

**ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМАЯ СОСУДИСТАЯ РЕАКТИВНОСТЬ
ПРИ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И ФАКТОРАХ РИСКА****А.А. Николаева¹, К.Ю. Николаев¹, А.К. Овсянникова¹, Г.И. Лифшиц²**¹*ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*²*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8*

В данном обзоре отражены особенности эндотелий-зависимой сосудистой реактивности (ЭЗСР) у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий и при его различных клинических проявлениях. Обсуждаются механизмы нарушений ЭЗСР вследствие факторов риска — артериальной гипертензии, курения, наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям, повышенного потребления поваренной соли и т.д.

Ключевые слова: сосудистая реактивность, эндотелий-зависимые вазоактивные вещества, коронарный атеросклероз, факторы риска.

Взаимоотношения прессорных и депрессорных механизмов регуляции сосудистого тонуса как крупных сосудов, так и на микроциркуляторном уровне отражает сосудистая реактивность (СР). СР к вазоактивным веществам (ВАВ) выражается в способности сосудов изменять сопротивление кровотоку в ответ на гуморальный стимул. Сосудистая реактивность — собирательное понятие, оно включает в себя несколько составляющих. Во-первых, чувствительность сосуда к ВАВ, которая оценивается по пороговой концентрации ВАВ. С нее начинается изменение диаметра сосуда. Во-вторых, максимальный эффект, который оценивается по пиковому показателю вазоконстрикции или вазодилатации. Выделяют специфическую сосудистую реактивность (определяется реакцией «вещество—рецептор») и неспецифическую, которая зависит от целого ряда факторов. Это объем циркулирующей крови, активность симпатoadреналовой системы, количество специфических рецепторов и их чувствительность к ВАВ, обмен на-

трия в организме, система внутриклеточных посредников (циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), протеинкиназа С и др.), внутриклеточный уровень ионов Са, сократительные и регуляторные белки гладких мышц, их чувствительность к ионам Са, активность АТФазы, количество и размеры гладкомышечных клеток. Также к факторам относят структуру соединительнотканного матрикса и толщину сосудистой стенки, обуславливающую соотношение стенка/просвет сосуда. Данный показатель является одним из определяющих в конечном эффекте действия ВАВ, поскольку согласно уравнению Пуазейля сопротивление кровотоку пропорционально четвертой степени радиуса сосуда [1, 2]. Изменение соотношения стенки/просвет входит в понятие «ремоделирование сосуда». Под ним понимается адаптивная модификация функции и морфологии сосудов. Этот процесс включает две стадии: стадию функциональных изменений сосудов, связанную с вазоконстрикцией в ответ на трансмуральное давление и нейрогумораль-

Николаева Алевтина Андреевна — д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории неотложной терапии, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Николаев Константин Юрьевич — д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией неотложной терапии, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Овсянникова Алла Константиновна — канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Лифшиц Галина Израилевна — д-р мед. наук, зав. лабораторией персонализированной медицины, e-mail: gl62@mail.ru

© Николаева А.А., Николаев К.Ю., Овсянникова А.К., Лифшиц Г.И., 2015

ную стимуляцию, и морфологическую стадию, характеризующуюся структурным уменьшением просвета. При изменении величины просвета сосуда в результате его ремоделирования отмечается усиление процессов клеточной пролиферации и апоптоза, а также активации синтеза соединительнотканного матрикса и/или его деградации [3]. Характеристикой специфической СР является минимальная пороговая доза ВАВ, вызывающая изменение диаметра сосуда. Неспецифическую сосудистую реактивность в большей степени характеризует кривая «доза–эффект». Ключевым звеном СР является взаимодействие вазоактивного агента со специфическими для него рецепторами на мембране клетки. Агонист обратимо соединяется с рецептором, но этот комплекс быстро разрушается и становится возможным новый акт рецепции [4]. В настоящее время убедительно обоснована тесная связь функции эндотелия и сосудистой реактивности к ВАВ. Оксид азота модулирует не только сократительную активность гладкомышечных клеток, но и их рост [5, 6]. Специфическая сосудистая реактивность может быть эндотелий-независимой (ЭНСР) и эндотелий-зависимой (ЭЗСР). Так, ЭНСР развивается в ответ на введение некоторых нитросоединений, например нитроглицерина или нитропрусида натрия. Эти агенты являются донорами оксида азота, который непосредственно вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудов [7]. ЭЗСР – результат действия ряда вазоконстрикторов и вазодилататоров.

Известно, что некоторые прессорные (ангиотензин II, тромбин, норадреналин, адреналин и т.д.) и депрессорные (ацетилхолин, гистамин, брадикинин и т. д.) ВАВ опосредуют свое действие на сосудистый тонус через рецепторы эндотелия с выработкой вазоконстриктора – эндотелина-1 и вазодилататора – оксида азота (NO). Оксид азота является мощным вазодилататором, модулирующим тонус сосудов, приводящим к вазорелаксации опосредованно через повышение уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [8]. В физиологических условиях NO постоянно вовлечен в адаптацию сосудистой системы к повышенным метаболическим потребностям и физическим нагрузкам [9]. При заболеваниях избыток оксида азота вызывает увеличение периферической вазодилатации, как при вазоплегическом шоке, а недостаток NO может приводить к тяжелым заболеваниям, включая артериальную гипертензию и атеросклероз [10]. Снижение синтеза оксида азота является главным в развитии дисфункции эндотелия. Поэтому, казалось бы, нет ничего более простого, чем измерение NO в качестве маркера функции эн-

дотелия. Однако нестабильность и короткий период жизни молекулы оксида азота резко ограничивают применение этого подхода. Изучение же стабильных метаболитов NO в плазме или моче (нитратов и нитритов) не может рутинно применяться в клинике в связи с чрезвычайно высокими требованиями к подготовке больного к исследованию. Поэтому изучение СР к эндотелий-зависимым ВАВ, наряду с пробой реактивной гиперемии и оценкой гемостазических маркеров дисфункции эндотелия, является одним из способов определения функции эндотелия сосудов [11, 12].

