

АГЛЯДЫ

УДК 611.018.74–005:616.13–004.6

С. Г. КРИВОРОТ

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, РОЛЬ В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

*Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск,
e-mail: naumenko.sveta@mail.ru*

(Поступила в редакцию 14.11.2013)

Высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Республике Беларусь и в других странах Восточной Европы, в 3–4 раза превосходящая показатели стран Запада (Франция, Финляндия, Япония и др.), привела не только к появлению термина «сверхсмертность», но и требует принятия срочных мер по осуществлению демографической безопасности. По данным статистической отчетности в Беларуси за 2011 г. в структуре смертности болезни системы кровообращения занимают первое место, на их долю приходится 51,9 % [1]. Смертность пациентов, связанная с ССЗ, в основании развития которых лежит атеросклеротическое поражение сосудов, достигает угрожающих цифр и является важнейшей проблемой общества, так как умирают люди работоспособного возраста – от 25 до 64 лет [2]. Продолжают представлять большой интерес ранние признаки и начальные стадии развития атеросклероза, проявление первых признаков атеросклероза в раннем детстве и прогрессирование его в подростковом возрасте [3, 4].

В соответствии с современными представлениями эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в развитии многих ССЗ, прежде всего в патогенезе атеросклероза и его осложнений [5]. Стало очевидно, что эндотелий является сложной метаболической системой и активно функционирующим органом по регулированию многих физиологических процессов [6]. В норме эндотелий обладает способностью координировать 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 [7, 8].

С целью предотвращения развития и прогрессирования атеросклероза остается актуальным и перспективным выявление дисфункции эндотелия (ДЭ) и разработки методов лабораторной диагностики данной патологии на начальных (доклинических) этапах его развития.

Гистогенез и физиологическая функция эндотелия

Термин **эндотелий** (от греч. *endon*- внутри + *thele*- сосок) предложен в 1865 г. W. His как дополнительный к термину «эпителий». В настоящее время общепризнана теория возникновения сосудистого эндотелия из кровяных островков внезародышевой и зародышевой мезенхимы и термин «**эндотелий**» (синоним – «сосудистый эндотелий») применяется только для обозначения внутренней клеточной выстилки кровеносного и лимфатического русла [9].

В ходе цитодифференцировки эндотелиальных клеток (ЭК) происходит появление специализированных форм сосудистого эндотелия (соматического, фенестрированного, синусоидного ти-

пов, решетчатый эндотелий синусного типа, высокий эндотелий посткапиллярных венул). Эти формы не являются генетически детерминированными: под влиянием различных факторов тип эндотелия может локально изменяться, в культуре отмечается тенденция к утере эндотелиоцитами своих специфических особенностей. В различных участках сосудистой системы ЭК находятся в неодинаковых условиях гемодинамики и метаболизма, вследствие чего они отличаются по ориентации относительно оси сосуда, форме, размерам, свойствам ядра и цитоплазмы. Данное свойство эндотелия выделено Н. А. Шевченко и обозначается как полиморфизм или гетероморфизм [10]. Морфологическая гетерогенность ЭК магистральных сосудов по размеру клеток, содержанию белка и ploидности является отличительной чертой эндотелия человека от эндотелия экспериментальных животных. Наибольшее развитие исследования морфологической гетерогенности эндотелия получили в конце 1970-х – начале 80-х годов, когда об этом явлении впервые заговорили, как о процессе, возможно связанном с атерогенезом. Увеличение относительного содержания гигантских многоядерных или так называемых «вариантных» («variant») ЭК в пораженных атеросклерозом сосудах и возрастные корреляции позволили предположить, что эти клетки и являются искомым морфологическим базисом атеросклероза [11].

Другой формой морфологической гетерогенности эндотелия магистральных артериальных сосудов человека является способность ЭК формировать группы – кластеры, состоящие из клеток приблизительно одного размера и формы. Постоянство, с которым кластеризованный эндотелий выявляется в зонах, предрасположенных к развитию атеросклероза (места ответвления боковых ветвей и бифуркации, наиболее подверженных действию повреждающих гемодинамических факторов), и участках, окружающих уже существующие атеросклеротические бляшки, свидетельствует, что данная форма гетерогенности может иметь непосредственное отношение к процессам атерогенеза [12, 13].

Пограничное положение эндотелия между кровью и рабочими элементами органов обуславливает выполнение трех основных задач: 1) обеспечение непрерывного обмена веществ, 2) поддержание тромборезистентности люминальной поверхности эндотелиоцитов, 3) участие в синтезе и метаболизме различных биологически активных веществ.

В эндотелии микроциркуляторного русла преобладает обменная, а в магистральных сосудах – метаболическая и синтетическая функции [14]. В физиологических условиях эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус [15–17].

