

В группе без ДЭ установлена отрицательная корреляционная связь между ЭЗВД и энд-1 ($R=-0,26$; $p=0,044$). В группах как с наличием, так и с отсутствием вазомоторной ДЭ, установлены равнозначные положительные корреляционные связи между ЭЗВД и уровнем нитратов/нитритов в плазме крови ($R=0,36$, $p=0,011$ и $R=0,32$, $p=0,013$ соответственно). Только в группе с наличием ДЭ ЭЗВД отрицательно корреляционно взаимосвязана с уровнем САД ($R=-0,47$; $p=0,00008$) и с уровнем ДАД ($R=-0,31$; $p=0,013$), которые, в свою очередь, отрицательно корреляционно взаимосвязаны с уровнем нитратов/нитритов в плазме крови: с САД ($R=-0,55$; $p=0,00005$) и с уровнем ДАД ($R=-0,45$; $p=0,001$) соответственно.

Таким образом, ДЭ играет важную роль в поддержании значений САД и ДАД. Уровень энд-1 0,53 пг/мл и выше, и уровень нитратов/нитритов в плазме крови 16,5 $\mu\text{mol/l}$ и ниже, являются диагностически значимыми, с высокой чувствительностью и специфичностью позволяют диагностировать ДЭ.

Литература

1. Карпов, Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы / Ю.А. Карпов // Сердечная недостаточность. – 2005. – № 3. – С. 22–24.
2. Moshage, H. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation / Moshage H., Kok B., Huizenga J.R. et al. // Clin Chem. – 1995. – № 41. – P. 892–896.

ИСТОЩЕНИЕ КОМПЕНСАТОРНОГО ПОСТИНСУЛЬТНОГО АНГИОГЕНЕЗА В ПЕРВЫЕ СУТКИ ЛАКУНАРНЫХ ИНФАРКТОВ МОЗГА – НОВЫЙ БИОМАРКЕР ХРОНИЧЕСКОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА

Анацкая Л.Н., Хулуп Г.Я.,** Гончарова Н.В.,** Матусевич Л.И.,* Щербина Н.Ю.,*
Марченко С.В.****

**Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, г. Минск*

***Республиканский научно-практический центр трансфузиологии
и медицинских биотехнологий, г. Минск*

****Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Минск*

Введение. Основным патогенетическим механизмом возникновения лакунарных инфарктов мозга (ЛИМ) и прогрессирования церебральной микроангиопатии (ЦМА) является хроническая эндотелиальная дисфункция церебрального микроциркуляторного русла [1]. Ангиогенный ответ на острую и хроническую церебральную ишемию проявляется в виде экспрессии факторов роста ангиогенеза – сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), эритропоэтина (ЭПО), оксида азота (NO), под действием которых, мобилизованные из костного мозга в периферическую кровь,

эндотелиальные клетки-предшественники (ЭКП) направляются к месту деструкции церебрального сосудистого эндотелия, где дифференцируются в эндотелиоциты [2, 3]. На клеточном уровне эндотелиальная дисфункция проявляется прогрессирующей перманентной деструкцией эндотелиальных клеток и как следствие истощением процессов компенсаторного ангиогенеза. В связи с этим ослабление уровня репаративных процессов сосудистого эндотелия церебрального микроциркуляторного в первые сутки ЛИМ может отражать наличие хронической эндотелиальной дисфункции церебрального микроциркуляторного русла.

Цель исследования: Выделить молекулярные и цитологические маркеры хронической эндотелиальной дисфункции церебрального микроциркуляторного русла в острейшем периоде ЛИМ при ЦМА по степени выраженности постинсультного ангиогенеза.

