.
309. *Cohen B.* et al. Molecular determination of the clearance function of type receptors of natriuretic peptides // *J. Biol. Chem.*– 1996–№271.–P.9563–9869.
310. *Cohn J. H.* From hypertension to heart failure // *Eur. Heart J.*–2000.–№2.–P.2–5.
311. *Colhoun H.* The Collaborative atorvastatin Diabetes study (CARDS), 2004.
312. *Collins B.* et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context // *Lancet.* –1990–№335– P.827–838.

313. *Collins M. G.* et al. Factors producing elevated core temperature in spontaneously hypertensive rats // *J. Appl. Physiol.*–1987.– №2.– P.740–745.
314. *Compbell D.J.* Ciranlating the site of angiotensin production // *S. Hypertens.* – 1985.– №3.–P.199–201.
315. *Compbell D.J.* Ciranlating and tissue angiotensin systems // *S.Clin invest.*–1987.– №79.–P.1–6.
316. *Comus J. Coutte*, diabete, hyperlipemia in trisyndrome metabolique // *Rev.Rhumat.*– 1966.– №33.–P.10–14.
317. *Comp P.C.* et al. Determination of functional levels of protein, an antithrombotic protein, rising thrombin-thrombomodulin complex // *Blood.*–1984.–№1.– P.15–21.
318. *Cooke J.P.* Role of nitric oxide in progression and regression of athero sclerosis // *West J. Med.*– 1996.–№164.– P.419–424.
319. *Cooke J.P.*, Tsao P.S. Is NO endogenosus antiatherogenic molecule // *Arterioscler.,Thromb.*– [1994.–№14.– P.653–658.
320. *Cortellaren M.* et al. The ATROCAP study // *Thranib Haemost.*– 2000– №88.– P.41–47.
321. *Cortner S.* et al. Familial combined hyperlipidemia usc of stable isotopes to demonstrate overproduction of veru low density lipoprotein apolipoprotein B ly the liver // *Sinhrerit Dis.*–1991.–№14.– P.915–922.
322. *Couillard C.* et al. Postprandial triglyceride responce in visceral obesity in men // *Diabetes.*–1998.– №47.– P.953–960.
323. *Counture M.* et al. Regulation of the properties of the heme –NO complexes in nitric-oxide synthase by hydrogen conding to the proximal cysteine // *J.Biol.Chem.*–2001.– №276– P.38280–38288.
324. *Cunha R.S.* et al. Mechanical stress of the carotid artery at the eurlly phase of spontaneosus hypertension in rats // *Hypertension.*– 1997– №4 – P.992–928.
325. *Curtis L.K.* ,*Witztum J.L* Plasma apolipoproteins A-1, A-2, B , C-1 end E are glucosylated in hypereglycemis diabetes // *Diabetes.*–1982.– №31.– P.283–290.
326. *Curtis L.K.*, *Witztum J.L.* Plasma apolipoproteins A-1, A-2, B-, C-1 and E are glucosylated in hyperglycemic diabetic subjects // *Diabetes.*– 1985.– 34.– P.452–461.
327. *Cushman M.* et al. Effect of postmenopausal hormones on inflam mation-sensitive proteins: The postmenopausal estrogen progestin intervention (PEPI) study//*Circulation.*–1999–№100.– P.717–722.
328. *Custelli W.P.* Cardiovascular disease: Pathogenesis epidemiology and risk among users of orke contraceptives who smoke // *Am. J. Obstet. Gynecol.*–1999.– №180.– P.349–357.
329. *Daheback B.* et al. Familial trombofilia due to a previously intercognized mechanism characterized by poot cinticougulant response to activated proteine // *Proc. Nate acad. Sci Usa.*–199.–№90.– P.1–8.
330. *Danesh J.*, *Appleby P.* Persistent infection and vascular disease. A systemic rewiw(abstract) // *Expert opinion on investigational drugs.*–1998–№7.–P.698–713.
331. *Dao Q.* et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart fairire in on urgent cure serting // *S. Am. coli. Cardial.*– 2001.– №37 – P. 379–385.
332. *Darnele J.* et al. *Molecular cell Biology* // *Sci. Am. Books Inc. Oxford.*–1990.–P.596–616.
333. *David-Dufeho M.* et al. Structural and functional alteration of the cell membrane in the prehypertensive rat of the okamoto-aoxi strain // *J. Hypertens.*–1986– №3- P.263–265.

334. *Davidson M.* Mobile Lipid Clinic. Philadelphia (USA): Lipincot Williams et Wilkins.– 2002.–P.97–133.
335. *Davignon S.* et al Apolipoprotein E polymorphism ad atherosclerosis // *Atherosclerosis.*– 1988.– №8.– P.1–21.
336. *De Bold A.* et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats // *Life Sci.*– 1981.– №28.– P.89–94.
337. *De Pergola,* Panncaulli N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obisiy // *J. Endocrinol. Invest.,*2002.– №25.– P.899–904.
338. *Defronzo R.A.* Insulin resistense , hyperinsulinemi and aronary disease : Acomplex metabolic wer // *J. Cardiovas. Pharmacol.*–1989– №149–P.1514–1520.
339. *Despress J.P.* et al. Role of fibric acid dervatives in the management of risk factors for coronary heart disease // *Drugs.*– 2004.–№64.– P.2177–2198.
340. *Di Mascio R.* et al. Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials// *Cerebrovase Dis.*– 2000.–№10.–P.85–92.
341. *Dierkes J.* et al. Serm homocysteine increases after therapy with fenofibrate or bezafibrate eeters // *Lancet.*–1999.–№.9174.– P.219–220.
342. *Djeraba A.* et al. Similar pattern of INOS expression, NO production and cytokine response ingenetic and vaccination – aegured to marns disease // *Vet. Immunol immunopathol.*– 2002. – №85.– P. 63–75.
343. *Dobrucki L.W.* et al. The protective role of nitric oxide in the brain ischemia. // *J. Physiol. Pharmacol.*– 2000.– №51– (4Pti).– P. 695–703.
344. *Dran V.S.* Implication of Local at prodyction in cadiovascular patology physiology // *Am. S. Cordiol.* 1987.– №59.– P.59–65.
345. *Dubus I.* et al. Origin and mechanismus of heart failure in hypertensive patiens: left ventricular redelling in hypertensive heart disease // *Eur. Heart S.*–1993.–№14.–P.76–81.
346. *Duke C.K.* et al. Role of nitric oxide in exercise hyperemia during prolongen rhythmio handgripping in humans // *Y. Physiol.* – 1995.– Lond – 488. – P. 259–265.
347. *Dunn F.L.* et al. The effect of diabetic control on very low-density lipoprotein-triglyceride metabolism in patients with type II diabetes mellitus and marked hypertriglyceridemia // *Metabolism.*–1984.–№33.– P.117–121.
348. *Duplain L.*et al. Insulin resistance, hyperlipidemia and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase // *Circulation.*– 2001.–№104– P.342–345.
349. *Duquid S.B.* Thrombosis et a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis // *J. Phath. Bact.* – 1946. – №58 – P. 207–210.
350. *Dzau M.D.* Cardiac rennin – angiotensin system // *Am. S. Meg.*– 1988.– №84.– P.59–65.
351. *Dzau P.S.* et al. Expression and regulation of rennin in the mouse heart // *Clinres.*– 1985.–№33.–181–198.
352. *Dzau P.S.* et al. Tussue specific renlation of rennin expression in the mouse // *Hypertension.*–1987.— №3.— P.36-41.
353. *Dzau V.* Cell biology and genetics of angiotensin in cardiovascular disease// *J. Hypertens.*–1944.– №4.– P.3–10.
354. *Dzau V.* et al. The relevance of tissue angiotensin–converting enzyme manifestation in mechanistic and endpoint data // *Am.S.Cordiol.*– 2001.– №88.– P.1–20.