Особое место занимает эндокринная функция сосудистого эндотелия: широкая распространенность сосудов в организме, их способность синтезировать большое количество биологически активных веществ оказывает настолько серьезное воздействие на функционирование сердечно-сосудистой системы (ССС), что впору считать эту функцию и регуляторной. В нормально функционирующем эндотелии поддерживается баланс противоположно действующих релаксирующих и констрикторных, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов, и в каждом отдельном случае эндотелий согласовывает, уравнивает соотношения этих веществ, подгоняя уровень кровоснабжения к потребностям данных тканей [17, 18]. По скорости образования в эндотелии различных факторов (что связано во многом и с его структурой), а также по преимущественному направлению секреции этих веществ (внутриклеточная или внеклеточная) можно разделить вещества эндотелиального происхождения на следующие группы [19]: 1) факторы, постоянно образующиеся в эндотелии (оксид азота NO, простациклин); 2) факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор фон Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена); 3) факторы, синтез которых резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), молекулы клеточной адгезии (МКА) – ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин); 4) факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (тканевой тромбопластин, тканевой активатор плазминогена (t-PA)) либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С).

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 сегмента.

Дисфункция эндотелия при атеросклерозе

Исследования последних 10–20 лет существенно изменили представление о повреждении эндотелия и его роли в развитии атеросклероза, и в настоящее время под этим термином подразумевают не механическую травму, а сложный комплекс изменений внутриклеточного метаболизма, приводящих к «дисфункции» ЭК. Это и изменение барьерной функции, и нарушение регуляции сосудистого тонуса, фибринолитической активности, иммунологических и провоспалительных параметров клеток, последствием чего могут являться нарушенная реактивность сосудов и вазоспазм, адгезия, трансмиграция и накопление в интиме клеток гематогенного происхождения, проникновение и отложение в субэндотелиальном пространстве липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [20, 21], а также нарушение процессов регенерации самих ЭК [22, 23]. Как известно, главными факторами, повреждающими эндотелий, являются атерогенные факторы риска, которых насчитывают более 200. Однако основными из них являются гипертензия, курение и повышенный уровень холестерина в плазме крови [24].

В прошлом веке было предложено несколько десятков гипотез: в 1852 г. Рокитанским, в 1949 г. Дьюгитом – тромбогенная; в 1856 г. Вирховым – инфекционная; в 1976 г. Бендиттом – моноклональная (опухолевая); в 1915 г. Аничковым, 1946 г. Халатовым – инфильтрационно-комбинационная; в 1974 г. Goldstein – рецепторная; в 1973 г. Ross – повреждение эндотелия; в 1979 г. Климовым, Зубжицким, Нагорневым – аутоиммунная [25], которые объясняют происхождение и прогрессирование атеросклеротического процесса, однако ни одна из них не является общепризнанной и окончательно доказанной. Традиционно патофизиология атерогенеза тесно увязывается с липидной теорией [24–27] и она является доминирующей, поскольку существует достаточное количество подтверждающих научных положений [28–34]. Самыми популярными и аргументированными остаются гипотезы, дополняющие друг друга: «Ответ на повреждение» и «Ответ на удержание частиц». Согласно первой, атеросклеротический процесс возникает как ответная реакция на повреждение эндотелия сосудов, при котором происходит анатомическое разрушение и десквамация ЭК [35]. Однако экспериментальные данные последних лет, посвященные патофизиологии взаимодействия липопротеинов крови со стенкой сосуда, показали, что взаимодействие между аполипотеинами и рецепторами клеток эндотелия происходит на более ранних этапах, чем повреждение эндотелия, тем самым подтверждая вторую гипотезу («Ответ на удержание частиц») [24, 36, 37]. В последние годы все больше внимания уделяется возможной взаимосвязи патогенеза атеросклероза и воспаления в сосудистой стенке [38, 39]. Обращает на себя внимание то, что признаки локального неспецифического воспалительного процесса при атеросклерозе прослеживаются с самых ранних стадий развития поражения стенки сосуда и до момента дестабилизации и повреждения атеросклеротической бляшки [40, 41].

Биохимические маркеры дисфункции эндотелия

Одним из ведущих направлений в изучении патогенеза ДЭ при различных заболеваниях остается исследование биологических маркеров, характеризующих функциональное состояние эндотелиальной выстилки сосудистого русла. В связи с тем что в процессе атерогенеза нарушается баланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциальное защитное действие, активными веществами, связанными с деятельностью эндотелия, и факторами, повреждающими стенку сосуда, рядом авторов [42–45] с целью оценки ранних рисков развития ДЭ и распознавания начальных стадий развития атеросклероза предлагается определение содержания в крови веществ, образующихся в эндотелии и выделяемых им при разных стадиях атерогенеза.