Задолго до клинических проявлений атеросклероза, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, а также ряда других патологических процессов дисфункция эндотелия отмечается как на уровне крупных сосудов, так и в микроциркуляторном русле [5, 13, 14]. Известно, что при атеросклерозе ослаблены эндотелий-зависимые вазодилаторные механизмы и усилены вазопрессорные механизмы [15]. При различных формах ишемической болезни сердца (ИБС) отмечается неадекватная генерация оксида азота, тесно связанная с патогенезом этого заболевания. Острая окклюзия коронарной артерии и последующее восстановление кровотока нарушают образование NO. Ишемия миокарда также сопровождается увеличением синтеза NO [16]. Уровень нитритов/ нитратов (NO_x) в плазме связан с особенностями течения ИБС. Так, определение NO_x в сыворотке крови у различных групп больных ИБС дало следующие результаты: уровень NO_x при коронарном атеросклерозе с ангиографическим подтверждением был выше, чем в группе без ангиографического подтверждения, а в этой группе выше, чем у здоровых. В группе с ангиографически подтвержденным коронарным атеросклерозом концентрация NO_x выше у мужчин, чем у женщин, выше у пациентов с липидными и углеводными нарушениями, чем без них [17].

В исследовании P.L. Ludmer и соавт. впервые определено, что в коронарных артериях человека на участках, пораженных атеросклерозом, при введении ацетилхолина возникает вазоконстрикция [18]. При использовании интракоронарного ультразвукового исследования выявлена обратная связь между степенью расширения сосуда на увеличение кровотока и величиной атеросклеротической бляшки [19]. В стенозированных коронарных артериях в ответ на увеличение кровотока возникла вазоконстрикция, причем доказанная с помощью нескольких методов (пробой с ацетилхолином, физической нагрузкой, психологическим стрессом) [20]. Даже при «незначимых» стенозах коронарных артерий

(менее 70 %) выявлено снижение или отсутствие дилатации в ответ на предсердную стимуляцию по сравнению со здоровыми лицами [21]. продемонстрировано, что эндотелиальная дисфункция на ранней стадии коронарного атеросклероза обусловлена воспалением и ассоциирована с пролиферацией *vasa vasorum* [22].

Доказательством системности дисфункции эндотелия при коронарном атеросклерозе служат нарушения не только коронарной, но и периферической СР, обнаруженные в многочисленных исследованиях, доказывающих весьма прочную связь между изменениями в коронарном русле и реакцией периферических сосудов на эндотелий-зависимые вазодилататоры [23]. Так, при коронарном атеросклерозе выявлено снижение периферической микроциркуляторной СР к ацетилхолину, гистамину и серотонину, но не к эндотелий-независимому вазодилататору – нитропруссиду натрия. Флювастатин и лизиноприл быстро и существенно улучшали нарушенную микроциркуляторную СР. Это улучшение блокировалось при предварительном использовании ингибиторов NO-синтазы [24]. На основании этого можно сделать вывод о ключевой роли нарушений биосинтеза оксида азота в формировании изменений СР микроциркуляторного русла к эндотелий-зависимым ВАВ. Степень дисфункции эндотелия коронарных и периферических артерий, по данным литературы, зависит также от выраженности коронарного склероза. Так, при ангиографическом исследовании показано, что степень дилатации плечевых артерий при реактивной гиперемии была достоверно ниже в группе коронарного атеросклероза по сравнению со здоровыми и коррелировала с количеством пораженных сосудов и степенью максимального стеноза [25].

Выявлено, что кальциноз коронарных артерий различной величины обратно связан с сосудистой реактивностью к ацетилхолину. Это свидетельствует о том, что атеросклеротический процесс в коронарных артериях вне зависимости от степени выраженности сопряжен с существенным нарушением функции эндотелия [26]. По мнению L.J. Ignarro, C. Napoli (2004), повреждение эндотелия, вызванное атеросклерозом, ведет к уменьшению биоактивности эндотелиальной NO-синтазы с последующим нарушением выделения оксида азота [13]. Важным механизмом является повышенное разрушение NO свободными радикалами с последующим формированием каскада окислительных процессов в сосудистой стенке. Несмотря на то что главной мишенью атеросклеротического процесса являются крупные и средние артерии мышечного

типа, существуют сведения о нарушениях функционирования эндотелиальных клеток при атеросклерозе на различных сосудистых уровнях, в том числе и на микроциркуляторном [27]. Это может быть связано с нарушениями в структуре эндотелиального гликокаликса, который поражается при атеросклерозе как на макро-, так и микроциркуляторном уровне. Находясь на поверхности эндотелиальных клеток, гликокаликс состоит из комплекса отрицательно заряженных частиц – протеогликанов, глюкозаминогликанов, гликопротеинов и гликолипидов, а также различных энзимов, которые участвуют в регуляции лейкоцитарно-тромбоцитарной адгезии и играют существенную роль в поддержании сосудистого гомеостаза. Разрыв гликокаликса сопровождается увеличением чувствительности сосудов к атерогенным факторам [28].