Материалы и методы. Изучены факторы риска, клинические особенности ЛИМ, уровень эндотелина-1, ЭПО, VEGF и NO в сыворотке крови, циркулирующих ЭКП у 72 пациентов с ЛИМ при ЦМА (средний возраст $56,5 \pm 6,8$ лет) в первые 48 часов от начала заболевания. Группу контроля составили 20 здоровых доноров ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий». Количественное определение уровня эндотелина-1, ЭПО и VEGF в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом. О концентрации оксида азота в крови судили по содержанию его конечных метаболитов – нитратов и нитритов (маркеров оценки метаболизма оксида азота). Для их определения использовали тест наборы, где нитраты восстанавливали в нитриты при помощи нитратредуктазы, а затем общие нитриты определяли спектрофотометрически с реактивом Грисса. Определение фенотипического профиля популяции ЭКП производилось с помощью комбинации поверхностных моноклональных антител: CD31/CD146/CD34, CD31/CD144/CD34, CD31/FLT1/CD34, CD31/KDR/CD34, CD31/vWF/CD34, CD31/CD133/CD34, CD31/CD45/CD34 с использованием методов проточной иммуноцитометрии на лазерном проточном цитофлуориметре.

Результаты и их обсуждение. Среди микроангиопатических ФР у 72 пациентов с ЛИМ в 87,7% случаев отмечалась АГ, при этом у 65,7 % человек диагностирована АГ II степени (табл. 2.1), у 20% - АГ III степени, в 20% случаев - сахарный диабет. Средний показатель количества микроангиопатических факторов риска на одного пациента составил $2,7 \pm 0,9$, т.е. у большинства пациентов отмечалось сочетание 2 и более факторов риска. В среднем в первые сутки ЛИМ при ЦМА отмечалось значимое увеличение глюкозы крови, холестерина и триглицеридов ($p < 0,001$). Тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS в 1-й день поступления составила $3,87 \pm 0,97$.

В первые сутки заболевания отмечался низкий уровень ангиогенных факторов роста - NO ($15,2$ мкмоль/л ($9,6 - 30,3$)), VEGF ($30,5$ пг/мл ($16,3 -$

47,3), $p < 0,05$) и ЭПО (5,28 mIU/мл (2,66 – 8,77)) с одновременно высоким уровнем эндотелина -1 (1,58 (1,06 – 2,11), $p < 0,05$), что отражает высокий уровень вазоконстрикции, приводящий к церебральной гипоперфузии и апоптозу эндотелиоцитов.

Сравнительный анализ уровня циркулирующих ЭКП с более ранним фенотипическим профилем у пациентов в первые 48 ч ЛИМ и группы контроля позволил выявить значимое снижение количества $CD133^+$ (до $0,21 \pm 0,03\%$ при норме $0,31 \pm 0,09\%$, $p < 0,01$), $CD34^+$ (до $0,26 \pm 0,02\%$ при норме $0,45 \pm 0,11\%$, $p < 0,001$) и $VEGFR-2^+$ (KDR^+) (до $1,51 \pm 0,16\%$ при норме $4,03 \pm 0,60\%$, $p < 0,001$), относительно контроля. При этом уровень $VEGFR-1^+$ ($FLT1^+$) был значимо выше уровня $VEGFR-2^+$ ($p < 0,05$), что свидетельствует о торможении ангиогенеза в связи с имеющейся эндотелиальной дисфункцией. Среди циркулирующих ЭКП с более поздним фенотипическим профилем отмечалось значимое снижение $CD144^+$ (до $1,61 \pm 0,20\%$, при норме $3,57 \pm 0,89\%$, $p < 0,05$), $CD31^+$ (до $46,91 \pm 1,32\%$, при норме $52,52 \pm 1,54\%$, $p < 0,05$) и vWF^+ клеток (до $3,78 \pm 0,48\%$, при норме $6,26 \pm 1,36\%$, $p < 0,01$). При этом плотность экспрессии рецепторов наиболее зрелых эндотелиальных клеток $CD31^+$ на мембране ЭКП по средней интенсивности флуоресценции (MIF) также была значимо снижена ($p < 0,001$) в первые 48 ч ЛИМ. Необходимо отметить, что из всей популяции ЭКП $CD31^+$ -клетки обладают самой высокой миграционной активностью при острой церебральной ишемии и самой высокой ангиогенной паракринной активностью. Поэтому установленное снижение их уровня в крови также свидетельствует об ослаблении процессов репарации и регенерации церебрального микроциркуляторного русла.