355. *Egashira K.* et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia// *Circulation*– 1994.– №89.– [P.2519–2524.
356. *Esterbauer H., Jurgens J.* Mechanistic and genetic aspects of susceptibility of LDL to oxidation // *Cur. Opin Lipidol.*–1993.– №4.– P.114–134.
357. *Falk E.* Why do plaques rupture? // *Circulation.*–1992.– №86 – P.30–42.
358. *Feingold X.R.* et al. LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes // *Arterioscler. Tromb.*–1992.– №12.– P.1496–1502.
359. *Feron O.* et al. Hidroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition on promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance // *Circulation.*–2001.– №103.– P.113–118.
360. *Ferrannini E.* et al. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome // *Diabetologia.*– 1991.– №34.– P.416–422.
361. *Ferrara L.A.* et al. Dietary protein intake and endothelial function // *S. Hypertens.*–2003 – № 21.– P.4–14.
362. *Filding C.J.* et al. Mobilization of cholesterol transport // *J. Lipid Res.*– 1985. – № 36.– P.211–28.
363. *Finkel T., Holbrook N.J.* Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing // *Natur.*– 2000.– № 408.– P.239–247.
364. *Fisher B.M., Frier B.M.* Evidence for a specific heart disease in diabetes humans // *Diabet Med.*– 1990.–№ 7.– P.478–489.
365. *Fisher S.* et al. In vitro effects of dexamethasone on hypoxia-induced hyperpermeability and expression of vascular endothelial growth factor // *Eur. J. Pharmacol.* –2001.– № 411(3) – 231–24p.
366. *Fleminen I.* et al. The small, dense LDL phenotype as a correlate of postprandial lipemia in men // *Atherosclerosis.*–2000.– № 153.– P.423–432.
367. *Fogari R.* et al. Effect of perindopril and atenolol on plasma PAI-1 in hypertensive patients with acute ischemic stroke // *S.Hypertens.*–2002.– № 20.– P.4–145.
368. *Fong I.W.* et al. Rabbit model for chlamydia pneumoniae infection // *J. Clin Microbiol.*– 1997.– № 35.– P.48–52.
369. *Fontbonne A* et al. Hypertriglyceridemia as a Risk Factor for coronary Heart Disease Mortality in subjects with impaired Glucose Tolerance or Diabetes. Results from the 11- year Follow – up of the Paris Prospective Study// *Diabetologia.* –1989.– №32.– P.300–304.
370. *Freeswick P.D.* et al. Remote tissue injury primes hepatocytes for nitric oxide synthesis // *J. Surg.Res.* – 1994. –№. 57. – P.205–209.
371. *Friberg P., Nordlander M.* Influence of long term antihypertensive therapy on cardiac function, coronary flow and myocardial oxygen consumption in spontaneously hypertensive rats // *J. Hypertens.*–1986.– №4.–P.165–173.
372. *Fronzo R.A.* Insulin resistance hyperinsulinemia and coronary artery disease: A complex metabolic web // *J. Cardiovascul. Pharmacol.*–1992 – №20.–P.1–16.
373. *Fruchart J.C.* et al. Consensus for the use of fibrates the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease fibrate consensus group // *AM J. Cardiol.*– 1998.– №81.– P.921–917.

374. *Fujita N.* et al. Effect of aspartate blood pressure reduction in endothelial function in the brachial artery of patients with essential hypertension // *S. Hypertens.*– 2001.– №19.– P.547–551
375. *Fukao M.A.* et al. Cyclic JMP- dependent protein kinase activates cloned BK- Ca^{2+} channels expressed in mammalian cells by direct phosphorylation at serine // *Y. Biol. Chem.*– 1999. – №274– P. 10927–10935.
376. *Furberg C.D.* et al. Pravastatin, lipids and major coronary events // *Am.J. Cardiol.*– 1994.– №73.– P.133–134.
377. *Furchgott R.F.* et al. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature.* –1980.– №288.– P. 373–378.
378. *Gainer J.V.* et al. Effect of bradykinin receptor blockade on the response to ACE inhibitor in normotensive and hypertensive subjects // *N. Engl. J. Med.*–1998.–№339.– P.1285–1292.
379. *Gardemann L.* et al. Gene polymorphism but not catalytic activity of angiotensin converting enzyme is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in low-risk patients // *Hypertens.* – 1995. – № 92.– P.2796–2799.
380. *Gayton A.* Arterial Pressure and Hypertension // London-Toronto –1980.
381. *Gelis D.A., Biliar T.* Molecular biology of nitric oxide synthase // *Cancer and Metastasis Reviews.*–1998. – №17. –P.7–23.
382. *Ghiadoni L.* et al. Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension // *Hypertension.*–1998. – №1.– P.25–32.
383. *Giannattasio C.* et al. Endothelial function influence on arterial stiffness in essential hypertensive patients // *J. Hypertens.* – 2003.–№21– P.4–247.
384. *Girod S.P.* et al. Relation of brachial artery reactivity to nitroglycerin and heart rate recovery following exercise in healthy male volunteers // *Am. S. Cardiol.* – 2005.– №3.– P.447–449.
385. *Godzik K.* et al. In vitro susceptibility of human vascular wall cells infection with chlamydia pneumoniae // *J. Clin. Microbiolog.*–1995.– №13. –P.2411–2414.
386. *Goldstein J. L., Brown M. S.* The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis // *Rev. Biochem.*–1977.– №46. – P.897–930.
387. *Gomma A.H.* et al. The clinical application of ACE inhibitor in coronary artery disease // *Br.S. Cardiol.* – 2002. – №9. – P.158-162.
388. *Gonsales A., Sarma S.* Neural regulation of in vitro giant contractions in the rat colon. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 135. –2001.– №281.– P.275–282.
389. *Gordner C.D.* et al. Association of small LDL particles with incidence of coronary artery disease in men and women // *SASNA.*–1996. – №276.– P.875–881.
390. *Goto K.* et al. Angiotensin – converting enzyme inhibitor prevents age- related endothelial dysfunction // *Hypertens.*–2000.– №30. – P.581–587.
391. *Gowey W.* et al. Effect of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance // *Diabetes.*– 2003.–№52.–P.453–461.
392. *Graham I.V.* et al. Genetic modulation of homocysteinemia // *Semin Thromb. Hemost.*– 2000.– №26.– P.255–261.
393. *Griffin J.H.* Clinical studies of protein C // *Trombos.Hemostas.*–1984.–162s.
394. *Griffin J.H.* et al. Anticoagulant protein C pathway defective in a majority of thrombophilic patients // *Blood.*–1993.–№92. – P.1998–1993.