Основная защитная роль в интактном эндотелии отведена NO, обеспечивающему вазодилатацию, торможение экспрессии МКА, а также агрегации тромбоцитов, антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие. Ранние проявления атеросклероза связаны

со снижением биодоступности NO в ответ на фармакологические и гемодинамические воздействия [46], нарушение эндотелийзависимого расслабления сосудов обусловлено и изменением метаболизма NO в стенке сосуда (изменение активности или дефицит субстрата для NO-синтазы, ускоренная деструкция NO и т. д.) [47].

В свою очередь основная физиологическая роль миграции клеточных компонентов крови в интиму и субинтимальные оболочки сосуда заключается в участии лейкоцитов в различных механизмах защиты организма [48]. Уже в процессе взаимодействия с эндотелием клетки крови частично активируются [49], их дальнейшая судьба определяется как минимум двумя факторами: межклеточным матриксом и комплексом биологически активных молекул, продуцируемых самими клетками крови, эндотелием, гладкомышечными клетками.

Вся последовательность дальнейших событий в интиме возможна лишь при условии существования участков функционально измененного, активированного эндотелия, экспрессирующего молекулы, участвующие в привлечении гематогенных клеток. Трансэндотелиальная миграция лейкоцитов является сложным процессом, прежде всего результатом активации ЭК и лейкоцитов с экспрессией на их поверхности различных классов генов, кодирующих МКА [48], среди которых наибольший интерес во взаимодействии с сосудистой стенкой представляют селектины (Е-, Р- и L-селектины), интегрины (β 1-интегрин, VLA-4; β 2-интегрины – LFA-1 (CD11a/CD18) и MAC-1 (CD11b/CD18); β 3-интегрин, CD61) и суперсемейство иммуноглобулинов (ICAM-1, VCAM-1) [49–53]. Уже на ранних стадиях атерогенеза повышенный синтез эндотелиальных МКА провоцируют прикрепление лейкоцитов, моноцитов и Т-лимфоцитов к поверхности эндотелия артерий с последующей трансмиграцией их в артериальную интиму [54, 55].

ДЭ ассоциируется не только с экспрессией на поверхности ЭК МКА, но и с секрецией эндотелием тромбогенных и атромбогенных веществ, участвующих в гемостазе и тромбозе. К веществам, инициирующим адгезию и агрегацию тромбоцитов, относятся ФВ, фактор активации тромбоцитов, аденозиндифосфат, тромбоксан A₂. Секреция атромбогенных веществ определяет тромборезистентность кровеносных сосудов. Нарушение участия эндотелия в регуляции фибринолиза является важным звеном в патогенезе многих заболеваний, в том числе атеросклероза, и оказывает существенное влияние на динамику тромбоза. Исследователями было установлено, что окисленные ЛПНП снижают фибринолитическую активность эндотелия, подавляя секрецию t-PA и увеличивая высвобождение PAI-1, тем самым провоцируя развитие внутрисосудистого тромбоза и атеросклероза [43, 56].

Высокоспецифическим маркером повреждения эндотелиальной выстилки сосудов также является содержание в крови циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭК), которые впервые были выделены Bouvier, Gaynor и Hladovec и их коллегами свыше 30 лет назад [57, 58], а также их микрочастиц [59, 60]. Большинство обнаруживаемых ЦЭК представлены дифференцированными десквамированными клетками [57], которые имеют микрососудистое происхождение. Механизм десквамации ЭК является комплексным, в который включены многие факторы, такие как механическое повреждение интимы сосудов, классические факторы риска атеросклероза, изменение эндотелиальных/субэндотелиальных МКА, активация протеаз, некроз и/или апоптоз ЭК [61], а сам процесс отражает обновление эндотелия, утратившего способность выполнять присущие ему функции вследствие старения или воздействия повреждающих факторов. Установлено, что степень повышения числа ЦЭК коррелирует с тяжестью повреждения эндотелия [62].

До недавних пор местная миграция и пролиферация ЭК в месте повреждения рассматривались как принципиальный механизм восстановления эндотелиальной выстилки сосуда, однако, в 1997 г. T. Asahara et al. среди общего пула ЦЭК были описаны циркулирующие ЭК-предшественники (цЭКП) [63]. По современным представлениям цЭКП участвуют в репарации эндотелия путем замещения поврежденных клеток, а также в неоваскуляризации ишемизированных тканей [64]. Путь цЭКП из костного мозга до эндотелиальной выстилки сосуда представляет собой последовательность хорошо скоординированных механизмов привлечения ЭКП в поврежденную сосудистую стенку и зоны ишемии, включающих хемотаксис, адгезию и трансэндотелиальную миграцию клеток, после чего происходит дифференцировка ЭКП в зрелые ЭК [65].

