

РАЗДЕЛ IV  
**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ:  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

---

**МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ  
В РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА**

*Родионов Ю.Я.*

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск*

**Введение.** Результаты экспериментальных исследований и их теоретический анализ привели к выводу общебиологического значения: механизмы любой физиологической системы не могут свободно устанавливать уровни своей активности в изолированном виде, вне зависимости от всей совокупности уровней активности других физиологических систем [1]. В полной мере это относится к эндотелию. Хотя эндотелий распределён во всей сосудосодержащей массе тела, он имеет характеристики целостного органа. В 1964 году Видергельм и др. зарегистрировали пульсирующее внутрикапиллярное давление. Это позволило мне в 1965 году сформулировать гипотезу: трансапиллярный обмен пульсирует на фоне стационарного механизма Старлинга, а проницаемость эндотелия изменяется в колебательном режиме, заданном пульсирующей функцией сердца (биологическое «квантование» процесса) [2]. В дальнейшем было обосновано положение, что эндотелий является датчиком (сенсором), воспринимающим пульсовые колебания кровотока и давления, создаваемые сердцем. На предыдущих конференциях по «Дисфункции эндотелия» нами обсуждались эти проблемы. В настоящей работе мы обосновываем положение, что эндотелий обладает множеством функциональных способов влияния на сосудистый тонус.

**Материалы и методы.** Теоретический анализ сведений, опубликованных в доступной литературе, в свете полученных нами результатов экспериментальных и теоретических исследований.

**Результаты и их обсуждение.** 1) С открытием в 1980 году Фурхго-том и Завадским роли эндотелия в реакции артериальных сосудов на действие вазоактивных факторов стало ясным, что целостный нормальный эндотелий необходим для регуляции кровотока в органах и тканях. Монкада С. и соавт. открыли роль эндотелия в синтезе простаглицина ( $PGI_2$ ) и «эндотелиального фактора релаксации» (ЭДРФ) в регуляции тонуса сосудов, и установили, что ЭДРФ – это NO [8]. В эндотелии вырабатываются и другие мощные вазодилататоры: производные активации циклооксигеназы; эпоксиэйкозантириеновые кислоты (продукты активации цитохрома P450); аденозин;  $H_2O_2$ , CO,  $H_2S$ , диоксид серы; некоторые пептиды (брадикинин,

атриопептин и др.); ионы калия, которые могут попасть в окружающую среду из эндотелия при открытии «активируемых кальцием  $K^+$ -каналов». Кстати,  $H_2O_2$  в некоторых тканях и в некоторых случаях может вызвать вазоконстрикторное действие. Сосудосуживающим действием факторов эндотелиального происхождения обладают, например, эндотелины. Так, эндотелин-1 - это вазоконстриктор и стимулятор пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК). Ангиотензин-превращающий фермент люминарной поверхности цитоплазматической мембраны эндотелия может местно образовать ангиотензин II. Тромбоксансинтаза эндотелия способна освободить вазоконстриктор тромбоксан  $A_2$ . Недавно доказано, что интенсивное образование  $PGI_2$  может вызвать парадоксальную вазоконстрикцию путём активации тромбоксановых рецепторов.

2) Важнейшим направлением являются исследования эмбриогенеза эндотелия и его роли в появлении циркулирующих в периферической крови эндотелиоцитов. Это крайне сложно и интересно. Эндотелиоциты крови, как и резидентные эндотелиоциты, гетерогенны по многим своим свойствам и происхождению. Это клетки, которые слущиваются, открепляются от базальной мембраны на всех уровнях структуры системы кровообращения и попадают в кровоток. И те клетки, что образуются в красном костном мозге из стволовых клеток. Стволовые клетки впервые описал великий русский гистолог А.А. Максимов, давший им в 1909 году название Stammzelle (stem cells, стволовые клетки) и обосновавший «унитарную теорию» происхождения форменных элементов крови. Эндотелиоциты костномозгового происхождения играют существенную роль в постишемическом неоангиогенезе, в заживлении ран, в васкуляризации сетчатки глаз, в опухоленезе и т.д. Особое значение циркулирующие эндотелиоциты имеют в патогенезе острой ишемии миокарда, инфаркта миокарда, острой и хронической ишемии почек, различных видов кардиомиопатии и др. Первые эндотелиоциты в эмбриогенезе птиц образуются в «гематопоетических кровяных островках», тогда как у теплокровных животных эмбриогенез эндотелия только начинает изучаться. Ла Рю и соавт. (La Rue A.C. et al., 2003) удалось установить, что циркулирующие эндотелиоциты в эмбриогенезе действительно участвуют в образовании кровеносных сосудов эмбриона. Однако основная работа в этих направлениях ещё впереди.