Имеются различия в регуляции сосудистого тонуса у пациентов с острым коронарным синдромом по сравнению с группой пациентов со стабильной стенокардией. Так, в исследовании P. Bogarty и соавт. при проведении ангиографических проб, дополненных холодовой и физической нагрузками, выявлено, что у пациентов с нестабильной стенокардией отмечалось значительно большее уменьшение диаметра именно ответственной за нестабильность артерии по сравнению с реакцией артерий у пациентов со стабильной стенокардией [29]. Значительное снижение активности системы антиоксидантной защиты, в первую очередь каталазы, способствует более выраженным процессам перекисного окисления липидов на поверхности эндотелиальных клеток. Выявлено, что повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и угнетение антиоксидантной защиты (АОЗ) сочетаются с нарастанием тяжести стабильной ИБС, а особенно выражены эти изменения при ее нестабильном течении [30]. Снижение СР к эндотелий-зависимому вазодилататору – гистамину у больных с нестабильным течением ИБС и нарушениями липидного обмена связано с высоким уровнем холестерина и триглицеридов, активацией процессов ПОЛ и снижением АОЗ [31]. Известно, что длительная терапия статинами приводит к нормализации СР на уровне микроциркуляции и крупных сосудов [32].

Достаточно хорошо в настоящее время изучены особенности сосудистых реакций микроциркуляторного русла на эндотелий-зависимые ВАВ при остром инфаркте миокарда (ОИМ). При Q-негативном и Q-позитивном инфарктах миокарда был выявлен разный характер сосудистых реакций на эндотелий-зависимые

вазопрессоры — норадреналин, адреналин, ангиотензин II и эндотелий-зависимые вазодилататоры — аденозин, серотонин, гистамин. У больных с Q-негативном ОИМ исходно высокие показатели микроциркуляторной СР к вазопрессорам — адреналину и ангиотензину II, оставались повышенными до конца первой недели (к норадреналину еще меньше), однако при этом увеличивалась реакция микрососудов на вазодилататоры, особенно на серотонин. К концу второй недели СР к вазопрессорам возвращалась к норме, а к вазодилататорам — к исходным величинам. Иная динамика микроциркуляторной СР выявлена в группе больных с Q-позитивным ОИМ: исходно повышенные (с первых суток) сосудистые реакции на вазопрессоры в процессе наблюдения возрастали и достигли максимальных значений к концу стационарного периода наблюдения [33, 34].

Известно, что при ОИМ значительно увеличивается активность симпатoadреналовой системы, что индуцирует вазоконстрикцию [35]. В экспериментальном исследовании обнаружено, что периферическая СР к норадреналину при ОИМ повышена в сочетании с прессорной реакцией сосудов на различные концентрации ацетилхолина [36]. Таким образом, при ОИМ наблюдается сдвиг прессорно-депрессорного сосудистого баланса в сторону вазоконстрикторных реакций, и особенно такой сдвиг выражен при Q-позитивном ОИМ. У больных с тяжелым течением ОИМ обнаружено сочетание значительного снижения СР к эндотелий-зависимым ВАВ с нарушениями АОЗ и высоким уровнем серотонина крови [37]. У наиболее тяжелых больных ОИМ, особенно с последующим летальным исходом, появлялись признаки тяжелой дисфункции эндотелия — на фоне увеличения СР к прессорным ВАВ отмечалось резкое снижение СР к вазодилататорам, появление прессорной (парадоксальной) СР [38]. Прессорная СР на эндотелий-зависимые вазодилататоры (гистамин, ацетилхолин) обусловлена действием циклооксигеназы и выделением вазоконстрикторов — тромбоксана А₂ и простагландина H₂ [8]. Данный феномен рассматривается как проявление тяжелой дисфункции эндотелия и хорошо описан также на уровне крупных сосудов при их выраженном атеросклеротическом поражении [39]. При ОИМ прессорная (парадоксальная) реакция плечевой артерии на реактивную гиперемия встречается примерно в четверти случаев, и, напротив, при выраженном нарушении вазорегулирующей функции эндотелия отмечалось наиболее тяжелое течение ОИМ [40].

Влияние различных факторов риска на состояние эндотелий-зависимой сосудистой реак-

тивности активно изучается последние 25 лет. Обнаружено, что у лиц старших возрастных групп наблюдается снижение эндотелий-зависимых сосудистых реакций, причем СР микроциркуляторного русла к ацетилхолину умеренно снижается даже у людей пожилого возраста без признаков атеросклероза [41]. Следует отметить, что с возрастом снижение СР наблюдается не ко всем эндотелий-зависимым вазодилататорам. Так, установлено, что у пожилых людей эндотелий-зависимая вазорелаксация снижалась в ответ на тромбин и не менялась на брадикинин [42]. Предполагается, что дисфункция эндотелия, выявляемая при старении, отражает нормальные изменения эндотелиальных клеток. Эти клетки имеют ограниченную продолжительность жизни, после чего в них происходит апоптоз. Однако это может быть ускорено действием других факторов риска — гиперхолестеринемией, артериальной гипертонией, курением, сахарным диабетом. В сосудах образуются участки, лишенные эндотелия, что нарушает тесный контакт между эндотелиальными клетками. В отсутствии контактного торможения оставшиеся клетки начинают размножаться с целью закрыть обнаженный участок. Участвуют ли в этом циркулирующие стволовые клетки — неизвестно. Клетки после регенерации являются по своей природе истинно эндотелиальными, но функция их нарушена, так как происходит частичная потеря реакций, вовлекающих рецепторы клеточной мембраны в активацию NO-синтазы. На участках, покрытых такими неполноценными клетками, возникает хроническая нехватка оксида азота и, возможно, эндотелиального гиперполяризующего фактора, что служит пусковым механизмом развития атеросклероза [43].

