

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ НАЧАЛЬНЫХ ФОРМ СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Малахов В.А., Ескин А.Р.

**Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра
невропатологии и нейрохирургии**

Основными факторами поражения нервной системы и нарушения мозгового кровотока является атеросклероз в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) [2, 3]. Высокий риск возникновения церебральных осложнений у больных с АГ связывают с формированием эндотелиальной дисфункции (ЭД), препятствующей адекватной регуляции мозгового кровотока [9].

Дисфункцией эндотелия принято называть дисбаланс между факторами, обеспечивающими регуляцию сосудистого тонуса, процессов гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку. В качестве факторов, повреждающих эндотелиальные клетки, рассматривают деформацию сдвига, свободные радикалы, воспалительные цитокины и холестерин.

В то же время, ЭД сама по себе играет важную роль в патогенезе АГ и атеросклероза [8], причем невозможно четко определить, какой из процессов иницирующий — ЭД или атеросклероз, ЭД или АГ. Полагают, что ЭД при АГ имеет генерализованный характер и играет важную роль в формировании гипертензии в локальных сосудистых бассейнах, таких как портальная система [8]. С развитием ЭД, препятствующей адекватной регуляции мозгового кровотока, связывают высокий риск возникновения церебральных осложнений у больных с АГ [9]. Нарушение ауторегуляции церебральной перфузии является предиктором развития энцефалопатий и транзиторных ишемических атак [9].

Одним из проявлений ЭД является нарушение баланса медиаторов, синтезируемых эндотелием и обеспечивающих регуляцию сосудистого тонуса — эндогенных факторов релаксации (NO, эндотериальный релаксирующий фактор, эндотелиальный гиперполяризующий фактор и др.) и констрикции (Э-1, ангиотензин-II, простагландин F2 α , TxA2, свободные радикалы). Однако функциональное состояние эндотелия и его связь с провоспалительным цитокином ФНО- α у больных начальными формами сосудистых заболеваний головного мозга (НФСЗГМ) не изучены.

Целью работы было изучение гуморальных факторов, характеризующих функциональное состояние эндотелия эндотелина-1 (Э-1) и маркера синтеза NO-NO $_2$, а также их возможной связи с провоспалительным цитокином ФНО- α у больных с

начальными формами сосудистых заболеваний головного мозга. Обследовано 45 больных с НФСЗГМ в возрасте от 45 до 59 лет, из них мужчин 25, женщин 20. У 20 пациентов диагностированы начальные проявления недостаточности кровоснабжения головного мозга (НПНКМ), и у 20 дисциркуляторная энцефалопатия I ст. (ДЭ I ст.) согласно критериев Шмидта Е.В. (1985). Этиологическими факторами были церебральный атеросклероз в сочетании с артериальной гипертензией. Определение эндотелина-1 и фактора некроза опухолей альфа проводилось иммуноферментным методом с использованием наборов Endothelin Elisystem (производство “Amersham”, Англия) и “ProCon TNF- α ” (производство ООО “Протеиновый контур”, Россия, г. Санкт Петербург). Уровень нитрита в плазме крови определяли фотометрическим методом по реакции Гриса. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ “Statistica” 5.0.

В результате проведенного исследования установлено, что функциональное состояние эндотелия у больных НФСЗГМ характеризуется изменением соотношения между синтезом основного фактора релаксации —оксида азота и одним из наиболее мощных вазоконстрикторных агентов — Э-1. Снижение содержания в плазме крови маркера синтеза NO — нитрита от $(3,24 \pm 0,45)$ мкмоль/л в контрольной группе до $(1,66 \pm 0,24)$ мкмоль/л в группе больных с НПНКМ сопровождается ростом концентрации Э-1 от $1,60 \pm 0,04$ пмоль/л до $2,61 \pm 0,22$ пмоль/л соответственно, в результате чего происходит снижение соотношения NO2/Э-1 более, чем в 3 раза (от 2,03 в контроле до 0,64 в группе с НПНКМ) (табл. 1.)

