

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ОКСИД АЗОТА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Задионченко В. С., Погонченкова И. В., Нестеренко О. И., Холодкова Н. Б., Багатырова К. М.
Московский государственный медико-стоматологический университет

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и по сей день остается одной из основных проблем современной кардиологии. По результатам Фремингемского исследования, частота впервые установленного диагноза ХСН составила 2,5-2,7 на 1000 всех обращений в год, а число больных ХСН составило 2% от всех госпитализированных в стационары. Среди лиц старше 60 лет, особенно мужского пола, не страдающих ИБС и считающих себя здоровыми, в условиях нагрузочных проб в 11,5% случаев выявляют начальную стадию ХСН [22, 38].

Прогноз ХСН сопоставим с прогнозом злокачественных опухолей: 50% больных, страдающих тяжелой ХСН, умирают в течение года; при развитии легких форм заболевания прогноз также остается неблагоприятным — до 50% больных умирают в течение пяти лет. Средний срок выживаемости при ХСН составляет 1,7 лет у мужчин и 3,2 года у женщин [22].

Важным аспектом данной проблемы является экономический вопрос. Затраты на лечение ХСН составляют в среднем 1-2% от суммы всех расходов на здравоохранение. Поэтому вполне естественно, что на протяжении многих лет и даже десятилетий исследователи искали средства, позволяющие повысить качество жизни таких больных, увеличить ее продолжительность.

В настоящее время ХСН рассматривается как синдром, развивающийся в результате различных патологических изменений сердца, нарушений нейро-эндокринной регуляции и представляющий собой комплекс циркуляторных реакций вследствие систолической или диастолической кардиальной дисфункции [26].

Наиболее изучены изменения, происходящие в симпатико-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Пусковым моментом в механизме нейрогуморальной активации является уменьшение сердечного выброса, что приводит к снижению артериального давления, основное значение которого заключается в регуляции и поддержании кровотока в жизненно важных органах и мышцах. Низкое артериальное давление стимулирует барорецепторы, в результате чего увеличивается поток импульсов в ЦНС, что проявляется повышением активности САС и РААС с приростом сердечного выброса (положительное инотропное действие катехоламинов) и улучшением кровоснабжения жизненно важных органов и скелетной мускулатуры [26, 46].

При ХСН в условиях длительной гиперактивации нейрогуморальной системы происходит ряд процессов, нивелирующих положительные моменты активации данной системы, и сердце в значительной мере теряет способность активно реагировать на эндо- и экзогенные катехоламины. Повышение активности САС и РААС способствует повышению активности других нейрогормонов и медиаторов (АДГ, фактора некроза опухоли-ФНО- β , цитокинов, эндотелинов и др.), что приводит к задержке соли и жидкости и формированию отеочного синдрома. У больных с ХСН имеется избыточная секреция АДГ, что, как правило, обнаруживается на поздних стадиях развития ХСН, и вероятнее всего связана с более высоким уровнем активности нейрогуморальной системы и значительным снижением инотропной функции миокарда. Патогенез избыточной продукции АДГ представляется следующим образом: высокая активность нейрогуморальной системы сопровождается повышением уровня циркулирующих ангиотензина-II и адреналина, которые обладают прямым стимулирующим действием на секрецию АДГ. У больных с тяжелой ХСН при низком сердечном выбросе происходит активация барорецепторов, расположенных в левом предсердии, поллой вене, легочных венах, откуда сигналы передаются в гипоталамус, вызывая выделение вазопрессина, оказывающего прямое вазоконстрикторное действие на сосудистую стенку. В результате длительной периферической вазоконстрикции и гиперволемии увеличивается пред- и постнагрузка на сердце, что способствует прогрессированию ХСН [4, 26, 48, 53].

В настоящее время существенное значение отводится роли предсердного натрийуретического фактора (ПНФ) в патогенезе ХСН. Значение его трудно переоценить, так как это основная система, противостоящая эффектам РААС, САС, вазопрессина. Главным стимулом к его выделению является растяжение предсердий и повышение трансмурального предсердного давления. Основными эффектами ПНФ являются повышение уровня клубочковой фильтрации через увеличение в них гидростатического давления, уменьшение реабсорбции натрия и воды в проксимальном и дистальном отделах петли Генле, увеличение кровотока в мозговом веществе почек. При ХСН происходит уменьшение выработки ренина юкстагломерулярными клетками, вазодилатация, блокада высвобождения ренина и вазопрессина, а также стимуляция секреции альдостерона под влиянием анги-