Эндотелиальная дисфункция является не только неприменным атрибутом артериальной гипертензии (АГ), но и непосредственно участвует в ее поддержании и прогрессировании. Известно, что при АГ нарушается СР к эндотелий-зависимым ВАВ как на макро-, так и микроциркуляторном уровне, и основным механизмом данного феномена, по-видимому, является продукция циклоген-зависимых простагландинов (тромбоксана А₂ и простагландина H₂) и свободных радикалов кислорода, которые вызывают снижение активности оксида азота [44]. На начальных стадиях АГ отмечается преобладание прессорных сосудистых реакций над депрессорными, ассоциированное с гиперкортизолемией и нарушениями водно-солевого гомеостаза, и потенцируемое повышенным потреблением поваренной соли, а также психоэмоциональным напряжением [45–47]. Предполагается, что значительное снижение СР к гистамину на фоне

солевой нагрузки у лиц с начальными стадиями АГ связано с перераспределением натрия на уровне клеточных мембран и соединительнотканых элементов сосудистой стенке, и это способствует дальнейшему развитию артериальной гипертонии [48].

Дислипидемия рассматривается некоторыми исследователями как основной фактор формирования дисфункции эндотелия и нарушений эндотелий-зависимой СР [49]. Эндотелиальный барьер не только чисто механически регулирует проникновение липопротеинов и клеток в сосудистую стенку, но и выступает как тканевой элемент, активно продуцирующий различные медиаторы, регулирующие направленную миграцию моноцитов и других клеточных и гуморальных компонентов крови в атеросклеротическую бляшку [50]. В ряде клинических исследований выявлено, что при гиперхолестеринемии снижается СР к ацетилхолину [51]. Нарушение сосудистой реактивности к эндотелий-зависимым вазодилаторам при гиперхолестеринемии может быть следствием дефицита L-аргинина, нарушения активности NO-синтазы, а также результатом повышенного разрушения оксида азота на фоне оксидативного стресса. Гиперхолестеринемия уменьшает активность NO-синтазы вследствие повышения содержания блокирующего белка кавеолина, кроме этого в условиях гиперхолестеринемии в результате действия NO-синтазы продуцируются супероксид анионы, которые быстро инактивируют оксид азота [52]. Окисленные липопротеины низкой плотности ингибируют синтез и высвобождение NO, тем самым уменьшают эндотелий-зависимую вазодилатацию, стимулируют продукцию эндотелина и способствуют развитию эндотелиальной дисфункции [53].

Курение, несомненно, негативно воздействует на функцию эндотелия. Так, у молодых здоровых курильщиков выявлено нарушение функции эндотелия, причем степень расширения сосудов отрицательно коррелировала с количеством выкуриваемых сигарет. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации периферических артерий, вызванное курением, может быть обратимым у начинающих курильщиков [54]. Считается также, что дисфункция эндотелия зависит от длительности не только активного, но и пассивного курения [55]. Дилатация плечевых артерий при увеличении кровотока у бывших курильщиков выше, чем у продолжающих курить, но меньше, чем у некурящих. При этом увеличение кровотока достоверно меньше у курильщиков с гиперхолестеринемией в сравнении с курящими без дислипидемий. Уровень антител к окисленным липопротеинам низкой

плотности (ЛПНП) также был наибольшим у курящих с нарушениями липидного обмена. Это позволило предположить, что курение модифицирует уже измененную эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса у пациентов с дислипидемиями за счет увеличения окисленных ЛПНП [56].

Компоненты сигаретного дыма могут ингибировать эндотелиальную NO-синтазу, уменьшать биоактивность оксида азота и в результате – снижать СР микроциркуляторного русла к вазодилаторам [57]. При исследовании СР к ВАВ у курильщиков в отдельных работах установлено, что курение повышает СР к адреналину, особенно в коронарных артериях, и снижает эндотелий-зависимую вазодилатацию, не влияя на эндотелий-независимую [58]. Эндотелиальная дисфункция курильщиков восстанавливалась при назначении L-аргинина, являющегося субстратом синтеза NO [59]. Считается, что компоненты сигаретного дыма могут ингибировать эндотелиальную NO-синтазу, уменьшать биоактивность оксида азота и в результате снижать эндотелий-зависимую СР к вазодилаторам [57, 60].

С наличием ожирения связывают значительные нарушения функции эндотелия [61]. Обнаружено, что при ожирении снижается СР к ацетилхолину, и это, по мнению авторов исследования, связано с оксидативным стрессом, так как применение витамина С и индометацина в этой ситуации способствовало улучшению нарушенной сосудистой реактивности [62]. Даже у здоровых детей СР микроциркуляторного русла к ацетилхолину обратно связана с количеством жировой ткани [63]. Нарушения сосудистой реактивности к ацетилхолину при ожирении прямо ассоциированы с системным воспалением, особенно у женщин [64]. У пациентов с АГ микроциркуляторная сосудистая реактивность к ацетилхолину обратно связана с абдоминальным ожирением, курением, а также с наследственной отягощенностью по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям [65].

