

Знакомьтесь: васкулярная медицина



Одна из важных задач медицины XXI в. состоит в разработке подходов к лечению эндотелиальной дисфункции, что позволит решить ряд проблем, связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ДЕРЕВА

Эндотелий, по классическому определению гистологов, — однослойный пласт специализированных клеток, выстилающих изнутри сосуда. Для человека среднего веса эта ткань имеет общую площадь в сотни квадратных метров и массу около 1,8 кг,

и сосудистых клеток: они обладают разной степенью чувствительности к атеросклерозу, ишемическим нарушениям, развитию отека и пр. Эти особенности весьма существенны при формировании эндотелиальных дисфункций и других патологий.

Говоря о «биохимической кухне» эндотелия, можно перечислить не менее двух

НОВАЯ НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ФОРМА

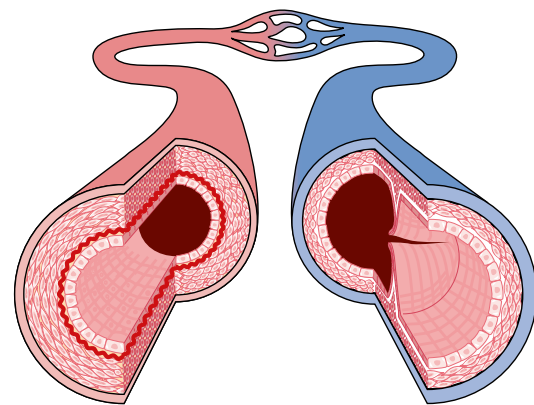
В середине прошлого века австралийский патолог, лауреат Нобелевской премии Г. Флори занялся изучением физиологии эндотелия. С помощью электронной микроскопии он установил, каким образом макромолекулы диффундируют сквозь стенки артерий и вен различных органов, а также впервые описал структуру эндотелия и межклеточные соединения, участвующие в транспортных процессах, выяснил его роль в патогенезе атеросклеротических изменений сосудов.

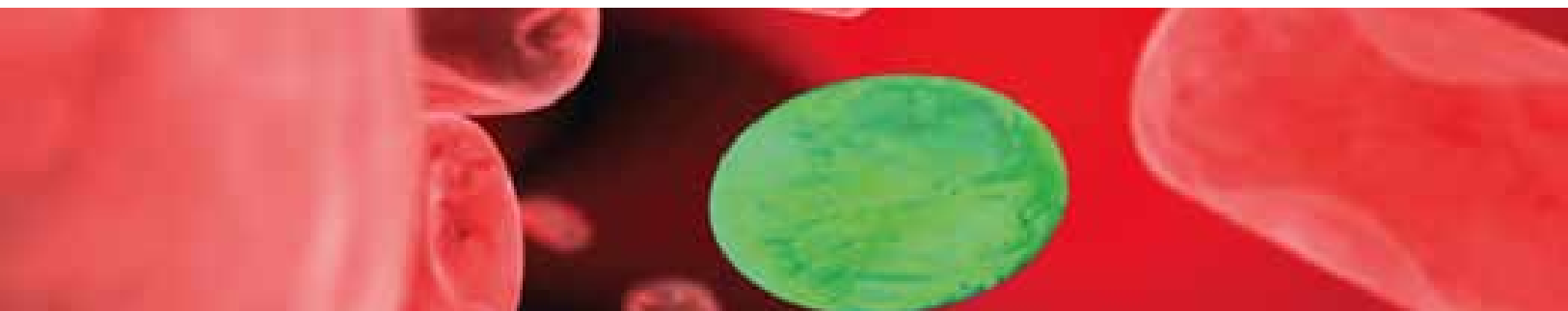
Эти исследования послужили большим подспорьем в возникновении современных представлений об эндотелии — ткани, ответственной за сопряжение множества процессов в системе кровообращения, а также привели к пониманию молекулярных причин патогенеза многих сосудистых заболеваний и патологических состояний: атеросклероза, артериальной гипертензии, сердечной и почечной недостаточности, отеков. Нарушение функции эндотелия отмечают при артериальной гипертензии, сахарном диабете, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваниях.

Эндотелий — это не просто барьер или фильтр, а активный эндокринный орган, самый крупный, диффузно рассеянный во всех тканях. Он синтезирует субстанции, важные для контроля свертывания крови, регуляции артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца. Эндотелий контролирует диффузию воды, ионов и продуктов метаболизма, реагирует на механическое воздействие текущей жидкости, кровяное давление и ответное напряжение, создаваемое мышечным слоем сосуда

состоит из триллиона клеток со сложнейшей «биохимической кухней», включающей системы синтеза белков и низкомолекулярных веществ, рецепторы, ионные каналы.

Эндотелиальное дерево очень неоднородно по своей архитектуре. Его гетерогенность, соответствующая гетерогенности сосудистого ложа, зависит от размера, структуры, биохимической организации и функции данного органа. Эндотелий коронарных сосудов, легочный, церебральный и прочие хотя и схожи анатомически, но существенно отличаются генной и биохимической специфичностью, типами рецепторов, набором белков-предшественников, ферментов, трансмиттеров. Соответственно, патологические явления также избирательно развиваются в популяциях эндотелиальных





десятков (известных только на сегодняшний день) биологически активных веществ, синтезируемых и высвобождающихся в соответствии с функциональными потребностями. Функции эндотелия складываются как баланс регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения. Среди них — факторы, контролирующие сокращение и расслабление мышц сосудистой стенки, участвующие в свертывании и фибринолизе, контролирующие рост клеток, регулирующие воспаление.