3) Эндотелий участвует в регуляции кровотока, ангиогенеза и неоангиогенеза, воспаления, процессов ремоделирования сосудов, активации динамических свойств тромбоцитов и тромбоза, заживления ран, роста опухолей, метастазирования, и во множество других физиологических и патофизиологических реакций.

4) Эндотелий освобождает «эндотелиальный фактор гиперполяризации» (ЭФГП), действие которого на ГМК подобно таковому NO и  $PGI_2$ . Свойствами ЭФГП обладают также CO,  $H_2S$ ,  $H_2O_2$ , эпоксиэйкозантиеновые кислоты, атриопептин С-типа, ионы  $K^+$ .

5) С начала 21 века интенсивно исследуется роль эпигенетических факторов активности эндотелия, особенно при сахарном диабете. Описан феномен эпигенетической «гипергликемической метаболической памяти эндотелия» (Pirola et al., 2010). Показана роль устойчивой активации ядерного фактора транскрипции NF-κB эндотелия в патогенезе сахарного диабета 2-типа. В эпигенетическое управление эндотелием вовлечён механизм деацетилирования сиртуинами (SIRT1) гистонов и негистонных белков.

6) Интенсивно исследуются проблемы структурно-функциональной природы «миоэндотелиальных щелевых контактов». Посредством этих контактов передаются управляющие электрические сигналы, генерированные сердцем [2] и обеспечиваются электрически непрерывные контакты между соседними эндотелиоцитами, ГМК и клеточными кооперациями, адипоцитами, клетками Руже и т.п. Через них происходит диффузия медиаторов, в том числе и облегчённая, ускоренная благодаря пульсирующим колебаниям кровотока и давления в макрогемодинамике и микроциркуляции. Выясняется значение коннексинов, особенно Cx37, Cx40, Cx43, Cx45. Благодаря низкому омическому сопротивлению белков межэндотелиоцитарных щелевых контактов, обеспечивается быстрая (практически мгновенная!) и эффективная передача электрических сигналов (эфаптическая связь). Быстро распространяется и эффект гиперполяризации, вызывающий на уровне микроциркуляции расслабление сосудов с обеспечением адекватного приёма очередной порции поступающей крови [2].

7) Доказана активная роль периваскулярной жировой ткани, адипоцитов, в регуляции тонуса сосудов и во взаимодействии с эндотелием. Адипоциты высвобождают «адипоцитарный фактор гиперполяризации» (ADRF) и расслабляют сосуды. Некоторые факторы адипоцитов периваскулярной ткани (адипокины) обладают антиатерогенным действием (адипонектин), другие (реактивные формы  $O_2$ , образующиеся при активации NADPH-оксидазы) вызывают вазоконстрикцию и фиброз сосудов с усилением их жёсткости. Эндотелий находится на границе, где диффундирующие из него медиаторы влияют на тонус ГМК сосудов со стороны люминарной поверхности, тогда как со стороны адвентиции на ГМК влияют факторы, освобождающиеся из адипоцитов.