Таблица 1

Основные функции эндотелия и их нарушения

Функция эндотелия	Гормоны и факторы эндотелия, обеспечивающие данную функцию	Маркёры дисфункции эндотелия
Регуляция тонуса сосудов	Сосудорасширяющие – оксид азота (NO), простациклин, брадикинин Сосудосуживающие – эндотелин 1, ангиотензин II, простагландины H2 и G2	Нарушение эндотелий-зависимой релаксации сосудов.
Регуляция проницаемости сосудов	Свободные радикалы: оксид азота (NO), анион супероксида ($O_2^{\cdot -}$), анион пероксинитрита (OONO), протеинкиназа C.	Повышение проницаемости сосудов: отек, альбуминурия, миграция липо-протеидов П под интиму сосудов.
Регуляция свертываемости крови	Про- и антитромботические факторы – тромбомодулин, фактор Виллебранда, гепарин – сульфат протеогликан. Активаторы и ингибиторы фибринолиза – тканевой активатор плазминогена (t-PA), ингибитор тканевого активатора плазминогена-1	Гиперкоагуляция. Тромбообразование.
Ремоделирование сосудов	Тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, трансформирующий фактор роста P, фактор роста фибробластов	Миграция и пролиферация гладкомышечных клеток, накопление внеклеточного матрикса.
Адгезия лейкоцитов	E-селиктин, P-селиктин, внутриклеточная молекула адгезии-1, молекула адгезии сосудистых клеток-1	Повышение адгезивности клеток крови.

отензина II. Поэтому можно предположить ключевое значение этих пептидов в сохранении компенсированного состояния больных с начальными признаками ХСН.

Клиническое значение эндотелиальной дисфункции

В последние два десятилетия доказано, что в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний вообще и ХСН в частности особое место занимает эндотелиальная дисфункция [44]. Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Именно эти клетки первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, с окисленными ЛПНП, с гиперхолестеринемией, с гипергликемией, с высоким гидростатическим давлением внутри выстилаемых ими сосудов. Все эти факторы приводят к повреждению эндотелия сосудов, к его дисфункции, как эндокринного органа и ускоренному развитию ангиопатий и атеросклероза [14, 36, 44].

Под дисфункцией следует понимать уменьшение дилатации сосудов и нарастание вазоконстрикции, активацию системы цитокинов и нарушение тромборезистентности сосудистой стенки [2, 41]. Суть эндотелиальной дисфункции можно сформулировать следующим образом: те вещества, которые в нормальных условиях являлись вазодилататорами (через взаимодействие с соответствующими рецепторами на поверхности эндотелия и выделения последним NO), при дисфункции не способны больше оказывать свое релаксирующее действие (и могут даже, наоборот, вызывать спазм). Происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия, и преимущественным «ответом» эндотелиальных клеток

на обычные же стимулы становится вазоконстрикция и пролиферация.

Нормально функционирующий эндотелий отличается непрерывная базальная выработка NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Это необходимо для поддержания нормального базального тонуса сосудов [7].

Впервые о самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье Furchgott и Zawadzki, опубликованной в журнале Nature в 1980г. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных нейрогуморальных механизмов. Это привело к открытию вазодилатирующей субстанции, названный эндотелий-релаксирующим фактором. Позднее он был идентифицирован как оксид азота [23, 29, 35].

NO синтезируется из гуанидинового атома L-аргинина синтазой оксид азота, которая присоединяет молекулярный кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина [45]. NO-синтаза существует в виде трех основных изоформ, которые получили свое название по типу клеток, в которых они были обнаружены. По физиологическим свойствам NO-синтазы подразделяются на конститутивные, то есть ферменты со стабильной активностью – нейрональная NO-синтаза (nNOS или NOS I), эндотелиальная NO-синтаза (eNOS или NOS III) и индуцибельную NO-синтазу (iNOS или NOS II), активность которой регулируется цитокинами [39]. При активации iNOS происходит продолжительное повышение уровня NO [42]. Ген iNOS человека локализован в 17-й хромосоме [7]. При этом продукция NO может в 1000 раз превышать количество NO, продуцируемое конститутивной NOS.