Имеются данные о гендерных особенностях эндотелий-зависимой СР. При сравнении группы молодых здоровых мужчин и женщин выявлено, что показатели реакции сосудистого тонуса, а именно увеличение кровотока при создании реактивной гиперемии, у женщин достоверно выше [66]. У здоровых мужчин наблюдается также более высокая СР к норадреналину, чем у женщин [67]. Эксперимент показал, что высокий уровень соотношения тестостерон/эстрадиол, характерный для мужчин, способствует повышению СР к норадреналину [68]. Есть данные, что СР к норадреналину регулируется

андрогенами и эстрогенами, причем первые ее потенцируют, а вторые снижают [69]. Определено, что применение эстрогенов потенцирует СР к ацетилхолину и реактивную вазодилатацию, а 17-бета-эстрадиол способствует повышению уровня оксида азота и простаглицлина и предотвращает развитие атером на ранней стадии в результате эндотелий-зависимых механизмов действия [70].

С ожирением связывают значительные нарушения функции эндотелия [71]. Известно также, что адипоциты висцеральной жировой ткани при ожирении в избытке синтезируют ряд гормонально-активных веществ: лептин, свободные жирные кислоты, фактор некроза опухоли- α , инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена, ангиотензиноген, ангиотензин II, интерлейкины, простаглицлины, а также эстрогены. Лептин – гормон, продуцируемый только адипоцитами висцеральной жировой ткани. В норме он регулирует чувство насыщения. Однако при метаболическом синдроме, несмотря на повышенное его содержание в крови, утрачивается чувствительность гипоталамических центров к нему и развивается относительная лептинорезистентность. Лептин, подобно инсулину, влияет на симпатическую нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Под действием избытка лептина, свойственного больным ожирением, также развивается дисфункция эндотелия внутрипочечных сосудов, проявляющаяся микроальбуминурией, ростом сывороточной концентрации эндотелина-1 и нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации [72]. В исследовании RIVUS на 1016 пациентах продемонстрировано, что высокий уровень лептина обратно связан с СР к ацетилхолину [73]. У пациентов с метаболическим синдромом, имеющих абдоминальное ожирение, дислипидемию и артериальную гипертензию, СР к гистамину снижена более чем в четыре раза, а СР к ацетилхолину в два раза по сравнению с контролем [74]. Таким образом, висцеральное ожирение способствует снижению эндотелиальной вазодилатации, причем в этом процессе участвуют многие патологические механизмы, характерные для ожирения: активация процессов перекисного окисления липидов, развитие синдрома инсулинорезистентности, липидные нарушения, лептинорезистентность.

Наследственные факторы также могут влиять на эндотелий-зависимую сосудистую реактивность. Так, обнаружено, что у подростков с высоким риском развития АГ на фоне наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям отмечалась высокая СР микроциркуляторного русла к норадреналину и

низкая к гистамину [75]. Выявлена связь между микроциркуляторной сосудистой реактивностью к адреналину и наследственной отягощенностью по ранней ИБС. Продемонстрировано, что вазоконстрикция на агонист α -адренорецепторов адреналин изменяется при отягощенной по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственности без наличия атеросклеротических изменений в коронарных артериях [76]. Вероятно, это обусловлено генетическими детерминантами дисфункции эндотелия. В последние годы появились данные об ассоциациях эндотелиальной дисфункции с полиморфизмами гена эндотелиальной NO-синтазы (4a/4b, Glu298Asp), гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (DD генотип), гена параоксаназа (RR генотип) и т. д. [77]. Показано, что наличие D аллели гена АПФ было связано со снижением депрессорной СР на микроциркуляторном уровне в области предплечья у практически здоровых людей [78].

Таким образом, можно сделать вывод о наличии ассоциаций коронарного атеросклероза и основных факторов риска с нарушениями эндотелий-зависимой сосудистой реактивности как на микро-, так и макроциркуляторном уровне. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований подтверждают концепцию о ключевой причинно-следственной взаимосвязи между эндотелий-зависимой сосудистой реактивностью и развитием и/или прогрессированием коронарного атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Штеренталь И.Ш., Золотова В.Ф., Мержиевская В.М. и др. Периферические механизмы регуляции артериального давления. Новосибирск: Наука, 1988. 176 с.
2. Николаев К.Ю., Гичева И.М., Лифшиц Г.И., Николаева А.А. Микроциркуляторная эндотелий-зависимая сосудистая реактивность и основные факторы риска // Бюл. СО РАМН. 2006. № 4. С. 63–66.
3. Шляхто Е.В., Моисеева О.М. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. 2002. Т. 8, № 2. С. 32–37.
4. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Попова Л.В. Сосудистая реактивность и эндотелиальные дисфункции при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (диагностика, лечение и профилактика). Новосибирск: ГПНТБ СО РАН, 2006. 192 с.
5. Николаев К.Ю. Эндотелиальная дисфункция и сосудистая реактивность к вазоактивным веществам при сердечно-сосудистой патологии // Омский научный вестн. 2003. № 23. С. 123–126.
6. Del Campo M., Sagredo A., Del Campo L. et al. Time-dependent effect of orchidectomy on vascular

