

© Сучков И.А., 2012
УДК 616.13/.14-008.6-08

КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.А. Сучков

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань

На основании данных опубликованных в зарубежной и отечественной литературе анализируются основные причины, последствия и методы коррекции эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, коррекция, профилактика рестеноза.

Понятие эндотелиальной дисфункции, механизм её развития

В настоящее время большинством авторов эндотелиальная дисфункция признается основным предиктором сердечно-сосудистых событий, а эндотелий является активным органом, который также участвует в рестенозе зоны реконструкции [3, 5, 6, 13, 19, 24].

Имеется множество функций эндотелия, такие как регуляция транспорта многих биологически активных веществ, барьерная, участие в фагоцитозе, секреторная, контроль диффузии воды, электролитов, продуктов метаболизма, адгезии и агрегации тромбоцитов.

Под эндотелиальной дисфункцией понимают нарушение равновесия между медиаторами, которые в норме поддерживают функционирование сложной системы [12].

На эндотелий постоянно действует целый ряд факторов, которые вызывают ответную реакцию эндотелиальной клетки в виде синтеза и выделения различного рода медиаторов.

При воздействии повреждающих факторов происходит нарушение функционального равновесия и развитие эндотелиальной дисфункции.

Эндотелиальная дисфункция – сложный многогранный процесс, основным проявлением которого являются: нарушение биодоступности NO, подавление

эндотелиальной NO синтазы (NOS) и снижение синтеза NO [2, 5].

В физиологических условиях между вазоконстрикторами, секретируемыми эндотелием, и вазодилататорами существует равновесие, нарушение которого ведет к локальному спазму и повышению сосудистого тонуса, происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия и преимущественным «ответом» эндотелиальных клеток на обычные же стимулы становится вазоконстрикция и пролиферация [2, 6].

Оксид азота (II) является локальным тканевым гормоном, вызывающим активную вазодилатацию [4, 11]. Многими авторами отмечается положительный эффект влияния оксида азота на эндотелий, это выражается в ингибировании гиперплазии интимы, стимулировании клеточного апоптоза и прямом ингибирующем действии на пролиферацию гладкомышечных клеток [5, 12, 20].

В ряде экспериментальных и клинических исследований установлено, что при повреждении стенки сосуда происходит выраженная активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) [5, 20]. Система ПОЛ ингибирует регулирующее действие NO на сосуды, вследствие его взаимодействия со свободными радикалами [13]. В эксперименте доказано, что ангиотензин II

(АТ II) вызывает сужение артерий и нивелирует эффект NO. Так как АТ II, является мощным медиатором свободнорадикального окисления, стимулирует выработку цитокинов и вызывает воспаление в сосудистой стенке, которое может способствовать гиперплазии интимы [9, 16].

При операциях на магистральных артериях всегда происходит нарушению целостности эндотелия, что вызывает адгезию и агрегацию тромбоцитов, пролиферацию и миграцию ГМК в интиму.

Повреждение эндотелия активирует синтез гладкомышечных клеток. Так как оксид азота (II) тормозит пролиферацию и миграцию ГМК сосудов, то индукция синтеза NOS-2 может быть одним из механизмов профилактики рестеноза зоны реконструкции [3, 5, 13].

Поврежденные эндотелиоциты выделяют большое количество веществ, в том числе и ангиотензинпревращающий фермент, основная часть которого находится непосредственно на мембране эндотелиальных клеток. Влияние на сосудистый тонус определяется через синтез АТ II. АПФ также способствует распаду брадикинина на неактивные фрагменты [12, 16]. Низкая концентрация брадикинина и снижение стимуляции В₂-кининовых рецепторов эндотелия ведет к снижению образования NO и повышению тонуса ГМК.

В ряде работ доказано, что повышение концентрации оксида азота (II) снижает риск образования неинтимы у пациентов после артериальных реконструкций [3, 14].

Некоторыми авторами отмечается, нормализация нарушенной эндотелиальной релаксации на ацетилхолин, ингибирование гиперплазии интимы после баллонной ангиопластики, снижение сократительной активности гладкомышечных клеток сосудистой стенки, агрегации тромбоцитов [5, 17, 22].