Таблица 2

Основные клеточные мишени NO

Железосодержащие ферменты и белки	SH-группы, содержащие ферменты и белки	Активные формы кислорода
Примеры мишеней		
Гц, NOS, Hb, ферменты: митохондрий, цикла Кребса, синтеза белка	Гемоглобин, факторы транскрипции	Супероксидный радикал
Биологическая роль взаимодействия NO с мишенью		
Цитотоксический эффект макрофагов, расслабление мышц и сосудов и ЖКТ, перенос кислорода, образование АТФ, нервная передача	Регуляция активности SH- содержащих ферментов, регуляция синтеза белка	Септический и геморрагический шок, ишемические и язвенные повреждения органов

NO является мощным эндогенным вазодилататором, вызывая расслабление гладкой мускулатуры стенок сосудов, принимает участие в регуляции системного и легочного сосудистого сопротивления, процессах коагуляции крови, уменьшая агрегацию тромбоцитов и их адгезию [29, 35, 49]. Оксид азота подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [13, 48], может ингибировать пролиферацию клеток в легочных сосудах, и таким образом изменять процессы их структурной перестройки, которые имеют место при гипоксии у больных ХОБЛ. Он необходим и для нормальной работы центральной и вегетативной нервной системы. NO регулирует деятельность органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы [45].

Важным представляется способность NO экспрессировать синтез ряда важнейших белков и ферментов как на уровне транскрипции, так и на уровне трансляции: это стресс-белки, ферритин, белки антиоксидантной защиты, ядерный белок P53, ответственный за блокаду злокачественных новообразований. Также NO может влиять на активность многих белков и ферментов – гуанилатциклазы, рибонуклеотидредуктазы, компонентов дыхательной цепи митохондрий и гликолиза, фактора транскрипции NFkB, цитохрома P450, белков ионных каналов. Наряду с регуляторными функциями NO проявляет и цитотоксическую активность как один из основных компонентов клеточного иммунитета [16].

Высокие концентрации NO проявляют прямое цитотоксическое и иммуногенное действие, под его влиянием происходит резкая вазодилатация, усиливается сосудистая проницаемость, формируется отек и последующее развитие воспалительной реакции.

Основная мишень NO в сосудистой системе – гемм растворимой гуанилатциклазы. Активируя аденилатциклазу, NO увеличивает образование цГМФ в гладкомышечных клетках, что и вызывает вазодилатацию [43].

В последние годы появились данные о взаимодействии NO и белков теплового шока (HSP70). Уникальность HSP состоит в том, что они играют значительную роль в повышении устойчивости клеточного аппарата биосинтеза белка к повреждающим воздей-

ствиям. Смысл накопления HSP в ядре после повреждения клетки заключается в защите генетического материала, в частности, в ограничении деградации прерибосом, восстановлении структуры и функции ядрышек, экранировании нуклеазодоступных участков ДНК. Обнаруженная связь между содержанием HSP в клетках и устойчивостью тканей к ишемии, участие HSP в формировании термотолерантности служат проявлением их ярко выраженных цитопротекторных свойств, что немаловажно у больных с ХСН [16, 45]. NO активирует синтез этих протекторных стресс-белков. Это означает, что NO-зависимая активация HSP70 может составлять важный механизм антистрессорной защиты клеток. С другой стороны белки теплового шока могут подавлять экспрессию индуцибельной NOS (iNOS) за счет снижения активации фактора транскрипции iNOS (NFkB). Смысл этого явления состоит в ограничении гиперпродукции NO и его цитотоксического действия, что, по всей видимости, и происходит при тяжелом течении ХСН [12, 18].

Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе ХСН

При ХСН эндотелий не может продуцировать NO для удовлетворения метаболических потребностей, поражается эндотелий-зависимая вазодилатация, уменьшается стимулированное высвобождение NO на ацетилхолин, брадикинин. Напротив, показано увеличение базального высвобождения NO, которое и поддерживает адекватную перфузию тканей в покое [18, 27, 41]. Следовательно, стимулированное и базальное освобождение NO частично диссоциировано у пациентов с ХСН. Измененная вазодилатация является больше селективной, чем генерализованной, по крайней мере, при умеренно выраженных клинических симптомах. Нарушенный вазодилатирующий эффект становится генерализованным при прогрессировании ХСН, возможно, благодаря дефектам в гуанилат-циклазной системе, которая определяет ответ гладкомышечных клеток на цГМФ [9].

Огромное значение эндотелия для развития сердечно-сосудистых заболеваний вообще и ХСН, в частности, вытекает уже из того, что основная часть АПФ расположена на мембране эндотелиальных кле-

ток. По данным V.Dzaу, 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани, среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место, поэтому гиперактивация РААС является неперенным атрибутом эндотелиальной дисфункции [44].

Участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез ангиотензина-II, оказывающего мощное вазоконстрикторное действие посредством стимуляции АТ1-рецепторов ГМК сосудов. Другой механизм, более сопряженный с собственно эндотелиальной дисфункцией, связан со свойством АПФ, ускорять деградацию брадикинина. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых В2-рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза NO и повышению тонуса сосудов [9].