Современные представления о ЭКП и их роли в патогенезе патологии ССЗ формируются на основании экспериментальных данных, к настоящему моменту среди ЭКП выявлены два подтипа, которые представлены ранними и поздними ЭКП [63, 66]. При этом CD133-позитивные ЭКП, имеющие фенотип CD133+/CD34+/VEGFR-2+/VE-cadherin-, считаются более ранними ЭКП, недавно покинувшими костный мозг. ЭКП, изолированные из периферической крови, утрачивают экспрессию маркера CD133 и постепенно начинают дифференцироваться, экспрессируя маркеры CD133-/CD34+/-/VEGFR-2+/CD14-/VE-cadherin+/eNOS+/von Willebrand factor+, характерные для зрелых ЭК. Было показано активное участие обеих субпопуляций ЭКП в процессах васкулогенеза, ангиогенеза и артериогенеза, а также в репарации эндотелия, однако разными механизмами, так ранние ЭКП осуществляют паракринную регуляцию, поздние ЭКП непосредственно встраиваются в сосудистый эндотелиальный монослой [67].

Отмечено, что у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском не только снижается количество ЭКП по сравнению с этими показателями у практически здоровых людей, но и ускоряется процесс их старения, нарушается процесс их мобилизации, что может отражать недостаточность репарации эндотелиальной выстилки сосуда [68, 69].

Современные лабораторные методы оценки состояния эндотелиальной функции

В настоящее время продолжает оставаться чрезвычайно важной и ответственной задачей проведение лабораторных исследований эндотелиальной дисфункции. В зарубежной и отечественной литературе достаточно подробно описана роль в патогенезе атеросклероза и ИБС маркеров воспаления, таких как высокочувствительный С-реактивный белок, фибриноген, фактор некроза опухолей, интерлейкины [70]. В последние годы исследуя маркеры ЭД, основное внимание сосредоточили на определении уровней Р- и Е-селектинов, ИЛ-6 [71], эндотелина-1, гомоцистеина [72], ассоциированного с беременностью белка-А плазмы [73]. В качестве потенциальных гуморальных маркеров ДЭ также рассматриваются дефицит NO, концентрация его конечных метаболитов [46], инсулиноподобный фактор роста и ангиотензин II, активность фактора Виллебанда [74–76]. Наибольшие перспективы в диагностике атерогенеза связывают с использованием растворимых форм МКА (sICAM-1, sVCAM-1 и sPECAM-1) как независимых маркеров воспаления [75, 77].

Авторы А. И. Инжутова, А. Б. Салмина и соавт. полагают, что одним из наиболее точных современных маркеров ДЭ является увеличение титра антител к фосфолипидам (ФЛ). Антифосфолипидные антитела, обладая способностью перекрестно реагировать с компонентами мембран ЭК и внеклеточного матрикса, способны стимулировать прокоагулянтную активность эндотелия, приводить к гиперэкспрессии МКА и апоптозу ЭК [78].

Наряду с перечисленными лабораторными маркерами, которые перспективны в ранней диагностике атеросклеротического поражения сосудов и оценки риска кардиоваскулярных сосудистых осложнений может использоваться широкий спектр неинвазивных инструментальных методов. Для косвенной оценки ЭД (функциональной констрикции сосудов) применяют пробы с использованием реовазографического, сфигмографического или доплерографического методов исследования [79]. В настоящее время для оценки сосудистой реактивности при помощи ультразвука высокого разрешения используют эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией по D. S. Celermajer et al. [80].

Морфологические проявления дисфункции эндотелия при атерогенных повреждениях сосудов

Микроскопические исследования показали, что развитие атерогенных повреждений стенки сосуда опережает появление клинической симптоматики атеросклероза на годы и десятилетия. За этот период времени процесс проходит стадии от липидной инфильтрации, жировой полосы до неосложненной и осложненной атеросклеротической бляшки. Динамику этого процесса позволяют оценить визуализирующие методики чаще на стадии выраженных изменений. Важным моментом в инициации атеросклеротических изменений в сосудистой стенке является нарушение

ние проницаемости эндотелиального барьера [25]. Показано, что при гиперхолестеремии изменяется структура эндотелия: увеличивается содержание холестерина (ХС) и соотношение ХС/ФЛ в мембране ЭК, что приводит к нарушению барьерной функции эндотелия и повышению его проницаемости для ЛПНП и ЛПОНП (ЛП очень низкой плотности), которые являются наиболее атерогенными липопротеинами крови [81, 82]. Легко проникая в стенку сосуда через поврежденную эндотелиальную мембрану, ЛПНП и ЛПОНП подвергаются различной степени модификации [83]. В результате возникает инфильтрация и отложение в субэндотелиальном слое избыточного количества ЛПОНП и ЛПНП [27]. ЭК имеют, помимо апо В, Е-рецепторов скэвенджер-рецепторы и поэтому обладают способностью захватывать модифицированные ЛПНП. Однако опыты, проведенные на культуре ЭК, показали, что, несмотря на активный захват ацетилированных ЛПНП этими клетками с помощью скэвенджер-рецепторов, никогда не наблюдалось накопления в клетках значительных количеств ХС и его эфиров [84]. По-видимому, это можно объяснить тем, что ЭК присуща высокая ретроэндоцитозная активность, благодаря которой происходит удаление избыточных количеств захваченных ЛП из клетки. Еще один путь, предохраняющий ЭК от накопления в ней ХС и функционирующий в целостном организме, – удаление неэстерифицированного ХС из клеточной мембраны с помощью ЛПВП (ЛП высокой плотности) [85].