395. *Grobbecker H.* et al. Angiotensin and heart // Supplement to Basis Research in Cardiology. – 1993 – P.88–95.
396. *Grundy S.M.* et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease // N. Engl. J. Med.–2005.– №352.–P.1425–1435.
397. *Gulak P. V.* et al. Investigation of membrane proteins in rat erythrocytes in spontaneously hypertension by means of spin-label technique // J. Hypertens.– 1986.– №4.– P.313–317.
398. *Gupta S.* et al. Elevated Chlamydia pneumonia antibodies, cardiovascular events and azithromycin in male survivors of myocardial infarction // Circulation.–1977.– №96.– P.404–407.
399. *Guyton A.* Arterial Pressure and Hypertension // London-Toronto–1980.
400. *Haasis R.* et al. pharmacoeconomic evaluation of fluvastatin and lovastatin in primary hypercholesterolemia // Br.S.Med.Economics.–1996. – №10. – P.145–157.
401. *Haffner S M* et al .Kardiovasuller risk pactors in confermen prediabetic individuals : does the clock for coronary heart disease start ticking beere the onset of clinical diabetic? – SAMA.–1990.– №263 – P.2893–2898.
402. *Hajakawa H.* et al. Endothelial dysfunction and cardiorenal injury in experimental salt-sensitive hypertension: effects of antihypertensive therapy // Circulation.–1997.– №7. – P.2407–2413.
403. *Hall C.* The value of natriuretic peptide for the management of heart failure current state of play // Eur.S. Yeart Fail.– 2001.–№3.–P.395–397.
404. *Harris M.L.* Hypercholesterolemia in diabetes and glucose intolerance in the U.S. population // Diabetes Care.– 1991.– №14. –P.366–374.
405. *Healy B.* Endothelial cell dysfunction: emerging endocrinopathy linked to coronary disease // J. Am. Coll. Cardiol.–1990– №16. – P.357–358.
406. *Hebert P.R.* et al. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke and total mortality an overview of randomized trials // JAMA – 1997.– №278.– P.313–321.
407. *Hedner T., Sun X.* Measures of endothelial function as an endpoint in hypertension?– Blood Press. – 1997. – №2– P.58–66.
408. *Hegerty A.M .* Angictensin // basoconstrichor or growth factor? – J. Careliovasc. Pharmacol.–1991. – № 2 – P.14–19.
409. *Heistad D.D., Baumbach G.L.* Cerebral vascular changes during chronk hypertension: good gnys and bad gnys // J. Hypertens.– 1992. – №7. – P.71–75.
410. *Helmer K.S.* et al. Gastric nitric oxide synthase expression during endotoxemia: implications in mucosal defence in rats // Gastroenterology.– 2002.– P.173–186.
411. *Herefeld M., Leonharadt W.* Das metabolische syndrome // Dtsch. Ges. Wes.– 1980.– №36.–[P.545–551.
412. *Hermesmeger K.* Altered arterial muscle ion transport mechanism in the spontaneously hypertensive rats // J. Cardiovasc. Pharm.– 1984.– №1.–P.10–15.
413. *Hierholzer C., Billiar T.R.* Molecular mechanisms in the eurlly phase of hemorrhagic shock // Langenblecks Arch. Surg.–2001.– №86.– P.302–308.
414. *Hobbs H.* et al. The LDL receptor logus in familial hypercholesterolemia mutational analysis of a membrane protein // Ann. Kes. Gen.–1990.– №24 – P.133–120.

415. *Hokimoto et al.* Increased ACE activity in left ventricle aneurism of patients after myocardial infarction // *Cardiovasc. Res.* – 1995.—№ 29.—P.664–669
416. *Hole L.P. et al.* Combination of fosinopril and pravastatin decreases platelet response to thrombin receptor agonist in monkeys// *Arterioscler. Tromb. Vase. Biol.* –1998.— №18.— P.1643-1646.
417. *Hon W.M. et al.* Nitric oxide and liver disease: friend, foe, or just passerby? // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2002. – № 962. – P.275 – 295.
418. *Horning B. et al.* Role of bradykinin in mediating vascular effects ACE inhibitors in human// *Circulation.*—1997.— №95.— P.115-118.
419. *Hotamisligil J.S. et al.* IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α -and obesity-induced insulin resistance// *Scienc.*—1996.— №271. P.665-668.
420. *Howard B. V* Pathogenesis of dyslipidaemia// *Diabetes.Rev.* – 1995. – №3.— P.423-492.
421. *Hu R.M. et al.* Atrial natriuretic peptide inhibits the production and secretion of endothelin from cultured endothelial cells: mediation through the C receptor// *J. Biol. Chem.*—1992.— №267. – P.17384-17389.
422. *Hully S. et al.* Antihypertensive prescribing and risk of adverse events in a female medical population// *Elsevier sci Inc.*— 1995.—№5.— P.251-256..
423. *Ignarro L. et al.* Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates// *J. Pharmacol. Exp. Ther.*—1981.— №218.— P.739-749.
424. *Ignarro L.S. et al.* Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide// *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*— 1987.—№327.—P.524-526.
425. *Innerarity T. et al.* Familial defective and B-100 Low density lipoproteins with abnormal receptor binding // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*—1987.— №84. – P.6919-6923.
426. *Jarvey W. et al.* Effect of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance// *Diabetes.*— 2003.—№52.— P.453-46.
427. *Jelicks L. A., Gupta R. K.* Intracellular free magnesium and high energy phosphates in the perfused normotensive and spontaneously hypertensive rat heart ³¹P-NMR study// *Am. J. Hypertens.*— 1991.— №4. – P.131-136.
428. *Jennings P.T et al.* Increased diene conjugates in diabetic subjects with microangiopathy // *Diabetic Med.* – 1987. – №4. – P.452-456.
429. *Jin K.L. et al.* Induction of vascular endothelial growth factor receptors and phosphatidylinositol 3^l kinase, akt signaling by global cerebral ischemia in the rat// *Neuroscience.* – 2000.—№4. – P.713-717.
430. *Jngdutt B.L., Warnicu J.J.* Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct expansion, and complications// *Circulation.*— 1988.— №78.— P.906-919.
431. *Jngdutt B. L.* Intravenous nitroglycerin in loading in acute myocardial infarction// *Am. J. Cardiol.*—1991.— №68.— P.52-63.
432. *John S., Smeider R.E.* Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences// *J. Hypertens.* –2001 – №14 – P.1038-1045 .