- nitric oxide and thromboxane A2 release. Functional implications to control cell proliferation through activation of the epidermal growth factor receptor // PLoS ONE. 2014. Vol. 9, N 7.
7. **Ковалев И.В., Панов А.А., Баскаков М.Б. и др.** Влияние нитропрусида натрия на мембранный потенциал и механическое напряжение гладкомышечных клеток аорты крыс // Рос. физиол. журн. им. М.И. Сеченова. 1997. Т. 83, № 7. С. 70–76.
 8. **Lusher T.F., Barton M.** Biology of the endothelium // Clin. Cardiol. 1997. Vol. 20, Suppl. 2. P. I13–I110.
 9. **Rongen G.A., Smits P., Thien T.** Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role of nitric oxide. Physiology, pathophysiology and clinical implications // Netherland J. Medicine. 1994. Vol. 44, N 1. P. 26–35.
 10. **Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A.** Nitric oxide: physiology, pathology and pharmacology // Pharmacol. Rev. 1991. Vol. 43. P. 109–142.
 11. **Бувальцев В.И.** Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Междунар. мед. журн. 2001. № 3. С. 28–32.
 12. **Николаев К.Ю., Пархоменко Е.И., Лифшиц Г.И. и др.** Воспроизводимость показателей эндотелий-зависимой сосудистой реактивности микроциркуляторного русла // Омский науч. вестн. (Приложение). 2005. № 1. С. 198–200.
 13. **Ignarro L.J., Napoli C.** Novel features of nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase, and atherosclerosis // Cur. Atheroscler. Rep. 2004. Vol. 6, N 4. P. 281–287.
 14. **Migliacci R., Falcinelli F., Imperiali P. et al.** Endothelial dysfunction in patients with kidney failure and vascular risk factors: acute effects of hemodialysis // Ital. Heart J. 2004. Vol. 5, N 5. P. 371–377.
 15. **Davignon J., Ganz P.** Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // Circulation. 2004. Vol. 109 (23 Suppl 1). P. III 27–32.
 16. **Голиков П.П.** Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М.: Медпрактика, 2004. 180 с.
 17. **Akaraseenont P., Nuamchit T., Thavorn A. et al.** Serum nitric oxide levels in patients with coronary artery disease // J. Medic. Assoc. Thailand. 2001. Vol. 84, Suppl. 3. P. 5730–5739.
 18. **Ludmer P.L., Selwin A.P., Shook T.I. et al.** Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries // New Engl. J. Med. 1986. Vol. 315. P. 1046–1051.
 19. **Zeiber A.M., Krause T., Schachlinger V. et al.** Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia // Circulation. 1995. Vol. 91. P. 2345–2352.
 20. **Nishikawa Y., Ogawa S.** Importance of nitric oxide in the coronary artery at rest and during pacing in humans // J. Amer. Coll. Cardiol. 1997. Vol. 29. P. 85–92.
 21. **Heras M., Sam G., Roig E. et al.** Endothelial dysfunction of the non-infarct related, angiographically normal, coronary artery in patients with an acute myocardial infarction // Eur. Heart J. 1996. Vol. 17. P. 715–720.
 22. **Choi B.J., Matsuo Y., Aoki T. et al.** Coronary endothelial dysfunction is associated with inflammation and vasa vasorum proliferation in patients with early atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2014. Vol. 34, N 11. P. 2473–2477.
 23. **Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D. et al.** Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations // J. Amer. Coll. Cardiol. 1995. Vol. 26. P. 1235–1241.
 24. **Tiefenbacher C.P., Friedrich S., Bleeke T. et al.** ACE inhibitors and statins acutely improve endothelial dysfunction of human coronary arterioles // Amer. J. Physiol. 2004. Vol. 286. P. H1425 – H1432.
 25. **Neunteufl T., Katzenschlager R., Hassan A. et al.** Systematic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease // Atherosclerosis. 1997. Vol. 129. P. 111–118.
 26. **Никитин Ю.П., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И. и др.** Эндотелиальная дисфункция, гипертония, атеросклероз. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2014. 132 с.
 27. **Chen C.H., Henry P.D.** Atherosclerosis as a microvascular disease: impaired angiogenesis mediated by suppressed basic fibroblast growth factor expression // Proc. Assoc. Am. Phys. 1997. Vol. 109, N 4. P. 351–361.
 28. **Van den Berg V.M., Nieuwdorp M. Nieuwdorp M. et al.** Glycocalyx and endothelial (dys)function: from mice to men // Pharm. Rep. 2006. Vol. 58, Suppl. P. 75–80.
 29. **Bogarty P., Hackett D., Davies G. et al.** Vasoreactivity of the culprit lesions in unstable angina // Circulation. 1994. Vol. 90. P. 5–11.
 30. **Серкова В.К.** Клинико-биохимическая характеристика функциональных классов стенокардии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Харьков, 1985. 28 с.
 31. **Николаева А.А., Николаева Е.И., Попова Л.В. и др.** Динамика адаптационных индексов, перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при нестабильной стенокардии // Кардиология. 1998. Т. 38, № 7. С. 16–20.
 32. **Reriani M.K., Dunlay S.M., Gupta B. et al.** Effects of statins on coronary and peripheral endothelial function in humans: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2011. Vol. 18, N 5. P. 704–716.
 33. **Николаева А.А., Лифшиц Г.И., Штеренталь И.Ш. и др.** Прогностическая оценка сосудистой реактивности к вазоактивным веществам и клинического индекса тяжести у больных острым инфарктом миокарда // Кардиология. 1991. Т. 31, № 12. С. 21–24.
 34. **Николаева А.А., Лифшиц Г.И., Штеренталь И.Ш. и др.** Особенности нейроэндокринных нарушений регуляции при остром инфаркте миокарда в зависимости от тяжести течения заболевания // Кардиология. 1993. Т. 33, № 11. С. 60–63.
 35. **Witkowska M., Halawa B.** Beta-adrenergic receptors and catecholamines in acute myocardial infarction // Materia Medica Polonica. 1989. Vol. 21, N 3. P. 195–198.
 36. **Thomas D.P., Hudlicka O., Brown M.D. et al.** Alterations in small arterioles precede changes in limb skeletal muscle after myocardial infarction // Am. J. Physiol. 1998. Vol. 275, N 3. P. 1032–1039.
 37. **Николаева А.А., Лифшиц Г.И., Штеренталь И.Ш. и др.** Особенности изменений гистамин-серотони-