Заключение. Ведущими молекулярными маркерами эндотелиальной дисфункции церебрального микроциркуляторного русла в первые сутки ЛИМ при ЦМА явились низкий уровень таких факторов роста как NO, VEGF и ЭПО в крови на фоне высокого уровня эндотелина-1, что отражает высокий уровень апоптоза эндотелиоцитов и гипоперфузии мозга при вазоконстрикции и определяет эндотелиопротекторную роль ангиогенных факторов роста за счет ингибирования апоптоза церебрального микроциркуляторного русла, а не ангиогенную. Ведущими цитологическими маркерами хронической эндотелиальной дисфункции церебрального микроциркуляторного русла в первые 48 часов ЛИМ при ЦМА явились: значимое снижение уровня циркулирующих ЭКП с наиболее ранним эндотелиальным фенотипом $CD133^+$, $CD34^+$, $VEGFR-2^+$; неадекватно высокая мобилизация из костного мозга в периферическую кровь ингибитора васкулогенеза $VEGFR-1^+$; значимое снижение уровня циркулирующих ЭКП с более поздними дифференцировочными маркерами - $CD31^+$, $CD144^+$, vWF^+ ; снижение плотности рецептора наиболее зрелых эндотелиальных клеток $CD31^+$ на мембране ЭКП за счет снижения их миграционной активности; неоднородность субпопуляционного состава ЭКП, находящихся на раз-

личных стадиях созревания. Выделенные молекулярные и цитологические маркеры хронической эндотелиальной дисфункции церебрального микроциркуляторного русла позволяют судить о низкой степени выраженности компенсаторного постинсультного ангиогенеза и обосновать необходимость его фармакологической индукции.

Литература

1. Knottnerus, L.H. Endothelial dysfunction in lacunar stroke: a systematic review / Knottnerus L.H., Cate H.T., Lodder J. et al. // *Cerebrovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 27. – P. 519–526.
2. Slevin M. Therapeutic angiogenesis for vascular diseases: Molecular mechanisms and targeted clinical approaches for the treatment of angiogenic disease / M. Slevin. – London New York: Springer, 2011. – 450 p.
3. Liman, T.G. New Vessels after Stroke: Postischemic Neovascularization and Regeneration / T.G. Liman, M. Endres // *Cerebrovasc Dis.* – 2012. – Vol. 33. – P. 492–499.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА МИОКАРДА НА ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

*Новаковская С.А., Федорова Е.В., Рубахов К.О., Арчакова Л.И.
Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск*

Введение. Дисфункция эндотелия играет важную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии – артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, атеросклероза, хронической сердечной недостаточности. Причиной эндотелиальной дисфункции являются различные факторы – ишемия и гипоксия тканей и органов, возрастные изменения, свободнорадикальное повреждение, дислиппротеинемия, эндогенная и экзогенная интоксикация, гипертензия. Одним из основных показателей эндотелиальной дисфункции является недостаточная выработка оксида азота клетками сосудистого эндотелия, который является фактором релаксации и играет важную роль в регуляции сократительной активности миокарда, свертываемости крови и клеточной пролиферации [1, 2].

В прогрессировании сердечной недостаточности патогенетическое значение имеет эндотелиновая система. Поврежденные эндотелиальные клетки секретируют вазоконстрикторные факторы – эндотелин-1, ангиотензин II, повышенный уровень которых коррелирует со степенью тяжести клинических проявлений. Данные вазоконстрикторы оказывают непосредственно токсическое действие на сердечную мышцу, участвует в процессах ремоделирования сосудов.

В развитии эндотелиальной дисфункции при дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) решающую роль играют провоспалительные цитокины,