Общая концентрация NO-синтазы может увеличиваться при ХСН за счет увеличения iNOS. Ф.Т.Агеев и соавторы показывают подавление eNOS и уменьшение синтеза NO в результате эндотелиальной дисфункции при ХСН, когда на фоне хронического снижения кровотока в тканях происходит извращение сосудистой реакции на «напряжение сдвига», повышением концентрации свободных радикалов, инактивирующих NO и увеличением уровня циклооксигеназа-зависимых эндотелиальных факторов констрикции, «компенсирующих» дилатирующее влияние NO.

Часть больных ХСН страдает так называемым «воспалительным» синдромом, который возникает в результате активации системы цитокинов, главным образом, фактора некроза опухоли (ФНО-6), уровень которого коррелирует с тяжестью ХСН [25, 44, 51].

При ХСН цитокины воспаления стимулируют синтез NO в кардиомиоцитах путем индукции iNOS и оксид азота начинает оказывать прямое токсическое действие на миокард, активирует процессы интерстициального роста и фиброза, что усиливает отрицательное инотропное действие NO на миокард и вызывает геометрическое ремоделирование сердца [31, 32].

Биопсийный материал из миокарда правого желудочка исследовался у больных с явными клиническими проявлениями сердечной недостаточности. Измерение активности индуцибельной и конститутивной NOS показало, что кардиомиоциты больных содержат значительно более высокий уровень iNOS по сравнению с относительно низкой активностью cNOS. Миоциты экспрессируют iNOS только после стимуляции цитокинами. Это доказывает, что iNOS появляется в миокарде только при наличии дефектов в работе иммунной системы [16].

Степень повреждения эндотелия отражает эндотелиемию, уровень которой при ХСН значительно вы-

ше, чем у здоровых людей. Количество циркулирующих в крови эндотелиоцитов зависит от возраста и степени систолической дисфункции левого желудочка. Так у больных с ФВ ниже 35% по Симпсону количество их было достоверно больше, чем у больных с ФВ выше этого уровня. Усиление десквамации эндотелиоцитов при ХСН может быть следствием цитокиновой активации, которой придается большое значение в прогрессировании этого синдрома [31].

В последние годы резко увеличился интерес к семейству эндотелинов (ЕТ) — группе изопептидов, которые играют одну из центральных ролей в генезе патологий вазокардиального профиля [45]. Известны: эндотелин-1 (ЕТ-1) и две его изоформы (ЕТ-2 и ЕТ-3). ЕТ-1 в большинстве случаев образуется в эндотелиальных клетках и является одним из важнейших регуляторов функционального состояния эндотелия [10].

Он является самым сильным из известных ныне эндогенных вазоконстрикторов, уровень которого повышается при ХСН. Формированию ХСН также сопутствует развитие тканевой гипертрофии, где эндотелин стимулирует клеточную пролиферацию, обладая митогенной активностью. Биохимический механизм этих процессов предполагает экспрессию генов, участвующих в биосинтезе ЕТ-1, и вовлечение других систем пептидных регуляторов. Таковыми при формировании гипертрофии кардиомиоцитов являются, наряду с ЕТ-1, ангиотензин-II [33].

Отдельно следует отметить информацию о роли ЕТ-1 в качестве апоптоз-супрессирующего фактора. В культуре клеток эндотелия из аорты крыс, подвергнутых спровоцированному апоптозу, дозы ЕТ-1 увеличивали их выживаемость. Эти сведения указывают на возможно новую роль эндотелина как клеточного физиологического регулятора [49].

Использование специфических рецепторных антагонистов ЕТА и ЕТВ или смешанных антагонистов ЕТА/В, активно входит в медицинскую практику. Они рассматриваются в качестве новой терапевтической интервенции для лечения ХСН, различных форм гипертензий [24]. У больных с тяжелой формой ХСН применение оральной формы бозентана (антагониста ЕТА/В рецепторов) в течение 2 недель привело к улучшению показателей гемодинамики сократительной функции миокарда. Его эффективность была очевидна на фоне использования традиционных кардиопрепаратов, типа ИАПФ, диуретиков, сердечных гликозидов [8].