На клеточном уровне ДЭ может быть связана с повреждением и ускоренным апоптозом ЭК, происходящими вследствие длительного или повторяющегося воздействия сердечно-сосудистых факторов риска. Физиологически отрегулированный апоптоз особенно важен при развитии ССС. В большинстве взрослых тканей сосудистые ЭК выживают в течение длительных периодов (месяцев, годов), физиологическая гибель выражена слабо (0,3–0,9 об.% всех ЭК), и характеризуются высокой стабильностью, что подтверждается редким обнаружением апоптотических ЭК в интимах сосудов в норме [86, 87]. С. Г. Криворот и соавт. [88] в исследованиях с использованием атерогенных диет на экспериментальных животных (крысы, кролики) пришли к заключению, что самый ранний, распространенный и специфичный признак структурных повреждений сосудов (аорты и коронарных артерий) при гиперхолестеринемии – это дегенеративные изменения в эндотелиоцитах (неоднородность цитоплазмы, резкая гиперхромия (кариопикноз) ядер ЭК, набухание клеток), десквамация ЭК, очаговая гиперплазия интимы аорты и коронарных артерий и апоптоз ЭК.

Данные литературы и исследования последних лет демонстрируют, что окисленные ЛПНП, преодолевая эндотелиальный слой и проникая в субэндотелиальную интиму, становятся токсичными для различных типов клеток и могут вызывать апоптоз не только в культивируемых ЭК коронарной артерии человека (HCAECs) [35], но и индуцировать апоптоз всех клеток стенки сосуда, вовлеченных в атерогенез, включая ЭК и ГМК, моноциты/макрофаги, фибробласты человека и экспериментальных животных [88]. Благодаря многим исследованиям в культуре клеток было установлено, что окисленные ЛПНП могут стимулировать апоптоз ЭК артерий как через рецепторный путь (Fas/FasL, фактора некроза опухолей рецептор I), так и через митохондриальный (Bax/Bcl-2, цитохром c). Апоптоз, имеющий место в областях атеросклеротического поражения, играет роль в устранении дефектных ЭК и в дестабилизации бляшки. Этот сложный «патогенетический каркас» может способствовать коронарным атеротромботическим событиям [90]. Наиболее часто апоптозу внутри атеромы подвергаются макрофаги, ЭК и гладкомышечные клетки [91]. Небольшой процент апоптотических клеток приходится на Т- и В-лимфоциты, и апоптоз полностью отсутствует среди нейтрофилов [92]. S. Dimmeler и I. Escargueil-Blanc в своих работах рассмотрели потенциальную роль окислительных механизмов в развитии апоптоза ЭК, что позволило им предположить решающую роль апоптоза на ранних стадиях атерогенеза [35]. По данным L. Eiselein et al., продукты гидролиза триглицеридов усиливают проницаемость эндотелия, в частности и путем индукции апоптоза его клеток [93].

Т. Э. Владимирской и соавт. [94] установлено, что компенсаторно-дистрофические изменения и интенсивный апоптоз ЭК обуславливают усиление инфильтрации липидами (повреждения ЭК) интимы коронарных артерий, снижение темпов и толщины формирования фиброзной покрышки и в итоге приводят к дестабилизации бляшки. Апоптоз ЭК в сосудах бляшки нарушает

ее трофику, усиливает интенсивность дистрофических изменений, в результате чего повышается риск изъязвления бляшки и развития тромбозов. Снижение интенсивности фагоцитоза в результате апоптотической гибели макрофагов ведет к нарушению утилизации поврежденных клеток и расширению зоны атероматоза. По мере прогрессирования атеросклероза выраженность и распространенность апоптоза гладких миоцитов, макрофагов и эндотелиоцитов снижается, и преобладают процессы некроза клеток как исход апоптоза. Полученные данные показали, что снижение апоптотического индекса ЭК, гладкомышечных клеток и пенистых макрофагов на стадии атероматоза является фактором дестабилизации атерогенных повреждений коронарных артерий. При надрыве фиброзной покрышки, т. е. поверхностном ее повреждении, наблюдается наименьший апоптотический индекс всех клеточных компонентов стенки сосуда [95]. Можно предположить, что апоптоз ЭК, выстилающих сосудистую стенку, нарушает барьерную функцию эндотелия и способствует проникновению высокомолекулярных белково-липидных комплексов в пораженный сосуд, что в свою очередь провоцирует прогрессирование атеросклеротических изменений сосудов. Результаты цитологического анализа мазков-отпечатков аорты показали, что в зоне атеросклеротических повреждений имеет место резкое снижение количества типичных эндотелиоцитов и замещение их гетерогенным эндотелием (многоядерные ЭК, ЭК с гигантскими ядрами). При атипическом митозе в наиболее полной мере сохраняются теснейшие контакты клетки с подстилающими ее тканями и окружающими клетками эндотелиального пласта. Вероятно, такой механизм компенсации патологических изменений эндотелиального пласта в основном и определяет накопление в нем двужадерных и многоядерных клеток, аналогов полиплоидных форм [96].