Таким образом, необходимо отметить, что действие NO разнонаправлено и отвечает за реализацию многих функций эндотелия, а стимуляция его образования и препятствие разрушения может улучшать функциональное состояние эндотелия.

Известно, что брадикинин стимулирует синтез NO. Брадикинин образуется в крови под действием ферментов калликреина и XII фактора свертывания. В ряде работ брадикинин, как и оксид азота рассматривают в качестве основного регулятора вазодилатации [6, 12, 22].

Основным антагонистом NO является эндотелин-1, который является мощным вазоконстриктором, синтезируемым в эндотелии. В настоящее время уровень эндотелина-1 рассматривается как показатель риска ИБС, острого инфаркта миокарда, атеросклеротического повреждения сосудов, сахарного диабета [19, 23].

Суммируя эффекты эндотелия, необходимо отметить, что механизм взаимодействия различных по действию медиаторов сложен и многообразен. Коррекция эндотелиальной дисфункции путём нормализации различных звеньев данных взаимодействий является приоритетным направлением в профилактике прогрессирования атеросклероза, развития осложнений, улучшения результатов реконструктивных операций.

Медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции

Точками приложения препаратов корригирующих функциональное состояние эндотелия являются механизмы, поддерживающие равновесия описанных выше процессов. Однако в арсенале сосудистого хирурга на сегодняшний день не существует препаратов для специфической коррекции эндотелиальной дисфункции. Существуют литературные данные о возможных плейотропных эффектах некоторых лекарственных средств.

По данным некоторых авторов, для коррекции эндотелиальной дисфункции возможно использование препарата бозентан, который является блокатором эндотелиальных рецепторов. Бозентан – антагонист субтипов рецепторов (ЭТ – А и ЭТ – В) – является не только вазодилататором, но также оказывает влияние на воспалительный процесс, снижает повышенную проницаемость сосудов легких и уменьшает развитие фиброза. Его эффективность доказано в нескольких клиниче-

ских исследованиях [4, 8, 22]. Однако на сегодняшний день опыт его применения достаточно мал, а стоимость данного препарата существенно ограничивает его широкое применение.

За последние годы в литературе появились данные экспериментальных и клинических испытаний рекомбинантных генов, кодирующих синтез эндотелиальных факторов роста VEGF, bFGF. Хороший результат был получен при введении этих препаратов в ишемизированные ткани больных ОААНК [7, 10, 15].

Антагонисты кальция могут улучшать функциональное состояния эндотелия за счет повышение активности супероксиддисмутазы, снижение процессов разрушения NO, снижают агрегацию тромбоцитов [23].

Также антагонисты кальция оказывают ангиопротективный эффект, обусловленный снижением тока Ca через L-каналы, торможением агрегации тромбоцитов, уменьшением адгезии моноцитов и пролиферации гладкомышечных клеток, разрушением эндотелина-1. Имеются данные, что антагонисты кальция ингибируют экспрессию молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1 [12].

В ряде исследований различные антагонисты кальция, показали, что они замедляют развитие атеросклеротического поражения сонных артерий у больных с артериальной гипертензией [8, 22].

Показано, что некоторые сахароснижающие препараты, например метформин, улучшают эндотелийзависимую вазодилатацию, оказывают благоприятное воздействие на систему гемостаза [1].

Исследования некоторых статинов показали, что одним из наиболее ярких плейотропных эффектов этих препаратов является их способность улучшать функциональное состояние эндотелия [20].

Доказано, что на поверхности эндотелия расположены специализированные рецепторы к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), которые обладают прямым повреждающим действием на эндотелий [4, 12].

Экспериментальные данные убедительно свидетельствуют, что стимуляция образования оксида азота характерна для

всех статинов и не зависит от их гиполипидемического эффекта. Выявлено, что у лиц с выраженным атеросклерозом наблюдалось повышение уровня эндотелина [12].

Результаты применения различных гиполипидемических препаратов показывают, что эффект от лечения пациентов наблюдается через несколько недель, а о регрессе атеросклеротических поражений в столь короткий срок говорить не приходится [4, 8, 22].