433. *Johnson M.L.* Celles by direct phosphorylation at serine.// *Biol Chem.* –1999.— №274.— P.10927-10935.
434. *Jonet P.* et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia. The curves study// *Am. J. Cardiol.*—1998. – №81.—P.582-587.
435. *Kamii H.* et al. *J. Cerebr. Blood Flow met.* //Al.—1996.— №16.— P.1153-1157.
436. *Kangawa K., Matsuo H.* Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic peptide polypeptide (alpha-KANP)// *Biochem Biophys Res Commun.*—1984.— №118.— P.131-139.
437. *Kannel W.B.* et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study.// *Am. Heart J.*-1987.- №.112.- P.1489-1494
438. *Kaplan N.M.* The deadly quartet: upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension.// *Arch. Int. Med.*-1989.- №.149.- P.1514-1520
439. *Karter Y.* et al. Hyperhomocysteinemia: an additional risk factor in white hypertension// *Hypertens.*-2003.- №.21.- P.4-16.
440. *Kawachi I.* et al. Smoking cessation in relation to total mortality rates in women. A prospective cohort study// *Ann. Intern. Med.*-1993.- №.119.- P.992-1000
441. *Kazanegra R.* et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with filling wedge pressure in patients treated for decompensated heart failure a pilot study// *S.Card. Fail.*-2001. - №.7.- P.21-29
442. *Keider S.* et al. Angiotensin II stimulates macrophage-mediated lipid peroxidation of low-density lipoprotein// *Atherosclerosis.*-1995.- №.115. – P.201-215
443. *Kelly R. A.* et al Nitric oxide and cardiac function // *Circulat. Res.*-1996.- №.79.- P.363-380.
444. *Kengi M.* et. immunoreactive renin in human Brain-Distribution and properties// *Sap. Cirkulat S.*-1985- №.9 – P.1015-1011
445. *Kiyahara M.* et al. Metabolic activity of diabetic monocytes.// *Diabetes.*-1980.- №.29. – P.251-256
446. *Kioke A.* et al Effects of isosorbite on oxygen uptake kinetics in cardiac patients // *med. Sci Sports Exerc.*-1998.- №.2.- P.190-194.
447. *Kirsch B.* Electron microscopy of the atrium of the heart. // *Exp. Med. Surg.*-1956.- №.14. – P.99-111
448. *Kisiel W.* Human plasma protein C: isolation, characterization and mechanism of activation by alpha-thrombin// *J. Clin. Invest.*-1979.-P.64.-761.
449. *Koglin S.* et al. Prognostic evaluation of brain natriuretic in diagnosing in risk stratification of patients with congestive heart failure // *S.am. coll cardiol.*-2001.- №.38. – P.1934-1941
450. *Koller K.J., Goeddel D.V.* Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors// *Circulation.*-1997.- №.86.- P.1081-1088
451. *Kuo et al.* Chlamydia pneumoniae (TWAR).// *Clin Microbiol. Rev.*-1995.-№.8.- P.451-461.
452. *Kureishi V.* et al. The HM9-CjA reductase inhibition simvastatin activates the protein Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals // *Nat Med.*-2000- №.6.- P.1004-1010

453. *La coste L.* et al. Hyperlipidemia and coronary disease: correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction// *Circulation*.—1995. — №92.— P.3172-3177.
454. *La Croix A. Z.* et al. Smoking and mortality among older men and women in tree communities// *N. Engle.J. Med.*— 1991.— №324. — P.1619-1625.
455. *Laakso M.* Epidemiology of Diabetic Dyslipidemia.// *Diabetes Rev.*—1998.— №3.— P.408-422.
456. *Laakso M.* et al. Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance// *Arteriosclerosis*.— 1990. — №10.— P.233-231.
457. *Laakso M.* et al. Serum lipids and lipoproteins in middle-aged non-insulin dependent diabetes// *Atherosclerosis*.— 1985. — №56.— P.271-281.
458. *Laakso M.* et al. Lipids and Lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non –insulin –dependent diabetes// *Circulation*.— 1993.— №88 – P.1421-1430.
459. *Laerum O.D., Smaaland R.* Circadian and infradian aspects of the cell cycle: from past to future// *Chronobiologia*.—1989.— №16.— P.441-453.
460. *Lanfs U.* et al. inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated-down-regulation of endothelial nitric oxide synthase // *S. Biol. Chem.*—1997.— №272.— P.31725-31729.
461. *Lang C.C., Struthers A.D.* Interaction between atrial natriuretic factor and the autonomic nervous system// *Clin. Auton. Res.* —1991.— №1.— P.329-330.
462. *Lants A.* et al. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated downregulation of endothelial nitric oxide synthase // *Biochem* .—1997.—№272. – P.31-29.
463. *Laplante M.* et al. Role of endothelin in the stimulation of NAD(P)H oxidase and superoxide production in vascular smooth muscle cell following a treatment with angiotensin II// *J. Hypertens* –2003. – №21.— P.4-200.
464. *Laufs U.* et al. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men// *Circulation*.—2001.— №104.— P.376-379.
465. *Laurent S.* et al. The arterial wall: a new pharmacological and therapeutic target// *Fundam Clin. Pharmacol.*— 1998.— №3.— P.41-47.
466. *Laakso M.* Epidemiology of Diabetic Dyslipidemia // *Diabetes Rev* .—1995.— №3 – P.408-422.
467. *Lee A* et al. Plasma fibrinogen in women: relationship with age, the menopause, and HKT// *Br. J. Haematol.*—1993.— №83.— P.616-621.
468. *Lee R.T., Libby P.* The unstable atheroma// *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*—1998.— №17.- P.1859-1867.
469. *Lekakis S.P* et al. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis//*Am. S. Cardiol.*—2000.—№85 – P.949-952.
470. *Lenz W. H.* et al. Beneficial effect of cholesterol lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic patients// *Lancet*.—1993.— №341— P.1496-1500.

471. *Lerman A.* et al. Circulatory N-terminal ANP as marker for symptom's LV dysfunction.// *Lancet.*-1999.-№. 341.- P.1105-1109
472. *Leven E.R.* et al. Natriuretic peptides// *N. Engl.S. Med.* 1998.— № 339.—P.321-328.
473. *Levy D.* et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study // *N. Engl. S. Med.*— 1990.— № 322. – P.1561-1566.
474. *Lievador J.* et al. HMG-CoA reductase of tissue inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells// *J. Elin. Invest.*— 2001.—№108.— P.399-405.
475. *Ligama* et al. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography// *Am. Heart J.*— 1996. – №132.— P.779-782.
476. *Lii S., River C.* Interaction between corticotrophin-releasing factor and nitric oxide in mediating the response of the rat hypothalamus to immune and non-immune stimuli// *Mol.Brain.Res.*—1998.— №57— P.54-62.
477. *Linz W.* et al. Beneficial effect of the converting enzyme inhibitor, ramipril in ischemic rat hearts// *S. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1986.—№10. – P.91-99.
478. *Lobien E.* et al. Utility of B-natriuretic peptide in diagnosing diastolic dysfunction // *Circulation.* – 2002.— №105.— P.595-601.
479. *Lopaschuk G.D, Kozak R.* Trimetazidine inhibits fatty acid oxidation in the heart// *S mol CM Cardiol.*—1998.— №30.— P.112-118.
480. *Lopaschuk G.D.* et al. Effects of high levels of fatty acids on functional recovery of ischemic hearts from diabetic rats// *Am. S. Physiol.* – 1992.— №263—P.1046-1053.
481. *Lunde H.* et al. Dyspnea, asthma and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors//*Br. Med. J.*—1994.— №308. – P.18-21.
482. *Lushmer T.F., Vanhoutte P.M.* The endothelium Modulator of coronary atherosclerosis.// *J. Path. Bact.*—1946– №58 – P.207-210.
483. *Lushmer T.F., Barton M.* Biology of the endothelium// *Sein cardiol.* –1997.—№20 – P.11-20 *Lushmer T.F.* Receptor-mediated endothelial vascular regulation.// *Arzneimittelforschung.*—1994.— №44.— P.418-419..
484. *Lushmer T.F.* Receptor-mediated endothelial vascular regulation.// *Arzneimittelforschung.*—1994.— №44.— P.418-419.
485. *Lushmer T.F., Barton M.* Biology of the endothelium// *Clin. Cardiol.*—1997—20-suppl II. – P-3-10p.
486. *Lushmer T.F.* // *Textbook of hypertension.* – Oxford.-1998 . P. 145-159.
487. *Lutheret M.* et al. Herz// *Kreislanf.*—1983.— №15.— P.612-616.
488. *Lyons T.J.* Oxidized Low Density lipoprotein: a Role in the Pathogenesis of Atherosclerosis in diabetes? // *Diabetic Med.*— 1991.— №8— P.411.- 419.
489. *Markis T.* et al. Marked alteration in fibrinolytic function preexists in healthy offspring of hypertensive patients// *J. Hypertens.*— 2003.— №21.— P.4-160.
490. *Maron D.S.* et al. Current perspectives on statins// *Circulation*—2000.—№101.— P.207-213.
491. *Marumo T.* et al. Natriuretic peptide augmented induction of nitric oxide synthase through cyclic guanosine 3,5-monophosphate elevation in vascular smooth muscle cells// *Endocrinology.*—1995.— №136.— P.2135-2142.