Интенсивность исследований проблемы апоптоза ЭК в последние годы связана с рядом обстоятельств. Прежде всего, появились методические возможности регистрации различных проявлений апоптоза и анализа его молекулярных механизмов, которые тесно связаны с механизмами других актуальных явлений (например, активацией клеток и связанной с ней сигнальной трансдукцией) [94]. Накопленные к настоящему времени данные доказывают, что программируемая клеточная смерть, захватывающая все клеточные элементы атеросклеротической бляшки, является главным событием патофизиологических механизмов атеросклероза, имеющим отношение к нестабильности бляшки, ее разрыву и образованию тромба [91, 98]. Регуляция взаимодействия ЭК с подлежащим внеклеточным матриксом может также играть существенную роль, потому что при ранних апоптотических процессах разрушаются нормальные взаимоотношения ЭК–внеклеточный матрикс [60, 94], увеличивается проницаемость сосудистой стенки для цитокинов, факторов роста, липидов, повышается адгезия лейкоцитов, а также активируется система коагуляции и снижается выработка NO [20].

Перспективы изучения дисфункции эндотелия на начальных и ранних этапах атеросклеротических повреждений сосудов

Остановка или замедление атерогенеза на доклинической стадии считается чрезвычайно перспективным в снижении частоты ССЗ и смертности. Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению патогенеза атеросклероза, наряду с хорошо известными стандартными методами лабораторной диагностики, определенными в современных руководствах и рекомендациях по ведению больных с ССЗ, остается нерешенным ряд вопросов, касающихся, прежде всего, разработки методов ранней (доклинической) диагностики данной патологии. Появление новых биомаркеров, предсказательная ценность которых для выявления ДЭ окончательно не определена, подтверждает необходимость продолжения исследований в этой области и разработки клинко-лабораторных алгоритмов с диагностической целью, которые позволят получить информацию о наличии ДЭ на доклиническом этапе формирования атеросклероза, оценить степень морфологических повреждений эндотелиальной выстилки, своевременно организовать проведение профилактических мероприятий на ранних этапах заболевания. Они также будут способствовать определению прогноза течения заболевания и мониторингу проводимой терапии (оценке эффективности лечения пациентов).