Перекисное окисление липидов инактивируют NO – синтазу, поэтому применение антиоксидантов с целью улучшения функции эндотелия обоснованно. Наиболее популярным антиоксидантом является альфа-токоферол. По некоторым данным, витамин E в дозе 400-800-1000 МЕ в день снижает чувствительность ЛПНП к окислению и защищает от развития дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза [4, 14].

В ряде работ отмечается и антиоксидантный эффект больших доз аскорбиновой кислоты и других витаминов [6, 24].

Так L – аргинин, который является предшественником NO, улучшает вазодилатацию у пациентов с гиперхолестеринемией и атеросклерозом.

На сегодняшний день существуют данные в отношении эффективности L – аргинина у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей, однако результаты неоднозначны [8, 22]. Есть мнения, что заместительная терапия L – аргинином у больных с ишемической болезнью сердца или гиперхолестеринемией улучшает функциональное состояние эндотелия и корректирует эндотелиальную дисфункцию [14, 17].

Также отмечается эффективность кофактора NOS – тетрагидробиоптерина у больных с гиперхолестеринемией [22].

Но в доступной литературе мы не обнаружили данные в отношении эффективности препаратов содержащих L – аргинин в профилактике развития рестеноза после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей.

В современной литературе встречаются данные о возможных плейотропных эф-

фектах различных групп препаратов, которые часто применяются у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, гипертоническая болезнь). С позиции эндотелиальной дисфункции, эти эффекты направлены на восстановление секреции NO.

Так одним из возможных путей коррекции функционального состояния эндотелия является применение β_1 -адреноблокаторов, например небиволола, который обладает сосудорасширяющими свойствами. Фармакологические эффекты препарата обусловлены высокоселективной блокадой β_1 -адренорецепторов и стимулирующим действием в отношении секреции NO эндотелиоцитами [21, 25].

Небиволол не обладает вазопрессорным действием на периферические сосуды, которое характерно для многих β -блокаторов. Механизм действия препарата различен и многогранен.

В ряде экспериментов установлено, что небиволол индуцирует эндотелий-зависимую релаксацию коронарных артерий. Данный β -адреноблокатор стимулирует Ca^{2+} -зависимую продукцию эндотелиальной NO-синтазы, в связи с чем увеличивается секреция NO [25].

Перечисленные эффекты делают приём небиволола весьма перспективным при лечении пациентов с ОААНК, а учитывая тот факт, что у 60% больных страдающим атеросклерозом артерий конечностей имеется гипертоническая болезнь, увеличивает привлекательность указанного препарата [8, 14, 19].

В некоторых исследованиях получены данные, показывающие эффективности небиволола у пациентов с ОААНК [8, 22].

Кроме того, установлены дезагрегационное действие небиволола и уменьшение системного оксидантного действия при его приеме. Небиволол конкурентно и избирательно блокирует синаптические и внесинаптические β_1 -адренорецепторы, делая их недоступными для катехоламинов [18].

В ходе исследований небиволол повышал активность эндотелиальной NO-синтазы в культуре клеток и уровень стабильных метаболитов NO в сыво-

ротке крови, достоверно увеличивал эндотелий-зависимую вазодилатацию [9].

Широко известен механизм влияния на функциональное состояние эндотелия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Основная часть АПФ расположена на мембране эндотелиоцитов, до 90% всего объема ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) приходится на органы и ткани, поэтому гиперактивация РААС является непременным условием эндотелиальной дисфункции [2, 8, 22, 23].

Влияние АПФ в регуляции сосудистого тонуса осуществляется через синтез ангиотензина 2 (АТ II), который оказывает вазоконстрикторное влияние посредством стимуляции AT_1 – рецепторов гладкомышечных клеток сосудов. Так же АТ II стимулирует высвобождение эндотелина-1, мощного вазоконстриктора [2, 16].

Другой механизм, связан со свойством АПФ ускорять разрушение брадикинина. Повышение активности АПФ увеличивает распад брадикинина. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых β_2 – рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза эндотелий релаксирующего фактора (ЭРФ) и повышению тонуса гладкомышечных клеток сосудов [2, 9, 18, 25].

Ангиотензин 2 способствует выработке активного кислорода, который нейтрализует уже выработанный NO [4, 6].