492. *Mathew R.* et al. Effect of verapamil on monocrotaline- induced pulmonary artery hypertension and endothelial cell dysfunction in rats// *Exp. Lung. Res.*—1990.— № 6.—P.627-644.
493. *Matrila K.L.* et al. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis myocardial infecthion and stroke//*Clin. Infect. Dis.*—1998.—№26. – P.719-794.
494. *Matsukawa N.* et al.The natriuretic peptide Clarence receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system// *Proc. Nat. acad. sci. USA.*— 1999. – №96. – P.7403-7408.
495. *Matsushita K.* et al. Reduction of instent neointimal hyperplaspective randomized intravascular netrasound study// *Lim. J. Cardial.* – 2003. – №1.— P.129-152.
496. *Medina M.F.* et al. Roles of homocysteine cell metabolism//*Eur.S. Biochem.*— 2001. – № 268.— P.3871-3882.
497. *Mehnert H.,* Kuhlman H. Hpertonic and diabetes militus// *Dtsch. Med. J.*—1968.— №19.— P.567-571.
498. *Michel J.B.* Role of the endothelial nitric oxide in the regulation of arterial ton// *Rev. Prat.*—1990.— №20.— P.2251-2256.
499. *Miller R. J.* Mitochondria-the kraken wakes// *Neurosciences.*—1998. – №21.— P.95-97.
500. *Milo L.G.* et al. ANP in regulation of arterial pressure and fluid-electrolyte bulanse: lessons from genetic mouse models// *Physiol. Genomics.* – 2000. – №3.— P.45-58.
501. *Mo Cully K.* 1969 Vascular pathology of homocysteinemia implications for the pathogenesis of arteriosclerosis// *Am.J.Pathol.*— №56. – P.111-128.
502. *Mocully K.S.* Vascular pathology of homocysteinemia: implucation for the pathogenesis of arteriosclerosis// *Am. J. Pathol.*— 1969.— №56.— P.111-128.
503. *Mocully K.S.,* Wilson R.B. Homocysteine theory of arteriosclerosis// *Atherosclerosis.*— 1975.—№22.— P.215-227.
504. *Modan M.* et al. Hyperinsulinemia is characterized by jointly disturbed plasma vll,ldl and hdl levels. A population-based study// *Arteriosclerosis.*—1988.—№8— P.227-236.
505. *Mourad J.S.* et al. Improverent of impaired coronary vasodilator reserve in hypertensive patients by low dose ACE inhibitor / diuretic therapy a pilot PET study // *S. Renin Angiotens Aldost Syst.* 2003.— 42.
506. *Mudd S.H.* et al. Disorelers of Transsulfuration in the metabolic and basis of inherited disease// *Eds C.R.Scriver, A.L.Beandet, W.S.Sly.D.Vale N Y Mc Greaw-Hill.*—2001.— P.2007-2056.
507. *Mukoyama M.* et al. Brain natriuretic peptide as a novel hormones: evidence for a exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide//*J. Clin. Invest.* –1999.—№87.— P.1402-1412.
508. *Nato J.K. L.* et al. Glycation of very low density lipoprtein from rat plasma impairs its catabolism// *Diabetologia.*— 1990.— №33 – P.339-345.
509. *Nawroki S.W.* et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin a new HMS-CoA reductase inhibitor// *Arteriosaer. Thromb. Vasc. Biol.*— 1995.— №15.— P.678-682.
510. *Neggre-Aminon P.* et al. Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMJ-CoA reductase inhibitors compation with other human cell types// *Biochem. Biophys. Acta.*—1997.— №345.— P.259-265.

511. *Nelson H.D.* et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review// J. Am. Ass.—2002.—№288. — P.872-881.
512. *Nicolau G. Y.*, Naus E. Chronobiologic references in clinical chemistry// Endocrinologic. 1989.— №27.— P.197-230.
513. *Nilulli K.S.* Atherosclerosis serum homocysteine and the homocysteine theory: a retrospective study of 194 consecutive autopsies// Am.J. Med. Sci.—1990.— №299.— P.217-223.
514. *Nissen S. E.* et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial// JAMA.— 2003.—№195.—P.965-902.
515. *Nissen S. E.* et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial//JAMA – 2004.— №291.—P.1071-1080.
516. *Nitenbery A.*, Antoni I, Foulst J.M. Acetylcholine-induced coronary vasoconstriction in young, heavy smokers with normal coronary vasoconstriction arteriographic findings// Am J. Med.—1993.— №95.— P.71-77.
517. *Nitenbery A.*, Antoni I., Foulst J.M. Acetylcholine-induced coronary vasoconstriction in young, heavy smokers with normal coronary vasoconstriction arteriographic arteriographic findings//Am J. Med.—1998— №10.—P.9-15.
518. *Nordoy A.* et al. Effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL subfractions and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia// Nutr. Metal Cardiovas. Dis.— 2001.— №11. – P.7-16
519. *Noresson E.* et al. Performance of the hypertrophied left ventricle in spontaneously hypertensive rat. Effects of changes in preload and afterload// Acta Physiol. Scand. – 1979.— №1.— P.1-8.
520. *Norlander R.* Use of nitrates in the treatment of unstable and variant angina// Drugs.— 1987.— №33.— P.131-139.
521. *Nygaard O.* et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease// New Eng. J. Med.—1997.— №337.— P.230-236.
522. *Nygaard O.* et al. Total plasma homocysteine study vascular risk profile. The Hordaland homocysteine study// J. Am. Med. Assoc.— 1995. – №274.—P.1526-1533.
523. *O' Driscoll G.* et al. Simvastatin, an HMG-coenzyme. A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month// Circulation.—1997.— №95.— P.1126.
524. *Ocmar B.S.* et al. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis// Circulation –1998. – №97.— P.2494-2498.
525. *Ohlstein E.N.* et al. Pharmacology.— 1997.— №55.— P.244-251.
526. *Osamah H.* et al. Reduced platelet aggregation after fluvastatin therapy is associated with altered platelet lipid composition and drug binding to the platelets// Br. Clin. Pharmac.—1997.— №44.—P.77-83.
527. *Osterud B.*, Bjorklid E. Role monocytes in atherogenesis// Physio. Rev.—2003.—№83.- P.1069-1113.
528. *Packer M.* et al. Effect of amlodipine on mobility and mortality in severe chronic heart failure// N. Eng. J. Med. – 1996.— №335— P.1107-1114
529. *Palmer R.M.* et al. Nitric oxide release account for the biological activity of endothelium derived relaxing factor // Nature.— 1987.—№ 327. – P. 524-526.