При прогрессировании заболевания, у больных с ДЭ I ст., содержание нитрита в крови возрастает в 1,7 раза ($p < 0,05$) и приближается к контрольным значениям, а Э-1 — в 2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой с НПНКМ и в 4,3 раза ($p < 0,01$) по сравнению с контролем. При этом соотношение концентраций NO2/Э-1 достигает значения 0,54.

Учитывая решающее патогенетическое значение процессов перекисного окисления липидов в развитии НФСЗГМ, а также данные о воспалительном происхождении ЭД, исследовали уровень провоспалительного цитокина ФНО- α , мощного индуктора окислительного стресса, в крови указанных групп больных. Установлено, что концентрация ФНО- α нарастает с увеличением тяжести заболевания: в 1,5 ($0,05 < p < 0,1$) в группе с НПНКМ и в 2,7 раза ($p < 0,01$) в группе с ДЭ I по сравнению с контролем.

Обнаруженное нами снижение концентрации маркера синтеза NO- нитрита в плазме крови больных с НПНКМ может приводить к нарушению NO-зависимого расслабления артерий, в том числе сосудов, обеспечивающих кровоснабжение мозга. Поскольку NO является ингибитором синтеза Э-1 через механизм, включающий образование цГМФ [6],

вероятно увеличение синтеза Э-1 в этой группе больных отчасти обусловлено нарушением синтеза NO. Фактором активации синтеза NO и увеличения концентрации нитрита в крови больных с ДЭ I ст. является достоверное возрастание поступления в кровотоки провоспалительного цитокина ФНО- α [1].

Дальнейший рост содержания Э-1 в крови этой группы больных может быть расценен как следствие утраты метаболического контроля NO за синтезом Э-1 как в результате деградации оксида азота, так и по иным причинам. Следствием отмеченных метаболических сдвигов в крови больных с НФСЗГМ является смещение равновесия между вазодилататором, антиагрегантом NO и вазоконстриктором Э-1 в сторону последнего.

Известно, что становление проявлений НФСЗГМ протекает на фоне активации процессов ПОЛ [4, 5], что усугубляет дефицит эндогенного NO за счет его ускоренной деградации активными формами кислорода. Кроме того, взаимодействие NO с супероксидом (и другими кислородными радикалами) приводит не только к утрате вазодилатирующего потенциала NO, но и к образованию высокотоксичного пероксинитрита [1].

Обнаруженное нами возрастание концентрации ФНО- α в крови больных с НФСЗГМ является мощным фактором развития окислительного стресса. Источниками свободных радикалов в цитокин-опосредованных воспалительных реакциях могут служить рецепторрегулируемая НАД(Ф)Н-оксидаза лейкоцитов и циклооксигеназа эндотелиоцитов [1]. На экспериментальных моделях изолированных сосудов [1] установлено, что увеличение продукции свободных радикалов приводит к снижению количества NO и развитию ЭД. Причиной снижения кальций-зависимого синтеза при окислительном стрессе по данным [115, 307] является дестабилизация мРНК эндотелиальной NO-синтазы ФНО- α . С другой стороны, свободные радикалы, особенно пероксиды, увеличивают содержание внутриклеточного кальция и, тем самым, способны приводить к активации кальций-зависимых изоформ NO-синтаз (нейрональной и эндотелиальной). Кроме того, провоспалительные цитокины, включая ФНО- α , активируют индуцибельную, макрофагальную NO-синтазу, что в совокупности ведет к синтезу высоких уровней оксида азота и, как следствие, к образованию пероксинитрита — ONOO' [7].