В некоторых экспериментальных работах подтвержден возможный путь коррекции дисбаланса между NO и АТ II путем приема препаратов группы ИАПФ [2, 16].

Ингибируя действие АПФ эти препараты воздействуют на две точки приложения фермента. С одной стороны это ингибирование выработки АТ II, а с другой – препятствие разложению брадикинина обладающего сосудорасширяющим действием. Поэтому, указанные препараты могут улучшать функциональное состояние эндотелия [2, 16, 21].

Установлено, что как иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, предотвращают развитие эндотелиальной дисфункции. Основным механизмом действия этих препаратов на систему оксида

азота является блокада АТ₁-рецепторов, приводящая к снижению продукции супероксидных радикалов, уменьшению связывания NO и его накоплению. АТ-II принимает участие в механизмах генетического ответа, результатом которого является апоптоз – запрограммированная смерть клеток [8, 22].

Блокада АТ₁-рецепторов препятствует развитию эффектов ангиотензина II, опосредуемых этими рецепторами, что предотвращает неблагоприятное влияние ангиотензина II на сосудистый эндотелий. Длительный прием этих лекарственных средств приводит к ослаблению пролиферативных эффектов ангиотензина II в отношении гладкомышечных клеток сосудов [8, 12, 22].

Здоровый образ жизни, применение различного рода физиотерапевтических и бальнеологических процедур способствуют нормализации функционального состояния эндотелия, но указанные мероприятия больше носят профилактический, а не лечебный характер [8, 14, 22].

Резюмирую вышесказанное, необходимо отметить, что, на сегодняшний день выявлены возможные пути медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции, но указанные эффекты требуют дальнейшего всестороннего изучения и оценки. Доказано, что вещества, которые регулируют сосудистый тонус, обладают и рядом других эффектов, таких как пролиферация и рост гладкой мускулатуры сосудов, нарушение данного процесса напрямую ведёт к гиперплазии интимы, рестенозу зоны реконструкции и снижению эффективности реконструктивных операций на артериях нижних конечностей.

Однако на сегодняшний день отсутствуют системные исследования по оценке эффективности данных препаратов в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей при консервативном и хирургическом лечении, в профилактики гиперплазии интимы, рестеноза зоны реконструкции.

Поэтому коррекция эндотелиальной дисфункции является важной задачей лечения пациентов с ОААНК, особенно после реконструктивных операций, а эндо-

телиотропные препараты должны быть обязательным компонентом алгоритмов ведения данной группы пациентов.

Литература

1. Аметов А.С. Метформин – основа терапии пациентов с метаболическим синдромом / А.С. Аметов, Л.В. Кондратьева // Рус. мед. журн. – 2006. – №26. – С. 1905.
2. Беленков Ю.Н. Ингибиторы ангиотензин – превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция) / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев. – М.: Изд-во «ИНСАЙТ», 2001. – 86 с.
3. Гиперплазия интимы как причина рестеноза после реконструктивных и эндоваскулярных операций на артериях нижних конечностей / П.Г. Швальб [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – Т. 13, №4. – С. 144-146.
4. Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств / Н.Б. Григорьев, В.Г. Граник. – М.: Вузовская книга, 2004. – 360 с.
5. Калинин Р.Е. Комплексная оценка функционального состояния эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при различных методах оперативного лечения: дис... д-ра мед. наук / Р.Е. Калинин. – Рязань, 2008. – 250 с.
6. Киричук В.Ф. Дисфункция эндотелия / В.Ф. Киричук, П.В. Глыбочко, А.И. Пономарева. – Саратов: Изд-во Саратовского мед. ун-та, 2008. – 129 с.
7. Мировой опыт и тенденции генотерапии ишемических заболеваний / Р.В. Деев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 17, №2. – С. 145-154.
8. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией. – М., 2010. – Ч. 1. Периферические артерии. – 78 с.
9. Небиеридзе Д.В. Метаболические и сосудистые эффекты β-адреноблокаторов / Д.Р. Небиеридзе, Р.Г. Оганов // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 5. – С. 27-31.