Литература

1. Жарко В. И. // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2012. № 1. С. 4–17.
2. Пристром А. М., Руцкая Т. А. // ARS MEDICA. 2009. № 5. С. 16–20.
3. Nakashima Y. et al. // ATVB. 2007. Vol. 27, N 5. P. 1159–1165.
4. Beaufoye V. et al. // J. of Clin. Endoc. Metab. 2007. Vol. 92, N 8. P. 3025–3032.
5. Зарубина Е. Г., Мишина Е. А., Осадчук М. А. // Клини. мед. 2006. № 5. С. 31–34.
6. Mas M. // Europ. urol. sup. 2009. Vol. 8. P. 48–57.
7. Kleemann R., Zadelddr S., Kooistra T. // Cardiovasc. Res. 2008. N 79. P. 360–376.
8. Michael A., Gimbrone J. R. // Trans. Am. Clin. Clim. Assoc. 2010. Vol. 121. P. 115–127.
9. Данилов Р. К., Клишов А. А., Боровая Т. Г. Гистология человека в мультимедиа. СПб., 2004.
10. Шевченко Н. А. // Арх. анат. 1967. Т. 53, № 12. С. 3–18.
11. Вихерт А. М., Розина В. Н. // Архив пат. 1983. Т. XLV, № 6. С. 3–13.
12. Соловьева Н. А., Лысенко Л. В., Лысенко А. И. // Архив пат. 2008. Т. 70, № 3. С. 37–41.
13. Лупинская З. А. и др. Эндотелий, функция и дисфункция. Бишкек, 2008.
14. Волошин П. В., Малахов В. А., Завгородняя А. Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. Харьков, 2006.
15. Risau W. // Kidney International. 1998. Vol. 54. Suppl. 67. P. 3–6.
16. Pries A. R., Kuebler W. M. // HandbExpPharmacol. 2006. Vol. 176. P. 1–40.
17. Банин В. В., Алимов Г. А. // Морфология. 1992. Т. 102, № 2. С. 10–35.
18. Anderson T. J. et al. // J Am CollCardiol. 1995. Vol. 26. P. 1235–41.
19. Bordini J. et al. // Norg. Chem. 2002. N 41. P. 5410–5416.
20. Evora P. R. // Official J. of the Nitric Oxide Society. 2013. Vol. 32. P. 54–55.
21. Libby P et al. // Int. J. Cardiol. 1997. Vol. 62. P. 23–29.
22. Романов Ю. А. Гетерогенность эндотелия сосудов человека: связь с атеросклерозом и механизмы возникновения: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1989.
23. Бобрышев Ю. В. и др. // Сб. науч. тр. «Фундаментальные науки и практика». 2010. Т. 1, № 4. С. 140–148.
24. Лутай М. И. // Український кардіологічний журн. 2004. № 1 С. 22–34.
25. Анестиади В. Х., Нагорнев В. Е. Морфогенез атеросклероза. Кишинев, 1982.
26. Hansson G. K., Libby P. // Nat Rev. Immunol. 2006. Vol. 6, N 7. P. 508–519.
27. Libby P. // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 83, N 2. P. 456–460.
28. d'Uscio L. V. et al. // ATVB. 2001. Vol. 21. P. 1017–1022.
29. Фалько О. В. и др. // Вестн. неотложной и восстановительной медицины. 2012. Т.13, № 1. С. 122–126.
30. Ihling C. // Herz. 1998. Vol. 23, N 2. P. 69–77.
31. Kromhout D. // ActaCardiol. 1999. Vol. 54, N 3. P. 155–158.
32. Hense H. W. et al. // Eur. Heart. J. 2003. Vol. 24. P. 937–945.
33. Empanaa J. P. et al. // Eur. Heart. J. 2003. Vol. 24. P. 1903–1911.
34. Couzin J. // Science. 2008. Vol. 322. P. 220–223.
35. Dimmeler S. et al. // Circulation. 1997. Vol. 95. P. 1760–1763.
36. Nakashima Y., Wight T. N., Sueishi K. // Cardiovascular Research. 2008. Vol. 79. P. 14–23.
37. Williams K. J., Tabas I. // ATVB. 1995. Vol. 15. P. 551–561.
38. Greenland P. et al. // J Am Coll. Cardiol. 2010. Vol. 56. P. 50–103.
39. Нагорнев В. А., Восканьянц А. Н. // Цитокины и воспаление. 2006. № 9. С. 66–74.
40. Kaski J. C., Zouridakis E. G. // Eur. Heart J. 2001. Vol. 3. P. 10–15.
41. Koenig W. // Eur. Heart J. 1999. Vol. 1. P. 19–26.
42. Bohm F., Beltran E., Pernow J. // J. Intern. Med. 2005. Vol. 257. P. 263–271.
43. Cale J. M., Lawrence D. A. // Drug Targets. 2007. Vol. 8. P. 971–981.
44. Yano K. et al. // J. Exp. Med. 2006. N 203(6). P. 1447–1458.
45. Моррисон В. В. и др. // Саратов. науч.–мед. журн. 2011. Т. 7, № 3. С. 629–632.
46. Luscher T. F. et al. // Internist (Berl.). 1997. Vol. 38, N 5. P. 411–419.
47. Сидоренко Б. А. и др. // Кардиология. 2002. № 3. С. 30–34.
48. Романов Ю. А. Структурно-функциональные особенности эндотелия человека в норме и при атеросклерозе: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2003.
49. Panés J., Perry M., Granger D. N. // Br. J. Pharmacol. 1999. Vol. 126. P. 537–550.
50. Reddy K. V., Mangale S. S. // Tissue Cell. 2003. Vol. 35, N 4. P. 260–73.
51. Wang H. et al. // Diabetes. 2012. Vol. 61, N 12. P. 3219–27.
52. Zhang L. et al. // ATVB. 2007. Vol. 27. P. 1087–1094.
53. Squeri A. Coronary Artery Disease – New Insights and Novel Approaches. Croatia, 2012. P. 260.
54. Moore K. J., Tabas I. // Cell. 2011. Vol. 145, N 3. P. 341–355.
55. Furstermann U., Munzel T. // Circulation. 2006. Vol. 113. P. 1708–1714.
56. Yamamoto K. et al. // Cardiovascular Research. 2005. Vol. 66. P. 276–285.
57. Hladovec J. // Klin. Wochenschr. 1978. N 56. P. 1033–1036.
58. Bouvier C. A. et al. // Thromb. Diath Haemorrh. 1970. N 40. P. 163.