Методы диагностики эндотелиальной дисфункции

Молекула NO имеет лишний электрон, что обуславливает высокую химическую реактивность и короткий полупериод жизни (от 6 до 30 секунд) [12]. Это затрудняет определение NO в организме челове-

ка. Все методы условно можно разделить на 2 большие группы: прямые и не прямые. Методика прямого определения NO в организме производится с помощью избирательной ловушки комплексов двухвалентного железа с производными дитиокарбамата. Этот метод позволил В.Варичу и А.Ванину уже в 1987 году продемонстрировать, как в организме животных NO образуется из эндогенных источников. В настоящее время метод широко используется во всем мире для прямого определения NO в организме животных и клеточных культурах. Кроме того, на его основе была разработана методика томографической оценки распределения NO в тканях животных *in vivo* и *in vitro* [15].

NO необратимо инактивируется реакцией с гемоглобином в просвете кровеносного сосуда, супероксидным радикалом в стенке кровеносного сосуда или кислородом в свободном растворе. Реакция NO с кислородом сопровождается образованием стабильных конечных продуктов — нитрита и нитрата, которые являются косвенными маркерами концентрации NO в организме [15]. Для определения нитратов и нитритов в биологических жидкостях используются высокочувствительная хроматография и капиллярный электрофорез.

В настоящее время наибольшее распространение получили тесты ультразвуковой оценки сосудистой реакции (изменение скорости кровотока и/или диаметра просвета сосуда) в ответ на такие стимулы как введение ацетилхолина или изменение объема кровотока.

Введение ацетилхолина в непораженное сосудистое русло сопровождается расширением сосуда и увеличением скорости кровотока (за счет стимуляции выработки NO через M-рецепторы). Такой сосудистый ответ получил название эндотелий-зависимой вазодилатацией. Одним из проявлений эндотелиальной дисфункции в данном случае является «извращенная» сосудистая реакция на вазодилатирующие стимулы (в том числе и на ацетилхолин). При этом, чем более выражена эндотелиальная дисфункция исследуемой артерии, тем меньшей будет ее дилатация, вплоть до парадоксальной реакции.

Суть пробы с реактивной (постокклюзионной) гиперемией состоит в том, что тот или иной сосуд подвергают временному сжатию, после чего оценивают реакцию сосуда в ответ на устранение окклюзии. В норме должно происходить расширение артерии и увеличение в ней скорости кровотока. В основе подобной реакции лежит накопление за время окклюзии тканевых метаболитов (главным образом, аденозина-мощного вазодилататора тканевого происхождения) и непосредственное тоногенное влияние самого тока крови (напряжение сдвига), то есть поток-зависимая дилатация. В условиях эндотелиальной

дисфункции наблюдается «извращенный» ответ, аналогичный описанному для пробы с ацетилхолином [11].

Медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции при ХСН

Основными задачами для эффективной терапии эндотелиальной дисфункции является улучшение доступности эндогенного NO благодаря стимуляции синтазы NO или ингибирования распада NO [5].

К немедикаментозным методам коррекции эндотелиальной дисфункции при ХСН относятся: диетотерапия, направленная на снижение уровня холестерина в сыворотке крови, систематическая физнагрузка, отказ от курения и алкоголя.

У курильщиков по сравнению с некурящими людьми при проведении пробы с реактивной гиперемией снижен относительный прирост диаметра плечевой артерии. Считается, что в результате табакокурения подавляется выработка NO, ослабевает антиатеросклеротическая защита, повышается потенциал агрегации тромбоцитов, усиливаются адгезия моноцитов эндотелием и пролиферация гладкомышечных волокон [20].

Очень важное значение для стимуляции образования NO при ХСН имеют физические нагрузки, так как при них увеличивается способность эндотелия освобождать NO и восстанавливать эндотелиальную дисфункцию за счет регуляции его синтеза, но это обычно затруднено из-за ограничения физической активности пациентов. Дилатация, зависящая от кровотока, оценивалась у пациентов ХСН после 4 недель тренировок, через 6 недель программа тренировок была остановлена. Физнагрузка восстановила поврежденную вазодилатацию у пациентов, в основном за счет повышения освобождения NO, однако, благоприятное действие ограничивалось окончанием тренировок и утрачивалось после их прекращения [51].

В экспериментальных исследованиях было выявлено, что диета с высоким содержанием жира приводит к инактивации NO за счет повышенного образования свободных радикалов кислорода [11].

В ряде публикаций имеются данные о связи возникновения и прогрессирования дисфункции эндотелия с возрастом. Прирост дилатации плечевых артерий в ответ на увеличение кровотока среди лиц без факторов риска атеросклероза остается относительно стабильным у мужчин до 40 лет, у женщин до 55 лет, а затем снижается приблизительно на 0,21% в год [6].

