

Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании дисциркуляторной энцефалопатии

И.А. Григорова, А.Р. Ескин

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. В статье представлены результаты изучения гуморальных факторов, характеризующих функциональное состояние эндотелия эндотелина-1 (Э-1) и маркера синтеза NO-NO₂, а также их возможной связи с провоспалительным цитокином ФНО-α у 75 больных с дисциркуляторной энцефалопатией в возрасте от 45 до 59 лет. Функциональное состояние эндотелия у больных с ДЭ характеризуется смещением равновесия между синтезом оксида азота и эндотелина-1 в сторону последнего, возрастающим по мере прогрессирования заболевания. Фактором развития окислительного стресса и возникновения дефицита NO при ДЭ, наряду с ишемическо-реперфузионными повреждениями церебрального микроциркуляторного русла, является активация синтеза провоспалительного цитокина ФНО-α. 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.

Ключевые слова: атеросклероз, артериальная гипертензия, гуморальные факторы, провоспалительный цитокин, дисциркуляторная энцефалопатия.

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 игра-

ет 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, эндотелиальный релаксирующий фактор, эндотелиальный гиперполяризующий фактор и др.) и констрикции (Э-1, ангиотензин II, простагландин F_{2α}, 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.

Цель работы — изучение гуморальных факторов, характеризующих функциональ-

© И.А. Григорова, А.Р. Ескин

ное состояние эндотелия эндотелина-1 (Э-1) и маркера синтеза NO-NO₂, а также их возможной связи с провоспалительным цитокином ФНО-α у больных дисциркуляторной энцефалопатией.

Материалы и методы

Обследовано 75 больных с дисциркуляторной энцефалопатией в возрасте от 45 до 59 лет, из них мужчин — 35, женщин — 40. У 30 пациентов диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия I ст. (ДЭ I ст.) и у 30 — дисциркуляторная энцефалопатия II ст. (ДЭ II ст.) согласно критериям 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 Грисса. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 5.0.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что функциональное состояние эндотелия у больных ДЭ 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±0,45) мкмоль/л в контроль-

Таблица Уровни гуморальных показателей в плазме крови больных с НФСЗГМ

Группы больных	Исследуемый показатель		
	Концентрация ФНО-α в плазме крови, пг/мл	Концентрация нитрита в плазме крови, мкмоль/л	Концентрация эндотелина-1 в плазме крови, пмоль/л
Контрольная группа (n=10)	35,96±7,79	3,24±0,45	1,60±0,04
ДЭ I ст. (n=30)	54,89±17,05	1,66±0,24*	2,61±0,22*
ДЭ II ст. (n=30)	97,72±28,39*	2,84±0,45 [#]	5,23±0,84* [#]

Примечания. * Различия достоверны по сравнению с контрольной группой (p<0,05). [#] Различия достоверны по сравнению с группой ДЭ I ст. (p<0,05).

ной группе до (1,66±0,24) мкмоль/л в группе больных с ДЭ I ст. сопровождается ростом концентрации Э-1 от 1,60±0,04 пмоль/л до 2,61±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 ДЭ I ст.) — см. табл.

При прогрессировании заболевания у больных с ДЭ II 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 ДЭ I ст. 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 ДЭ I ст. и в 2,7 раза (p<0,01) в группе с ДЭ II ст. по сравнению с контролем.

Обнаруженное нами снижение концентрации маркера синтеза NO-нитрита в плазме крови больных с ДЭ I ст. 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 II 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 ДЭ является смещение равновесия между вазодилататором, антиагрегантом NO и вазоконстриктором Э-1 в сторону последнего.

Известно, что становление проявлений ДЭ протекает на фоне активации процессов ПОЛ [4, 5], что усугубляет дефицит эндоген-

ного 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 рецептор-регулируемая 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 простаглицина, усиливая при этом продукцию тромбксана 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.

Выводы

Проведенные исследования и анализ литературы позволяют сделать выводы:

1. Функциональное состояние эндотелия у больных с ДЭ 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 ДЭ, 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.