- новой системы у больных острым инфарктом миокарда в зависимости от тяжести течения заболевания // Кардиология. 1997. Т. 37, № 1. С. 41–44.
38. **Николаев К.Ю.** Сосудисто-гормональная реактивность при мягкой артериальной гипертензии и остром инфаркте миокарда — подходы к профилактике и лечению: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1998. 50 с.
39. **Караченцев А.Н.** Фармакологическая регуляция сократительной активности миоцитов венечных артерий при гистаминовом коронарораспаде: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 1989. 25 с.
40. **Богачев Р.С., Рафеенкова В.С.** Значение нарушений функции эндотелия у больных острым инфарктом миокарда // Мат. Рос. национал. конгр. кардиологов «Российская кардиология: от центра к регионам». Томск, 2004. С. 63–64.
41. **Rossi M., Cupisti A., Mariani S.** Endothelium-dependent and endothelium-independent skin vasoreactivity in the elderly // Aging. Clin. Exp. Res. 2002. Vol. 14, N 5. P. 343–346.
42. **Hatake K., Kakishita E., Wakabayashi I. et al.** Effect of aging on endothelium-dependent vascular relaxation of isolated human basilar artery to trombin and bradykinin // Stroke. 1990. Vol. 21. P. 1039–1043.
43. **Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э.** Старение и дисфункция эндотелия // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 4. С. 83–89.
44. **Taddei S., Vardis A., Mattei P., Salvetti A.** Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension // Hypertension. 1993. Vol. 21. P. 929–933.
45. **Николаев К.Ю., Николаева А.А., Скворцова Ю.Н., Куроедов А.Ю.** Новые методические подходы к оценке сосудистого и гормонального баланса у лиц с артериальной гипертензией // Кардиология. 1998. Т. 38, № 9. С. 38–41.
46. **Пиковская Н.Б., Подкодная О.А., Штеренталь И.Ш. и др.** Межэндокринные взаимодействия у больных с пограничной артериальной гипертензией с синдромом вегетососудистой дистонии и без него // Физиология человека. 1995. Т. 21, № 2. С. 110–116.
47. **Штеренталь И.Ш., Николаева А.А., Николаев К.Ю. и др.** Особенности гормональной и сосудистой реакции на кратковременную солевую нагрузку у больных пограничной артериальной гипертензией в зависимости от уровня психоэмоционального напряжения // Кардиология. 1993. Т. 33, № 10. С. 35–38.
48. **Штеренталь И.Ш., Николаев К.Ю., Мержиевская В.М. и др.** Особенности реакции прессорных и депрессорных регуляторных систем на повышенный прием поваренной соли при пограничной артериальной гипертензии // Там же. 1991. Т. 31, № 10. С. 47–50.
49. **Esenabhalu V.E., Schaeffer G., Graier W.F.** Free fatty acid overload attenuates Ca²⁺ signaling and NO production in endothelial cells // Antioxid. Redox. Signal. 2003. Vol. 5, N 2. P. 147–153.
50. **Saboor M., Moinuddin, Ajmal M., Ilyas S.** Functional status of vascular endothelium in diabetes mellitus // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. 2014. Vol. 26, N 2. P. 239–243.
51. **Khan F., Litchfield S.J., Stonebridge P.A., Belch J.J.** Lipid-lowering and skin vascular responses in patients with hypercholesterolaemia and peripheral arterial obstructive disease // Vasc. Med. 1999. Vol. 4, N 4. P. 233–238.
52. **Vogel R.A.** Cholesterol lowering and endothelial function // Am. J. Med. 1999. Vol. 107. P. 479–487.
53. **Kunz J.** Initial lesion of vascular aging disease (Atherosclerosis) // Gerontology. 2000. Vol. 46. P. 295–299.
54. **Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D. et al.** Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults // Circulation. 1993. Vol. 88, N 5, pt. 1. P. 2149–2155.
55. **Celermajer D.S., Adams M.R., Clarkson P. et al.** Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults // New Eng. J. Med. 1996. Vol. 334. P. 150–154.
56. **Heitzer T., Yla-Herttuala S., Lnomo J. et al.** Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL // Circulation. 1996. Vol. 93. P. 1346–1353.
57. **Barua R.S., Ambrose J.A., Eales-Reynolds L.J. et al.** Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation // Circulation. 2001. Vol. 104. P. 1905–1910.
58. **De Sousa P.** Coronary artery constriction is enhanced with nicotine and propranolol, particularly after endothelial damage // Clin. Physiol. 1991. Vol. 11, N 2. P. 143–152.
59. **Butler R., Morris A.D., Struthers A.D.** Cigarette smoking in men and vascular responsiveness // Brit. J. Clin. Pharmacol. 2001. Vol. 52, N 2. P. 145–149.
60. **Dharmashankar K., Welsh A., Wang J. et al.** Nitric oxide synthase-dependent vasodilation of human subcutaneous arterioles correlates with noninvasive measurements of endothelial function // Am. J. Hypertens. 2012. Vol. 25, N 5. P. 528–534.
61. **Naderali E.K., Williams G.** Prolonged endothelial-dependent and -independent arterial dysfunction induced in the rat by short-term feeding with a high-fat, high-sucrose diet // Atherosclerosis. 2003. Vol. 166, N 2. P. 253–259.
62. **Perticone F., Ceravolo R., Candigliota M. et al.** Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress. Protective effect of vitamin C // Diabetes. 2001. Vol. 50. P. 159–165.
63. **Khan F., Green F.C., Forsyth J.S. et al.** Impaired microvascular function in normal children: effects of adiposity and poor glucose handling // J. Physiol. 2003. Vol. 551, N 2. P. 705–711.
64. **Suboc T.M., Dharmashankar K., Wang J. et al.** Moderate Obesity and Endothelial Dysfunction in Humans: Influence of Gender and Systemic Inflammation // Physiol. Rep. 2013. Vol. 1, N 3.
65. **Nikolaev K.Y., Nikolaeva A.A., Lifshits G.I., Khodanov A.I.** Associations of microcirculatory endothelium-dependent vascular reactivity with cardiovascular risk factors in patients with essential hypertension // Circulation. 2012. Vol. 125, N 19. P. e133.
66. **Uehata A., Lieberman E.I., Meredith I. et al.** Non-invasive assessment of flow-mediated vasodilatation in