59. Rautou P. E. *et al.* // *Circ. Res.* 2011. Vol. 109, N 5. P. 593–606.
60. Lovren F., Verma S. // *Clinical Chemistry.* 2013. Vol. 59. P. 1166–1174.
61. Haubitz M., Woywodt A. // *Intern. Med.* 2004. Vol. 43. P. 660–667.
62. Козловский В. И., Солодков А. П., Акуленок А. В. // *Мед. панорама.* 2008. № 6. С. 6–10.
63. Asahara T. *et al.* // *Science.* 1997. Vol. 275. P. 964–967.
64. Hill J. *et al.* // *N Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 593–600.
65. Urbich C., Dimmeler S. // *Circ. Res.* 2004. Vol. 95. P. 343–353.
66. Hur J. *et al.* // *ATVB.* 2004. Vol. 24. P. 288–293.
67. Medina R. J. *et al.* // *BMC Medical Genomics.* 2010. Vol. 3, N 18. P. 1–13.
68. Schmidt-Lucke C. *et al.* // *Circulation* 2005. Vol. 111. P. 2981–2987.
69. Пыда М. М. и др. // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* 2009. Т. 95, № 6. С. 545–562.
70. Danesh J., Collins R., Appleby P. // *JAMA.* 1998. Vol. 279. P. 1477–1482.
71. Minchali R. D., Malik A. B. // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2006. Vol. 176. P. 107–144.
72. Наумов А. В., Гриневич Т. Н., Найдина В. М. // *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2012. № 1. С. 9–19.
73. Шевченко А. О., Эль-Бустани С. // *Лаборатория.* 2007. № 4. С. 3–5.
74. Fotis L. *et al.* // *In vivo.* 2012. Vol. 26, N 2. P. 243–250.
75. Гусев Д. Е. и др. // *Кардиология.* 2009. Т. 2, № 11. С. 11–14.
76. Касаткина С. Г., Панова Т. Н. // *Рос. кардио. журн.* 2012. № 3. С. 47–50.
77. Wu J. T., Wu L. L. // *AnnClinLabSci.* 2005. Vol. 35, N 3. P. 240–250.
78. Инжутова А. И. // *Сиб. мед. журн.* 2006. Т. 21, № 3. С. 44–47.
79. Corretti M. C. *et al.* // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 39. P. 257–265.
80. Celermajer D. S. *et al.* // *Lancet.* 1992. Vol. 340. P. 1111–1115.
81. Никитин Ю. П. // *Бюллетень СО РАМН.* 2006. № 2(120). С. 6–14.
82. Tabas I. // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 110. P. 905–911.
83. Badimón L., Vilahur G., Padró T. // *RevEspCardiol.* 2009. Vol. 62, N 10. P. 1161–1178.
84. Van Hinsbergh V. // *Eur. J. Obstetrics Gynecol. Reproduct. Biol.* 2002. Vol. 95. P. 198–201.
85. Lopez-Garcia E. *et al.* // *J. Nutr.* 2005. Vol. 135. P. 562–566.
86. Малюк В. И. *Физиологическая регенерация сосудистой стенки.* Киев, 1970.
87. Karsan A., Harlan J. M. // *J. Atheroscler. Thromb.* 1996. Vol. 3, N 2. P. 75–80.
88. Криворот С. Г. и др. // *Материалы Междунар. науч. конф. «Фундаментальные науки – медицине».* Минск, 2013. С. 376–380.
89. Norata G. D. *et al.* // *NutrMetabCardiovasc. Dis.* 2002. Vol. 12, N 5. P. 297–305.
90. Петрищев Н. Н., Васина Л. В., Луговая А. В. // *Вестн. Санкт-Петербургского ун-та.* 2008. Сер. 11. Вып. 1. С. 14–23.
91. Владимирская Т. Э., Швед И. А. // *Здравоохранение.* 2013. № 1. С. 14–17.
92. Bjorkerud S., Bjorkerud B. // *Amer. J. Pathol.* 1996. Vol. 149. P. 367–380.
93. Eiselein L. *et al.* // *Am. J. Physiol.* 2007. Vol. 292. P. 2745–2753.
94. Владимирская Т. Э., Швед И. А., Криворот С. Г. // *Вестник РАМН.* 2013. № 9. С. 22–26.
95. Владимирская Т. Э., Швед И. А. // *Материалы IV Междунар. конгресса «Кардиология на перекрестке наук».* Тюмень, 2013. С. 73–74.
96. Криворот С. Г. и др. // *Материалы Всеукраинской науч.-практ. конф. «Медицина наука – 2009».* Полтава, 2009. С. 199–200.
97. Yu J. Q. *et al.* // *Lab Chip.* 2013. Vol. 13. P. 2693–2700.
98. Schrijvers D. M. *et al.* // *ATVB.* 2005. N 25. P. 1256–1261.

S. G. KRYVOROT

ENDOTHELIUM DYSFUNCTION: CLINIC PATHOLOGIC CHARACTERISTIC, ROLE IN DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS

Summary

Modern laboratory methods of assessment of the endothelium function and prospects of studying of laboratory data and morphology changes of the endothelium dysfunction during initial and early stages of vascular atherosclerotic damages are adduced in the article.