Считается, что улучшить функции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии способно применение антиоксидантов, например, витаминов Е и С. Так, Levine G.E. et al (1996) показали, что после перорального введения 2 г витамина С наблюдалось зна-

Таблица 3

Препараты, улучшающие функцию эндотелия

Препараты	Улучшение вазомоторной функции	Снижение агрегации тромбоцитов	Увеличение фибринолиза	Предупреждение атерогенеза	Снижение риска развития ИБС
Статины	+	-	-	+	+
Ингибиторы АПФ	+	+	+	+	+
Антиоксиданты	+	+	+	+	+
L-аргинин	+	+	+	+	?
Эстрагены	+	+	+	+	+
Суперселективные β -блокаторы	+	+	+	+	+
Антагонисты кальция	+	+	+	+	+
Агонисты имидазолиновых рецепторов	+	?	?	?	?

чительное кратковременное улучшение зависимой от эндотелия вазодилатации a.brachialis при реактивной гиперемии. Причем авторы обсуждали в качестве механизма действия захват радикалов кислорода витамином С и таким образом лучшую доступность NO. Установлено также, что препараты супероксиддисмутазы (SOD) и ее миметиков предотвращают инактивацию NO. Есть работы, доказывающие, что полезным может оказаться L-аргинин. Инфузия раствора L-аргинина приводит к снижению системного кровяного давления, к увеличению ЧСС, форсированному диурезу. По мнению некоторых авторов, имеются также основания для применения заместительной терапии эстрагенами у женщин в отношении положительного влияния на эндотелиальную дисфункцию. Однако объяснить механизм их действия на данный показатель пока не удалось [5].

Препараты из группы ингибиторов АПФ, находят самое широкое применение в лечении больных ХСН и для коррекции эндотелиальной дисфункции. ИАПФ являются патогенетическим средством лечения у данной категории больных [6,22]. Обсуждается несколько механизмов влияния ИАПФ на эндотелиальную дисфункцию. Известно, что ИАПФ приводят к увеличению тканевого брадикинина, за счет предотвращения его расщепления [1,11]. ИАПФ восстанавливают работоспособность эндотелия не только путем нормализации метаболизма брадикинина, но и за счет улучшения характеристик V2 брадикининовых рецепторов, восстанавливают нормальную деятельность мускариновых М-рецепторов. Восстановление вазодилатирующего эффекта ацетилхолина, реализующегося через стимуляцию М-рецепторов эндотелия, на фоне длительного применения квинаприла отмечено в эксперименте и в клинике [13].

Другим механизмом воздействия ИАПФ на эндотелиальную дисфункцию является блокада образования ангиотензина II (АТ II). АТ II во многом обладает противоположным действием по отношению к NO и в настоящее время признается его антагонистом. Ингибирование ангиотензинпревращающего фер-

мента может восстанавливать баланс между двумя вазоактивными системами — АТII и NO [5].

Превосходство ИАПФ квинаприла перед препаратами других классов по влиянию на дисфункцию эндотелия было доказано впервые в открытом рандомизированном, многоцентровом, перекрестном исследовании BANF [1], а затем подтверждено в исследовании TREND [28].

До сих пор дискутируется вопрос о положительном влиянии блокаторов рецепторов ангиотензина II на показатели эндотелиальной дисфункции. В литературе нам не встретилось данных об их влиянии на функцию эндотелия при ХСН. Основным механизмом действия на систему NO блокаторов рецепторов ангиотензина II является блокада АТI-рецепторов, приводящая к снижению продукции супероксидных радикалов, уменьшению связывания NO и его накоплению. Так как стимуляция АТI-рецепторов способствует образованию супероксидов, инактивирующих NO, а стимуляция АТII-рецепторов приводит к вазодилатации и натрийурезу за счет активации системы брадикинина, NO, цГМФ, то направленность эффекта АТII (усиление синтеза или инактивации NO) зависит от того, на какие рецепторы преимущественно он действует. Поэтому очевидно, что на фоне блокады АТI-рецепторов создаются условия для повышенного функционирования незаблокированных АТII-рецепторов, что приводит к накоплению NO [3].

В последние годы при ХСН вообще и эндотелиальной дисфункции, в частности, более широко стали применяться бета-адреноблокаторы. Одним из механизмов действия данной группы препаратов является стимуляция собственной системы эндотелий-зависимого высвобождения NO. Таким препаратом является высокоселективный β -адреноблокатор — небиволол [3]. Сочетание β -блокирующего эффекта и вазодилатирующих свойств делают его весьма перспективным при лечении ХСН. Уменьшая ЧСС, небиволол одновременно увеличивает ударный объем. Улучшение гемодинамики демонстрировалось также «переходом» больных из более высокого класса NYHA в более низкий.