10. Новые плазмидные конструкции, предназначенные для терапевтического ангиогенеза и несущие гены ангиогенных факторов роста VEGF, HGF и ангиопоэтина-1 / П.И. Макаревич [и др.] // Клеточная трансплантология. – 2010. – Т. 5, №1. – С. 47-52.
11. Фотокolorиметрический метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / Р.Е. Калинин [и др.] // Астраханский мед. журн. – 2010. – Т. 5, №1 (Прил.). – С. 188-189. – (Прил к журн.: Достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины: материалы 7-й Междунар. науч.-практ. конф. – Астрахань, 2010).
12. Черкашин Д.В. Клиническое значение и коррекция эндотелиальной дисфункции: клиническая лекция / Д.В. Черкашин // Кардиосайт «Все о кардиологии». – 2007. – Электрон. дан. – Режим доступа: cardiosite.ru/clinical-lectures/article.aspx.
13. Швальб П.Г. Антиоксидантная защита и функциональное состояние эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после оперативного лечения / П.Г.Швальб, Р.Е.Калинин // Хирургия. – 2009. – № 1. – С. 53-55.
14. Швальб П.Г. Консервативное лечение заболеваний периферических сосудов / П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин, А.Е. Качинский; под ред. П.Г. Швальба, Д.Р. Ракиты. – Рязань: Полиграф. комбинат «Тигель», 2008. – 91 с.
15. Эффект одновременной экспрессии различных изоформ фактора роста эндотелия сосудов VEGF и основного фактора роста фибробластов FGF2 на пролиферацию эндотелиальных клеток пупочной вены человека HUVEC / И.И. Салафуутдинов [и др.] // Клеточная трансплантология. – 2010. – Т. 5, №2. – С. 62-67.
16. Angiotensin II AT1 receptor antagonists inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release / L. Kalinowski [et al.] // Hypertension. – 2002. – Vol. 40, №4. – P. 521-527.
17. Endothelium-dependent vasodilation is independent of the plasma L-arginine/ADMA ratio in men with stable angina: lack of effect of oral L-arginine on endothelial function, oxidative stress and exercise performance / H.A. Walker [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol. 38. – P. 499-505.
18. Flu Willem-Jan. Timing of pre-operative beta-blocker treatment in vascular surgery patients / Willem-Jan Flu // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 56, № 23. – P. 1922-1929.
19. Haimovici's vascular surgery. – 5th ed. – New York: Wiley-Blackwell, 2004. – 1260 p.
20. Luscher T.F. Endothelial dysfunction as a therapeutic target. The ENCORE trials / T.F. Luscher // European Heart J (Suppl.). – 2000. – Vol. 2 (Suppl. D). – P. 20-25.
21. Process of Care Partly Explains the Variation in Mortality Between Hospitals After Peripheral Vascular Surgery / K.E. Hoeks [et al.] // Eur Vasc Endovasc Surg. – 2010. – Vol. 40. – P. 147-154.
22. TASC Working Group: Management of peripheral arterial disease // J. Vasc. Surg. – 2000. – Vol. 31, № 1. – P. 1-296.
23. Thomas W.G., Mendelsohn F.A. // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2003. – Vol. 35. – P. 774-779.
24. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in forearm vessels of humans with hypercholesterolemia / H.H. Ting [et al.] // Circulation. – 1997. – Vol. 95. – P. 2617-2622.
25. Weber M.A. The role of the new beta-blockers in treating cardiovascular heart disease / M.A. Weber // Am J Hypertens. – 2005. – Vol. 18, №12 (Pt. 2). – P. 169-176.

**CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION:
CURRENT STATUS OF THE PROBLEM
(LITERATURE REVIEW)**

I.A. Suchkov

The abstract represents major causes, consequences and methods of correction of endothelial dysfunction according to the data published in Russian and foreign literature.

***Key words:* endothelial dysfunction, correction, prophylaxis of restenosis.**

Сучков Игорь Александрович – к.м.н., ассист. кафедры ангиологии, сосудистой, оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

390026, г. Рязань, ул. Стройкова, д. 96. ОКБ.

Тел.: 8-(4912)-97-50-31 (раб.).

E-mail: Suchkov_med@mail.ru.