530. *Pare P.* et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infection with coronary heart disease and cardiovascular risk factors// *Br. Med. J.*— 1995.— №311.— P.711-714.
531. *Parker J.O.*, *Wisenberg A.* Antianginal effects of sustained release isosorbide-5-mononitrate// *Circulation.*—1980.— P.267-268.
532. *Parker John A.* Organic Nitrates New Formulations and Their Clinical Advantages// *Am. J. Cardiol.*—1996. — №77.— P.38-40.
533. *Pfeffer M.A.* et al. Pumping ability of the hypertrophied left ventricle of the spontaneously hypertensive rat// *Circulat. Res.*—1976.— №38.— P.423-429.
534. *Pitt B.* et al. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLACI) (abstract) // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1994. — P.123-131A.
535. *Pitt B.* et al. Atorvastatin Versus Revascularization Treatment Investigators. Aggressive Lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.*—1999. — № 341— P.70-76.
536. *Poole-Wilson P.A.* et al. Effects of long action nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (action trial): randomized controlled trial// *Lancet.*— 2004.— №364. — P.849-857.
537. *Predel H.G.* et al. The exercise – induced increase in plasma levels of endothelin-1 is enhanced in patients with atherosclerotic coronary disease. Modulation by pentamethyltetra nitrate (PETN) // *Agents Actions.*— 1995.— №45— P.219-225.
538. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the second joint Task Force of European and other societies on coronary prevention// *Eur. Heart J.*— 1998.— №19. — P.1434-1503.
539. *Pupita F.* et al/ Peripheral vascular damage in hypertension// *Cardiology.*— 1991.— №12.—P.343-354.
540. *Pyorala M.* et al. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view// *Diabetes Metab. Rev.*—1987.— №3.— P.463-524.
541. *Pyorala K.* et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian survival study (45)// *Diabet Care.*—1997.— №20.— P.614-620.
542. *Rader D.S.* High density lipoproteins and atherosclerosis// *Fm. S. Cardiol.*— 2002.— №90.— P.61-70.
543. *Re R.* et al. Renin synthesis by canine aortic smooth muscle cells in culture// *Lab. Sci.*— 1982.— №30.— P.99-106.
544. *Reaven G. M.* Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease// *Diabetes.*—1988.— №37.— P.1595-1607.
545. *Refsum H.* Total homocysteine guidelines for determination of the clinical laboratory// *Clin. Lab. News.*— 2002.— Cattaneo M. 1999.
546. *Reihner E* et al. Inhibition of pravastatin, a specific inhibitor of cholesterol // *N. Engl. Med.*—1990.— P.224-228.
547. *Reznik L.* et al. The effect of moxonidine long term monotherapy on endothelial vasopressive factors in patients with hypertension// *J. Hypertens.*— 2003.— №21.— P.4-336.
548. *Richards A.M.* et al. Dendroaspis natriuretic peptide endogenous or not // *Lancet.*— 2002.— №359.— P.5-6.

549. *Rigat B.* et al. An i/d polymorphism in the ACE gene accounting for half the variance of serum enzyme levels// *J. Clin. Invest.*—1990.— №86.— P.1343-1346.
550. *Rizzoni D.* et al. Vascular structural and functional alterations before and after the development of hypertension in SHR //S. *Hypertens.*— 1994.— №7—P.193-200.
551. *Roberts W.* The underused miracle drugs: the statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infection disease// *Am. J. Cardiol.*—1996.—№78.— P.377-378.
552. *Rogers T.B* et al. Identification and characterization of functional angiotensin II receptors on cultured rat heart myocytes// *Pharmacol. Exp. Ther.*— 1986.— №236.—P.438-444.
553. *Rosen R.* Genetic modulation of homocysteinemia// *Semin. Thromb. Hemost.*—2000.— №26.— P.255-261.
554. *Rubaniy G.M. Polokofe M.A* Endothelin: molecular biology biochemistry. Pharmacology, physiology and pathophysiology//*Pharmacol.Rew.*—1994.—№46.— P.325-415.
555. *Rubino A., Vellon D.M.* Ischaemic preconditioning of the vasculature: an overlooked phenomenon for protecting the heart?// *Thromb. Pharmacol. Sci.*—2000— №6 – P. 225-230.
556. *Rudker P.M,* et al. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of tPA// *Circulation.*— 1993.—№87.— P.1969-1973.
557. *Sacco R.L.* Risk factors and outcomes for ischemic stroke// *Neurology.*—1995.— №45.— P.10-14.
558. *Sacco R.L.* et al. Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for 1999 and beyond//*Neurology.*—1999.— № 4.—P.15-24.
559. *Sachdev P.S.* et al. Plasma homocysteine a risk factor for dementia and Alzheimer's disease// *N. Engl.S.Med.*—2002.— №7.— P.476-483.
560. *Sacks F.* et al. Stone pH for the Harvard Atherosclerosis Reversibility Project (HARP) group// *Lancet.* – 1994.— №344 – P.1182-1186.
561. *Sadoh T.* et al. A new natriuretic peptide in porcine brain // *Nature.*—1988.—№32.— P.78-81.
562. *Saikkku P.* Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor in acute myocardial infarction // *Eur. Heart.*—1993— №14.— P.62-6
563. *Salhia B.* et al. Expression of vascular endothelial growth factor by reactive astrocytes and associated neoangiogenesis// *Brain res.*—2000.— №1. – P.87-97.
564. Santosot Improvement of endothelial dysfunction as a surrogate end point in the treatment of hypertension// *Curr. Hypertens. Rep.*— 2000.— №2.—P.227-225.
565. *Schelling P.* et al. Angiotensin II and cell growth: a link to cardiovascular hypertrophy// *J. Hypertens.*— 1991.— №9.— P.3-15.
566. *Schmidt B. M.W.* et al. Interaction of nitric oxide and rapid non-genomic effects of aldosterone on the renal perfusion// *J. Hypertens.* – 2003.— №21. – P.4-200.
567. *Schonlau* et al. In experimental leishmaniasis efficiency of CD 18 results in parasite dissemination associated with altered macrophage functions and in complete// *Th (all response) (Eur.) immunol.* – 2000. – №30. – P.2729 – 2740.
568. *Schuler G.* et al. Regular physical exercise and low fat diet. Effects on progression of coronary artery disease// *Circulation.*—1992. – №86.— P.1-11.
569. *Schwartz C.L.* et al. Potential targets for stabilization and regression// *Circulation.*— 1992.—№86.— P.117-123.