Применение диуретических препаратов при ХСН способствует исчезновению застойных явлений и улучшению клинического состояния пациентов. Тиазидные диуретики приводили к повышению нейрональной NO-синтазы в *maculae densa* и эндотелиальной NO-синтазы в почечных сосудах в экспериментальной модели DOCA-солевой артериальной гипертензии у крыс, вызванной введением дезоксикортикостерона и хлорида натрия [2,3]. Пока сомнительным является улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации при применении диуретических препаратов у пациентов с ХСН.

Являясь периферическими вазодилататорами, антагонисты кальция более эффективны при наличии периферической вазоконстрикции. Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда как в эксперименте, так и в клинических исследованиях улучшают эндотелий-зависимую вазодилатацию за счет увеличения NO. Очевидно, что основным механизмом увеличения NO является антиоксидантное действие антагонистов кальция, увеличение активности супероксиддисмутазы, уменьшение разрушения NO. Такие свойства антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, как антиатеросклеротические, антипролиферативные и антиагрегационные также, в определенной мере, обусловлены эффектом NO [2,3].

Литература

- Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ИАПФ // *Cons. Med.* 2001;3(2):61-65.
- Алмазов В. А., Беркович О. А., Ситникова М. Ю. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте // *Кардиология.* 2001;41(5):26-29.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза у больных ХСН // *М. «Инсайт».* 1997;77.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Нитрогормоны и цитокины при СН: новая теория старого заболевания? // *Consilium Medicum. Сердечная недостаточность.* 2000;19(4):135-138.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечнососудистых заболеваний (квинаприл и эндотелиальная дисфункция) // *М. «Инсайт полиграфик».* 2002;86.
- Бобров В.А., Поливода С.Н., Боброва В.А. Состояние миокарда, гемодинамика и прессорные гуморальные субстанции у больных бронхиальной астмой и артериальной гипертензией // *Клин. мед.* 1989;67(11):31-35.
- Бувальцев В.И., Спасская М. Б., Небиеридзе Д. В. и др. Фармакологическая модуляция синтеза NO у больных с артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией // *Клиническая медицина.* 2003;7:51-55.
- Ванин А.Ф. NO в биологии: история, состояние и перспективы исследований // *Биохимия.* 1998;63(7):867-869.
- Волин М.С., Дэвидсон К.А., Камински П.М. и др. Механизмы передачи сигнала оксидант-оксид азота в сосудистой ткани // *Биохимия.* 1998;63(7):958-965.
- Гомазков О.А. Вазоактивные пептиды и ростовые сосудистые факторы. Роль в патогенезе артериальной гипертензии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2003;4:11-15.
- Демикова О.В., Дегтярева С.А. Хроническое легочное сердце: применение ингибиторов АПФ // *Лечащий врач.* 2000;7:1-4.
- Драпкина О.М. Особенности синтеза оксида азота у больных трансмуральным инфарктом миокарда // *Дисс. канд. мед. наук.* М. 1999;5-20.
- Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // *РМЖ.* 2002;10(1):11-15.
- Зотова И.В., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // *Кардиология.* 2002;4:58-67.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции активности функциональных систем // *Рос. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол.* 2000;4:16-21.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока // *Изд. дом «ГЭОТАР-МЕД».* М. 2001;87.
- Малышев И.Ю. Феномен адаптационной стабилизации структур и роль в нем белков теплового шока // *Дисс. док. мед. наук.* М. 1982;7-31.
- Манухина Е.Б., Смирин Б.В., Малышев И.Ю. и др. Депонирование оксида азота в сердечно-сосудистой системе. Серия биологическая // *Известия РАМН.* 2002;3.
- Патарая С.А., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Масенко В.П. Биохимия и физиология семейства эндотелинов // *Кардиология.* 2000;6:78-84.
- Северина И.С. Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов оксид азота // *Биохимия.* 1998;63(7):939-947.
- Скворцов А.А., Челмакина С.М., Пожарская Н.И., Мареев В.Ю. Модулирование активности системы нейрогуморальной регуляции при хронической сердечной недостаточности // *Рус. Мед. журн.* 2000;8(2):87-93.
- Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия и метаболический синдром // *РМЖ.* 2001;9(2):88-92.
- Baldus S., Castro L., Freeman B. Is NO news bad news in acute // *Am J Respir Crit care Med.* 2001.Feb;163(2):308-318.