ТАКАЯ ПРОСТАЯ МОЛЕКУЛА

Оксид азота (NO) — самая простая среди физиологически значимых молекул химической структура, выполняющая роль конечной «инстанции» в ряду многих функций эндотелиальных клеток. Оксид азота присутствует во всех эндотелиальных клетках, независимо от размера и функции сосудов. В покое эндотелий постоянно секретирует определенные количества оксида азота, поддерживая тонус артериальных сосудов. Многие химические факторы, синтезируемые в эндотелии или циркулирующие с кровью, реализуют свое действие через NO.

Синтез NO усиливается при динамическом напряжении сдвига мышечных элементов сосуда, сниженном содержании кислорода в ткани, в ответ на выброс в кровь ацетилхолина, гистамина, норадреналина, брадикинина, АТФ и пр. Образующиеся в эндотелии вещества находятся в функциональном равновесии с NO как часть системы обратной связи, поддерживающей статус сосудов в норме.

Оксид азота как эндотелиальный фактор расслабления был открыт в 1980 г. Р. Фарчготтом и И. Завадски. При изучении релаксирующего эффекта ацетилхолина на артериальных гладких мышцах выявлялась некая эндотелиальная субстанция. Вещество синтезировалось из L-аргинина под действием фермента синтазы оксида азота. Различают три ее изоформы, две из которых обнаружены в нервной ткани и эндотелии, а третья — во многих клетках иного типа (например, в почечных канальцах).

НОВЫЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ПЕПТИД

В 1988 г. японский исследователь М. Янагасава с коллегами опубликовали в журнале

Nature статью о новом эндотелиальном пептиде, активно сокращающем сосудистые клетки. Это открытие сразу стало предметом интенсивного изучения. Новый пептид, названный эндотелином, ныне один из самых популярных в списке биоактивных регуляторов. Такой большой интерес вызван тем, что, во-первых, эндотелин — вещество с наиболее мощной сосудосуживающей активностью (изменения артериального давления вызываются дозами в одну миллионную часть миллиграмма!), а во-вторых, он образуется в самом крупном эндокринном органе — эндотелии.

Эндотелин — крупная полипептидная молекула, содержащая 21 аминокислотный остаток и представляющая собой бициклическую структуру, связанную сульфгидрильными мостиками. Синтез эндотелина стимулируют тромбин, адреналин, ангиотензин, интерлейкины, клеточные ростовые факторы и пр.

Огромный интерес к исследованию эндотелина вызван еще и тем, что он рассматривается как маркер и «предсказатель» многих сосудистых патологий. Этот пептид оказывается причастным к ишемической болезни сердца, острому инфаркту миокарда, нарушениям ритма сердца, атеросклеротическим повреждениям сосудов и многим другим заболеваниям.

ПРОБЛЕМА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ

Функции эндотелия складываются как баланс противоположно действующих начал: усиление-ослабление сосудистого тонуса, агрегация-деагрегация клеток крови, увеличение-уменьшение числа сосудистых клеток. В каждом случае результат определяется алгебраической суммой концентраций синтезируемых веществ, между которыми существуют строгая зависимость и равновесие. В сосуде с «нормальным» эндотелием баланс всегда сдвинут в сторону поддержания вазодилатации — готовности противостоять усилению тонуса.

Патологии, связанные с дисфункцией эндотелия, являются продолжением его «добродетелей». Велик и разнообразен список заболеваний, имеющих эндотелий-зависимое происхождение, в значительной мере совпадающий с негативными

эффектами пептида эндотелина. Исходный и развивающийся «механизм» этих болезней связан с нарушением дисбаланса эндотелиальных субстанций — нерегламентируемым усилением роли одних и ослаблением «оппозиционной» работы других. Здесь определяется важный и совершенно новый подход: понимание болезни как развивающегося дисбаланса химических регуляторов, то есть нарушения системы противостояния.

Современная терапевтическая стратегия в отношении эндотелиальной патологии направлена на удержание или восстановление равновесия описанных выше факторов. В целом речь идет об ограничении действия одних эндотелиальных факторов, компенсации дефицита других и восстановлении их функционального баланса. Например, нитратсодержащие препараты компенсируют дефицит эндогенного NO; антагонисты Ca^{2+} «сдерживают» активность ангиотензина II и эндотелина в гладких мышцах сосудов, облегчая вазодилататорный эффект NO; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, помимо снижения синтеза ангиотензина II, препятствуют разрушению кининов; недавно появившиеся ингибиторы эндотелинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов эндотелина-1 тормозят активность пептида.

Однако базовое лечение эндотелиальных дисфункций пока отсутствует. Появилось новое стратегическое понятие — васкулярная медицина. Ее основой служат базовые знания об эндотелии, могучем эндокринном органе, и процессах, происходящих в его клетках, которые становятся теперь все более понятными, но до сих пор не перестают удивлять своей сложностью.

В решении затронутых проблем васкулярной медицины принимают активное участие и украинские ученые, среди которых следует отметить, прежде всего, дважды лауреатов Государственной премии Украины академика А.А. Мойбенко и профессора А.И. Соловьева, чьи исследования в этой области известны не только в нашей стране, но и за рубежом.

Подготовил Руслан Примак