Список использованной литературы

1. Биленко М.В., Ладькина М.В., Федосова С.В., Сравнительная оценка цитотоксического эффекта перекиси водорода и фактора некроза опухолей альфа на не-ишемизированные и ишемизированные эндотелиальные клетки // *Вопр. мед. химии.* — 2014. — № 5. — С. 2-7.
2. Віничук С.М. Судинні захворювання нервової системи. — К.: Наукова думка, 2009. — 250 с.
3. Волошин П.В. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. — М.: Наука, 2009. — 226 с.
4. Малахов В.А. Начальные формы цереброваскулярной патологии. — Харьков: Основа, 1997. — 188 с.
5. 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.
6. Aggarwal B.B., Natarajan K. Tumor necrosis factor development during the last decade // *Eur. Cytok. Netw.* — 2016. — Vol. 7 (2). — P. 93-124.
7. Heistad D.D., Baumbach G.L. Cerebral vascular changes during chronic hypertension: good guys and bad guys // *J. Hypertension.* — 2012. — Vol. 10 (7). — P. S71-S75.
8. Haynes W.G., Webb D.J. Endothelin as regulator of cardiovascular function in health and disease // *J. Hypertension.* — 2015. — Vol. 16 (8). — P. 1081-1098.

Надійшла до редакції 22.03.2017 р.



Реєструйтеся на сайті
www.chil.com.ua

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА 2017

X НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС

У КОНГРЕСІ ПРИЙМУТЬ УЧАСТЬ МІЖНАРОДНІ ЕКСПЕРТИ
НА УЧАСНИКІВ ЧЕКАЮТЬ СЮРПРИЗИ ДО ЮВІЛЕЮ

30-31 БЕРЕЗНЯ 2017 • ПРЕЗИДЕНТ ГОТЕЛЬ

м. Київ, вул. Госпітальна, 12



25.05
2017

Чернівці

13.09
2017

Дніпро

5.10
2017

Одеса

20.10
2017

Львів

9.11
2017

Харків

Дивіться пряму інтернет-трансляцію обраних лекцій
на головній сторінці порталу www.chil.com.ua

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво»
Адреса: м. Київ, вул. С. Петлюри, 13/135, офіс 23 (2 поверх)
Тел./факс: +38 044 287 07 20, e-mail: office@newvivo.com.ua

Media.med**Шановні колеги!**Запрошуємо Вас взяти участь у науково-практичних конференціях,
що відбудуться на весні 2017 року!**Міжнародна науково-практична конференція
«Впровадження сучасного європейського досвіду лікування захворювань нервової системи»****20 квітня 2017 року***Місце проведення:* Український дім. Міжнародний конгрес-центр, м. Київ, вул. Хрещатик, 2*Організатори:* ГО «Всеукраїнська асоціація по неврології та рефлексотерапії»;
НМАПО імені П.Л. Шупика, кафедра неврології і рефлексотерапії
Куратор: Свиридова Наталія Костянтинівна, завідувач кафедри
неврології та рефлексотерапії НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор,
головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Рефлексотерапія»**Науково-практична конференція
«Актуальні питання дитячої гепатології»****17-18 травня 2017 року***Місце проведення:* Конференц-зала ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»,
м. Київ, вул. П. Майбороди, 8*Організатори:* Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України
Асоціація педіатрів України
Куратор: Березенко Валентина Сергіївна, завідувач відділення дитячої гепатології ДУ «Інститут
педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», завідувач кафедри педіатрії №1 Національного
медичного університету імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук**Науково-практична конференція з міжнародною участю
«Жіноче здоров'я XXI століття. Стратегія та тактика рішень міждисциплінарних
проблем естетичної гінекології»****25 - 26 травня 2017 року***Місце проведення:* Конференц-зала фізико-хімічного корпусу НМУ імені О. О. Богомольця,
м. Київ, просп. Перемоги, 34*Організатор:* Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України
Куратори: Бенюк Василь Олексійович, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 3
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор
Макаренко Михайло Васильович, завідувач кафедри акушерства і гінекології інституту
посліпдипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця,
доктор медичних наук, заслужений лікар України*Усі заходи внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій,
що проводяться в 2017 році МОЗ і НАМН України»*Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію
відвідувачів - на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»**ВІДВІДУВАННЯ БЕЗКОШТОВНЕ**+38 (044) 374-50-65 E-mail: info@mediamed.com.ua www.mediamed.com.ua