- brachial arteries: diminished response in young males compared to females // *Circulation*. 1992. Vol. 86, Suppl. 1. P. 1–62.
67. **Kneale B.J., Chowienczyk P.J., Brett S.E.** Gender differences in sensitivity to adrenergic agonists of forearm resistance vasculature // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 36, N 4. P. 1233–1238.
68. **Ceballos G.M., Villalobos M.J.G., Recamier L.M. et al.** Changes in the vasoconstrictor action of noradrenaline and in its receptor-binding kinetics induced by sex hormones // *Arch. Inst. Cardiol.* 1991. Vol. 61, N 5. P. 407–411.
69. **Karanian J.W., Ramwell P.W.** Effect of gender and sex steroids on the contractile response of canine coronary and renal blood vessels // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1996. Vol. 27, N 3. P. 31–319.
70. **Arnal J.F., Fontaine C., Billon-Galés A. et al.** Estrogen receptors and endothelium // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. Vol. 30, N 8. P. 1506–1512.
71. **Naderali E.K., Williams G.** Prolonged endothelial-dependent and -independent arterial dysfunction induced in the rat by short-term feeding with a high-fat, high-sucrose diet // *Atherosclerosis*. 2003. Vol. 166, N 2. P. 253–259.
72. **Сагинова Е.А., Федорова Е.Ю., Фомин В.В. и др.** Формирование поражения почек у больных ожирением // *Терапевт. арх.* 2006. № 5. С. 30–31.
73. **Gonzalez M., Lind L., Söderberg S.** Leptin and endothelial function in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PI-VUS) study // *Atherosclerosis*. 2013. Vol. 228, N 2. P. 485–490.
74. **Попова Л.В., Николаев К.Ю., Николаева А.А. и др.** Роль оценки метаболического синдрома и сосудистой реактивности к вазоактивным веществам в профилактике и лечении атеросклероза и его осложнений // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2006, № 1. С. 58–61.
75. **Коптева Л.М.** Оценка здоровья подростков и подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в условиях поликлиники: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2004. 24 с.
76. **Попова Л.В., Николаев К.Ю., Лифшиц Г.И. и др.** Сосудистая реактивность и наследственная отягощенность при ранней ишемической болезни сердца // *Вест. НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2008. Т. 6, № 2. С. 39–43.
77. **Пчелина С.Н., Сироткина О.В., Шейдина А.М. и др.** Генетические факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста // *Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике*. Вып. 6. Новосибирск, 2004. С. 24–58.
78. **Argaro G., Solini A., Monauni T.** ACE Genotype and endothelium-dependent vasodilation of conduit arteries and forearm microcirculation in humans // *Atheroscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2001. Vol. 21. P. 1313.

ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASCULAR REACTIVITY IN CORONARY ATHEROSCLEROSIS AND RISK FACTORS

A.A. Nikolaeva¹, K.Yu. Nikolaev¹, A.K. Ovsyannikova¹, G.I. Lifchits²

¹*Research Institute of Internal and Preventive Medicine
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

²*Institute of Chemical biology and Fundamental Medicine of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademik Lavrent'ev av., 8*

In this review describes the peculiarities of endothelium-dependent vascular reactivity (EDVR) in patients with coronary atherosclerosis and its clinical manifestations. The mechanisms of the disorders EDVR due to the risk factors – arterial hypertension, smoking, family history of cardiovascular disease, high salt intake, etc are discussed in this paper.

Keywords: vascular reactivity, endothelium-dependent vasoactive substances, coronary atherosclerosis, risk factors.

Статья поступила 28 февраля 2015 г.