24. Bombeli T., Karsan A., Tait J. Apoptosis vascular endothelium cells become procoagulant // *Blood*.1997;89:2429-2442.
25. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubs F.J. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-6 promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats // *Circulation*. 1998;97:1382-91.
26. Carg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure // *JAMA*.1995;273: 1450-1456.
27. Carl J. Pepine, Celermajer D.S., Drexler H. Vascular health as therapeutic tagert in cardiovascular disease // *University of Florida*. 1998;14:653-655.
28. Chiu A. T., Herblin W. F., McCall D. E. et al. Identification of angiotensin II receptor subtypes // *Biochem. Biophys. Res. Commun*.1989;165:196-203.
29. Cooke J., Tsao P. Is nitric oxide an endogenous antiatherogenic molecule? // *Arterioscler.Thromb*. 1994;14:653-655.
30. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature*. 1980;288: 373-376.
31. Gibbons G.H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target // *Am J Cardiol*. 1997;79:3-8.
32. Habib F.M., Springall D. R., Davies G.J. Tumor necrosis factor and inducible nitric oxide synthase+ indilated cardiomyopathy // *Lancet*. 1996;347:1151-5.
33. Irani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival // *Circulation Res*. 2000;87:179-190.
34. Kapadia S.R., Oral H., Lee J. Hemodynamic regulation os tumor necrosis factor-6 gene and protein expression in adult feline myocardium // *Circ.Res*. 1997;81:187-95.
35. Luscher T.F., Wenzel R.R., Noll G. Local regulation of the coronary circulation in health and disease: role of nitric oxide and endothelin // *Eur.Heart J*. 1995;May;16:51-59.
36. Luscher T.F., Noll.G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator // *Atherosclerosis*. 1995;118; Dec:81-83.
37. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium // *Clin. Cardiol*. 1997;Nov; 20 (11):3-10.
38. Mattson D. L., Maeda C. Y., Bachman T. D. Et al. Inducible nitric oxide synthase and blood pressure // *Hypertension*.1998;31:15-20.
39. Mollnau H., Wendt M., Szocs K., Lassegue B., Schulz E., Munz. Infusion on the expression and function of NAD(P) H oxidase and component // *Circ. Res*.2002;90:58-65.
40. Moncada S., Higgs A., Furchott R.E. XIV International union of pharmacology nomenclature in nitric oxide research // *Pharmacol.Rev*. 1997;49:137-142.
41. Nagao T., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor and endothelium-dependent relaxations // *Am. J. Respir.Cell Mol. Biol*. 1993;Jan.8 (1):1-6.
42. Quyyumi A.A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease // *Am. J. Med*.1998; 105(1A): 32-41.
43. Rapoport R.M., Draznin M.B., Murad F. Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMF-dependent protein phosphorylation // *Nature*. 1983;306:174-176.
44. Rauchhaus M., Kolozcek V., Florea V., et al. The relationship between tumor necrosis factor-6 and natriumretie peptides in patients with chronic heart failure // *Eur. J. Heart Failure*. 1999;203.
45. Recommendation of the British Thoracic Society and the Association of Respiratory Technicians and Pisiologists. Guidedlines for the measurement of respiratory function // *Respir. Med*.1994;88:165-194.
46. Sharifi A. M., Schiffrin E. L. Apoptosis in aorta of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats: effect of endothelin receptor antagonism // *J Hypertens*. 1997;15:1441-1448.
47. Teasta M., Yeh M., Lee P. et al. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol*.1996;28:964-71.
48. Tiritilli A. Nitric oxide (NO), vascular protection factor. Biology, physiological role and biochemistry of NO // *Presse Med* 1998; 27(21): 1061-1065.
49. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from of SOLVD // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1996;27:1201-1207.
50. Tschudi M.R., Luscher T.F. Nitric oxide: the endogenous nitrate in the cardiovascular system // *Herz*.1996; 21(1):50-60.
51. Vanderheyden M., Kersschot E., Paulus W. Proinflammatory cytokines end endothelium-dependent vasodilatation in the forearm // *Ear J. Heart*.1998;19:747-52.
52. Vogel R. Brachial artery ultrasound: a noninvasive tool in the assessment of triglyceriderich lipoproteins // *Clin Cardiol*. 1999;22(2):1134-1139.
53. Vosel R.A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review // *Clin Cardiol*. 1997;20:426-432.
54. Warnhoitz A., Wendt M., Munzel T. When sleeping beauty turns ugly // *Thrombosis and vascular biology*.2002;22:525-527.

Поступила 18/06-2004