570. *Schwartz G.G. et al.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study a randomized controlled trial// *Lancet*.— 2003.— №363.—P.1149-1158.
571. *Schwartz S.M. et al.* Development mechanisms pathology of arteries // *Physiol. Rev.*— 1990.— №70.— P.1177-1209.
572. *Selhub and D'angelo.* Hyperhomocysteinemia and thrombosis: Acquired conditions// *Thrombosis and Hemostasis*.— 1999.—№78.— P.527-531.
573. *Selhub S.* Homocysteine metabolism//*Ann.Rev. Nutr.*—1999.— №19.—P.217-246.
574. *Senaidy A. M. et al.* Effect of smoking on serum levels of lipid peroxides and essential fat-soluble antioxidants// *Nutrition and Health*. – 1997.— №12.— P.55-65.
575. *Sensi S. et al.* Chronobiology in endocrinology//*Gnn. Ist. Super Sunina*.—1993.— №29.— P.613-634.
576. *Serebruany V. et al.* Atorvastatin does not inhibit clopidogrel in patients undergoing coronary stenting in prospective data from the interaction study// *Circulation*.— 2003.— №17.—P.674.
577. *Shepherd S. et al.* West of Scotland Coronary Prevention study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolaemia// *N.Engl.S. Med.* – 1995.— №333.—P.1301-1307.
578. *Shintani V. et al.* Usefulness of impairment of coronary microcirculation in predicting left ventricular dilatation after a acute myocardial infarction // *Am. J.Cardiol.*—2004.— №93— P.974-978.
579. *Silligen D.M. et al.* Correction of endothelium derived nitric oxide to exercise induced vasodilatation//*Circulation*.—1994.—№90. – P.2853-2858.
580. *Smidt B.M.W. et al.* Interaction of nitric oxide and rapid non-genomic effects of aldosterone on the renal perfusion// *Hypertens.*— 2003.— №21.— P.4-2000.
581. *Smith D. G.* Cost of treating to a modified European Atherosclerosis Society LDL – C target. Comparison of atorvastatin with fluvastatin, pravastatin and simvastatin (Troctto – Target study) //*Clin. Drug in vest.* — 1999.— №17.—P.185-193.
582. *Sneggs J.T. et al.* The preparation and function of the hypertension converting enzyme// *S. Exp. Med.*—1956.—№103.— P.295-299.
583. *Soks F.M et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // *Eng. J. Men* – 1996 – №335.— P.1001-1009.
584. *Sparrow C.H. et al.* Simvastatin has anti inflammatory and anti atherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering // *Atherosclerosis*.— 2000.—P. 151.-188.
585. *Speiser W. et al.* Circulating blood fibrinolytic activity after physical exercise// *Thromb. Res.*—1983.— №51.— P.543-555.
586. *Staessen J. et al.* Outcome beyond blood pressure control?// *Eur Heart J.*—2003— №24. – P.504-514.
587. *Staessen S. A. et al.* The Leiden insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular renal risk //*J. Hypertens.* – 1997 – №15.—P.1979 – 1592.
588. *Stampfer M.S. et al.* A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in physicians// *S. Am. Med. Assoc.*1992.— №268.— P.877-881.

589. *Stanley W.C et al.* Regulation of substrate metabolism in the diabetic heart// *Cordiovas Res.*—1997.— №34.— P.25-33.
590. *Stefansson S. et al.* Beyond fibrinolysis: the role of plasminogen activator inhibitor and vitronectin in vascular wound healing// *Tends Cardiovasc. Med.*— 1998.— №8— P.175-180.
591. *Steinbercher U. P. et al.* Comparison of glucosylated LDL with methylated or cyclohexanedione-trited LDL in the measurement of receptor independent LDL catabolism// *J. Clin. Invest.*— 1983.—№71.— P.950-955.
592. *Steinberg D.* Atherogenesis in perspective:hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime.// *Nat. Med.*— 2002.— №8.— P.1211-1218.
593. *Steiners G.* The dyslipoproteinemias of diabetes// *Atherosclerosis.*— 1994.— №110.— P.27-33.
594. *Stenbrecher U.P. et al.* Comparison of glucosylated LDL with methylated or cyclohexanedione-trited LDL in measurement of receptor independent LDL catabolism//*J.Clin.Invest.* – 1983. – № 71. – P.1211-1218.
595. *Stern M. P. et al.* Lack of awareness and treatment in hyperlipidemia in type I diabetes in a community survey // *SAMA* – 1989.— 2893. – №262. – P.365-364.
596. *Stern M. P. et al.* Does glycaemic control of type II diabetes suffice to control diabetic dyslipidemia A 719 community perspective//*Diabetes care.*— 1992.— №41.— P.715-725.
597. *Stingo A.S. et al.* Presence of type natriuretic peptide in cultured human endothelial cells and human plasma// *Am. J.Physiol.* – 1992. – №263.— P.1318-1321.
598. *Stringer M.D. et al.* Lipidperoxides and atherosclerosis// *Br. Med. J.* – 1989. –№289 – P.281-284.
599. *Struijker- Boudier H.A. et al.* The microcirculation and hypertension // *S. Hipertens.* – 1992. – №7.— P.147-156.
600. *Sudoh T. et al.* C-type natriuretic peptide a new member of natriuretic peptide family identified in prene brain // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*—1990. №168. – P.863-870.
601. *Superko H.R., Krauss R.M.* Coronary artery disease regression convincing evidence for the benefit of aggressive lipoprotein management// *Circulation.*—1994.— №90.— P.1056-1069.
602. *Swadbery K., Sharpe N.* The value of angiotensin converting enzyme inhibitors for the treatment of patients with left ventricular dysfunction, heart failure or after acute myocardial infarction// *Eur. Heart. S.*— 1996.— №17.— P.1306-1311.
603. *Szegsl. T. et al.* The preparation and function of the hypertension converting enzyme // *J .Exp. med.*—1956.—№103 – P.295-299.
604. *Syvanne M., Taskinen M. R.* Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus// *Lancet.*—1997—№350.—P.20-23.
605. *Taddei S. et al.* Endothelial dysfunction in hypertension: fact or fancy// *J. Cardiovasc. Pharmacol.*—1998.— №3.— P.41-47.
606. *Tannous M. et al.* Atorvastatin increase action levels in human platelets of hyperlipidemic subjects// *Thromb. Haemost.*— 1999—№82.— P.1390-1394.
607. *Tarazi R.C., Fonad F.M.* Reversal of cardiac hypertrophy// *Hypertension.*— 1984. – №3.—P.140-145.