Известно, что при высоких концентрациях пероксинитрит индуцирует апоптоз, блокирует синтез простациклина, усиливая при этом продукцию тромбоксана и лейкотриенов. ONOO' способен активировать окисление ЛПНП и, тем самым, запускать другой механизм ингибирования эндотелиальной NO-синтазы [1, 6]. При воспалении в эндотелии создаются условия для образования токсических уровней пероксинитрита: большое количество свободных радикалов и усиление продукции NO как за счет

макрофагальной NO-синтазы, индуцируемой цитокинами, так и эндотелиальной, активируемой повышенным содержанием внутриклеточного кальция [1, 7]. Предполагают, что при развитии окислительного стресса не только утрачиваются антиатерогенные, антигипертензивные защитные свойства NO, но и присоединяются дополнительные патологические механизмы повреждения эндотелия за счет пероксинитрита [1, 7]. Вопрос о том, каким образом общее повышение синтеза NO соотносится с блокированием эндотелиальной NO-синтазы и каково биологическое значение этого факта остается открытым.

Таблица 1

Уровни гуморальных показателей в плазме крови больных с НФЗГМ

Таблица 1
Уровни гуморальных показателей в плазме крови больных с НФЗГМ

Исследуемый показатель	Концентрация ФНО-α в плазме крови, пг/мл	Концентрация нитрита в плазме крови, нмоль/л	Концентрация эндотелина-1 в плазме крови, пмоль/л
Группы больных			
Контрольная группа n=10	35,96±7,79	3,24 ± 0,45	1,60 ± 0,04
НПНКМ n =20	54,89±17,05	1,66±0,24*	2,61±0,22 *
ДЭ I степени n =25	97,72±28,39 *	2,84 ± 0,45 #	5,23±0,84*#

Примечания:

1. * — различия достоверны по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$;
2. # — различия достоверны по сравнению с группой НПНКМ, $p < 0,05$.

Проведенные исследования и анализ литературы позволяют сделать выводы:

1. Функциональное состояние эндотелия у больных с НФЗГМ характеризуется смещением равновесия между синтезом оксида азота и эндотелина-1 в сторону последнего, возрастающим по мере прогрессирования заболевания.
2. Фактором развития окислительного стресса и возникновения дефицита NO при НФЗГМ, наряду с ишемическо-реперфузионными повреждениями церебрального микроциркуляторного русла является активация синтеза провоспалительного цитокина ФНО-α.
3. Прогрессирование тяжести заболевания сопровождается утратой контроля NO за синтезом Э-1 и усугублением эндотелиальной дисфункции в результате активации реакций перекисного окисления, приводящих к ускоренной деградации эндогенного NO.

Литература

1. Биленко М.В., Ладыкина М.В., Федосова С.В., Сравнительная оценка цитотоксического эффекта перекиси водорода и фактора некроза опухолей альфа на неишемизированные и ишемизированные эндотелиальные клетки // Вопр. мед. химии. — 1999. — №5. — С. 2–7.

2. Віничук С.М. Судинні захворювання нервової системи. — К.: Наукова думка, 1999. — 250 с.
3. Волошин П.В., Тайцлин В.И. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. — М.: Наука, 1999. — 226 с.
4. Грицай Н.Н. Індивідуалізація лікування хворих з початковими порушеннями кровопостачання головного мозку на підставі вивчення патогенетичних механізмів: Автореф. дис. ... докт. мед. наук — Київ: Інститут удосконалення лікарів. — 1993. — 36 с.
5. Малахов В.А. Начальные формы цереброваскулярной патологии. — Харьков: Основа, 1997 — 188 с.
6. Малахов В.А, Белоус А.М., Пасюра И.Н., Дорошенко Г.И. Клеточно-метаболические аспекты патогенеза, лечения и профилактики хронических церебральных ишемий и нейродегенеративных процессов. — Харьков, “Ранок”, 1999. — 172 с.
7. Aggarwal B.B., Natarajan K. Tumor necrosis factor development during the last decade // Eur. Cytok. Netw. — 1996. — Vol. 7 (2). — P. 93–124.
8. Heistad D.D., Baumbach G.L. Cerebral vascular changes during chronic hypertension: good guys and badguys // J. Hypertension. — 1992. — Vol. 10 (7). — P. S.71–S. 75.
9. Haynes W.G., Webb D.J. Endothelin as regulator of cardiovascular function in health and disease // J. Hypertension. — 1998. — Vol. 16 (8). — P. 1081–1098.