608. *Taskinen M. R.* Quantitative and qualitative Lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus // *Diabetes*.—1992.— №2.— P.12-17.
609. *Tepper R.* et al. Hormonal replacement therapy in postmenopausal women and cardiovascular disease: an overview// *Obstet. Gynecol. J.*—1992. – №47.—P.426-431.
610. *Tercan H.* et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and insulin sensitivity in hypertensive patient.// *Renin angiotensin aldosterone Syst.*—2003.— №4.— P.119-223.
611. *Terrada V.* et al. RT-PCR microlocalization of mRNA for guanylate cyclase-coupled ANF receptor in the kidney// *Nephron Dial Transplant.*—1990. – № 5.— P.25-31.
612. The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (Lipid) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels// *N. Engl. J. Med.*— 1998.— № 339.—P.1349-1357.
613. The NETWORK investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure a dose comparison// *Eur Heart J.*—1998.—№19.—P.481-489.
614. *Thompson G. R.* Targets should lipid – modulating therapy a choice to optimize the prevention of coronary heart disease ?// *Atherosclerosis*.—1997. – P.131 –145.
615. *Tirel L. et al.* Deletion polymorphism in ATE gene associated with of myocardial infarction // *Lancet*.—1993.— № 341— P.991-992 .
616. *Titheradge M.A.* Nitric oxide in septic shock// *Biochim. Biophys. Acta.* – 1999. – №.1411. – P.437 – 455.
617. *Tribble D.L.* et al. Enhanced oxidative susceptibility and reduced antioxidant content of metabolic precursors of small dense low-density lipoproteins// *Am J. Med.*—2001.—№ 110.— P.103-110.
618. *Tronele H.* et al. Low density lipoprotein ability to generate lipoperoxides in healthy subjects: variations according to age// *Ann. Nutr. Metab.*—1997.— № 41.—P.160-165.
619. *Turner R.C.* et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus United Kingdom Prospective Diabetes study (UKPDS:23) // *B.M.J.*—1998.— № 316. – P.823-828.
620. *Umeda M.* Hormone replacement therapy increases plasma level of angiotensin II in postmenopausal women// *Am. J. Hypertens.*—2000.— № 14.— P.206-211.
621. *Valacchi G.* et al. Ozone exposure activates oxidative stress responses in murine skin.// *Toxicology*.—2002.— №179.—P.163-170.
622. *Vanagisawa M.* et al. A novel potent: produced by vascular endothelial cells// *Nature (London)*.— 1988.—№ 332.— P.411-415.
623. *Vanagisawa M.* et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells // *Nature (London)*.—1988.—№ 332.—P.411-415.
624. *Vandehyden M.* et al. Drain and other natriuretic peptide molecular aspects // *Enr & Faire*.—[2004.—№ 6.— P.261-268.
625. *Vanhoutte P. M.* Other endothelium-derived vasoactive factors// *Circulation*.—1993.— 87(suppl.V) – P.9-17.
626. *Vasa M.* et al. Decrease in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease// *Circulation*.—2001.— № 103.— P.2885-2890.

627. *Vesely D.L.* et al. Three peptides from the atrial natriuretic factor prohormone amin terminus lower blood pressure and product a diuresis, natriuresis, and/or kaliuresis in humans// *Circulation*.—1994.— № 90.—P.1129-1140.
628. *Viceut E.* Hypertension and the microcirculation a brief overvitew of experimental studies // *S. Hypertens*.—1992.— № 10.— P.59-68.
629. *Wagner A.H.* et al. Simvastation has anti-inflammatory and anti atherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering // *Atherosclerosis*.— 2000.—P.151-188.
630. *Wakatsuki A.* et al. Effects of estrogen on susceptbility to oxidation of low-density and high-density lipoprotein in postmenorae used wamen // *Maturitus*.— 1998.— № 28.— P.229-234.
631. *Wald N.S.* et al. Homocysteine and ischemic heart disease/ Results of a prospective study with implications regarding prevention // *Arch. Int. Med*.—1998.—№ 158.— P.862-867.
632. *Wassmann S.* et al. Cellular antioxidant effect of atorvastatin in vitro and in vivo// *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.— 2002.— № 22.— P.300-305.
633. *Waters D.* et al. Effects of monotherapy with an HMG-CoA redustase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography// *The Cannadian Coronary Atherosclerosis intervention. Trial*.— 1994.— № 89. – P.959-968.
634. *Watters T.* et al. Effects of perfusion pressure on energy and wak of isolated rat heart// *Hypertension*.—1989.— № 13. – P.480-488.
635. *Watts G.F.* et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the st Thomas atherosclerosis regtession study (STARS) // *Lancet*.— 1992.— № 339.—P.563-569.
636. *Wei I. L.* Expression and characterization of recombinant human ACE // *J. Biol. Chem*.1991— № 266.— P.5540-5546.
637. *Wei M* et al. Effects of diabetic and level of ojlycemia on all canse and cardiovascular mortality. the san Antonio Heart Stady//*Diabetes care*. – 1998.— № 21.— P.1167-1172.
638. *Weiss S. M.* et al. Faiture Diabetes care.-in deted Chlamydia pneumonia in coronary atheromas of patiente et undergoing atheroectomy// *J. Infect. Dis*.— 1996.— № 173.— P.957-962.
639. *Wenman P.* et al. Familial lignnd-defective apolipoprotein – B – 100 defektion, biochemical features and haplotypc analysis of the R3531C untanion in the UK// *Atherosclerosis*.— 1997 – №. 129. — P.185-192.
640. *Werda J.P.* et al. Statins in coronary by pass surgery: rationale and clinical use// *Ann. Thorac. Surg*.— 2003.— № 76. – P.2132-2140.
641. *Wexler L.* Studies of acute coronary syndromes in women lessons for everyone// *N. Enyl. J. Med*.—1999.— №4.— P.275-276.
642. *Wilcken D.E.L., Wilcken B.* The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism// *J. Clin. Invest*. – 1976. – № 57.— P.1079-1082.
643. *Wilgand S. J. Croll S.D.* Vascular growth factors in cerebral ischemia// *Mol. Neurobiol*.—2001.—№ 2.— P.121-135.
644. *Wilkins M.* et al. The natriureticpotent family// *Lancet*.—1997.— № 349.—P.1307-1310.
645. *Willett W. C.* et al. Relative and absulute exess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes// *N. Eng. J. Med*.—1987.—№ 317.—P.1303-1309.

646. *Willims R.* et al. Documented familial hyper cholesterolemia in children and adolescents//*Am. S. Cardiol.*— 1993.— № 72.— P.30-37.
647. *Witzum J. L.* et al. Non-enzymatic glycosylation of low-density lipoprotein alters in biological activity// *Diabetes.*—1982. – № 31.— P.283-295.
648. *Zanchetti A.* The antiatherogenic effects of antihypertensive treatment trials completed and ongoing// *Curr. Hypertens. Rep.*— 2001.— № 3.— P.350-359.
649. *Zee R.Y.* et al. Frequencies of variants of candidate genes in different age groups hypertensives // *Clin Exp . Pharmacol. Physiol.* –1994. – № 21— P.925-930.
650. *Zhang Z. G.* et al. VEGF enhances angiogenesis and promoted blood vessel leakage in the ischemic brain// *J. Clin. Invest.*—2000.— № 7.— P.829-838.
651. *Zhu Q.* et al. Effects of atorvastatin treatment on the oxidized lipoproteins // *Mol. Cell. Biochem.*—2000.—№ 207.—P.9-17.
652. *Zhu Z.* et al. Impaired endothelial function in cold induced hypertensive rats// *European Meet on Hypertension 1-th. Milan.* – 2001 – Abstr. 2.
653. *Zimmerman B.G.* Adrenergic facilitation by angiotensin does is serve a physiological function// *Clin. Sci.*— 1981.— № 60.— P.343-348.

*Лупинская Зинаида Абрамовна
Зарифьян Анас Гургенович
Гурович Тамара Целельевна
Шлейфер Татьяна Григорьевна*

ЭНДОТЕЛИЙ. ФУНКЦИЯ И ДИСФУНКЦИЯ.

Ответственный редактор *З.А. Лупинская*
Технический редактор *О.А. Матвеева*
Компьютерная верстка *Ю.Ю. Юдаковой*

Подписано в печать 15.07.08
Формат 60×84 ¹/₈ . Печать офсетная.
Объем 46,75 п.л. Тираж 100 экз.
Заказ 162

Издательство Кыргызско-Российского
Славянского Университета
720000, г.Бишкек, ул Киевская, 44

Опечатано в типографии КРСУ
720000, Бишкек, ул. Шопокова,68