8) Открытие нами 45 лет тому назад неизвестного ранее явления регуляторных взаимосвязей ренин-ангиотензиновой системы (РАС) с системами свёртывания крови, фибринолиза, комплемента (механизмы иммунитета), с динамическими свойствами тромбоцитов [6, 7] позволило понять значение многообразия физиологических эффектов РАС, генерализованной и тканевой (локальной). Обосновать эффективность применения препаратов, модулирующих активность РААС в фармакологической и клинической практике. Очень важно, что РАС взаимно вовлекается в регуляцию врождённого и приобретённого (адаптационного) иммунитета. Особое значение имеют результаты исследований роли минералокортикоидных рецепторов в модификации

резистентности к инсулину, ограничению выброса NO и его биодоступности, в развитии дисфункции эндотелия и нарастающей жёсткости стенок артериальных сосудов. Предложенная в 1978 году схема альтернативного образования ангиотензинов [7] в настоящее время обросла новыми структурными и функциональными связями. Открыты компоненты РААС в почках, сердце, кровеносных сосудах, мозге, жировой ткани, в клетках иммунной системы – практически повсеместно! Синтез ангиотензина II (АП) происходит в нейтрофилах и в ГМК, где он регулирует экспрессию ангиотензиногена и ренина, формирует несколько петель положительной и отрицательной «обратной связи». Если в 1974 году мы впервые в СССР показали роль циркулирующего растворимого ангиотензин-конвертирующего энзима (АКЭ или АПФ) в патогенезе острой почечной недостаточности [5], то в настоящее время установлено, что имеется не только твёрдофазная и растворимая формы АКЭ, но и его изоформа – АКЭ-2. Активность АКЭ-2 включает «неклассический путь образования ангиотензинов»: ангиотензины (1-9), (1-7), III, IV, (3-7), ангиотензин А (замена аспарагина на аланин в 1-й позиции пептида), аламандин (гептапептид после отщепления с COOH-конца фенилаланина), и другие физиологически активные производные ангиотензинов. Ещё в 1978 году подавляющее большинство исследователей (а мы это отразили в схеме альтернативного образования ангиотензинов) считало, что все продукты гидролиза АП неактивны, кроме его дезаспарагиновой формы – гептапептида АIII. Теперь эта область альтернативных путей образования ангиотензинов подвергается широкомасштабным и интенсивным исследованиям. Подчёркнём ещё раз существенную роль периваскулярных адипоцитов в регуляции тонуса сосудов, а также в нарушениях этой регуляции с развитием реакций типа «воспаление низкой интенсивности (low-grade)». В то же время, дисфункция адипоцитов с нарастающим увеличением выброса цитокинов стимулирует РААС в сосудистой ткани. Это важно иметь в виду с клинической точки зрения. «Окислительный стресс» подстрекает к активной экспрессии рецепторов 1-типа для АП. Как следствие - активация NADPH-оксидазы и подавление образования интерлейкина-10 в Т-лимфоцитах с явлением иммунодефицита. Оказалось также, что при усиленном потреблении пищи, богатой фруктозой (особенность жизни западноевропейского общества) возрастает содержание в крови мочевой кислоты. Это способствует развитию патологии кровеносных сосудов, суставов, почек, приводит к ожирению, аггравации артериальной гипертензии и прогрессированию сердечно-сосудистых осложнений.

9) Располагая данными, опубликованными в 1971 году Смитом и Уиллисом и Вэйном и Монкадой, что аспирин подавляет простагландиногенез, мы в 1972 году разработали на крысах и собаках модель устойчивой артериальной гипертензии, блокируя эндогенный биосинтез простагландинов аспирином и индометацином [7]. С одной стороны, это позволило нам получить экспериментальные доказательства справедливости оригинальной и перспективной гипотезы об эссенциальной гипертензии как о возможном следствии

первичной, наследственно обусловленной или приобретённой недостаточности гуморальной депрессорной системы, в частности на уровне системы простагландиногенеза [7]. С другой, побудило в 1977 году признать в ВКНЦ СССР эту модель адекватной, и даже разработать «две модели артериальной гипертензии у крыс, вызванной индометацином в хроническом эксперименте», скромно не упоминая приоритетность работ, выполненных в Витебском медицинском институте [4]. Кстати, в этом же номере «Кардиологии» за 1977 год через 5 страниц опубликована и наша работа [3]. Не только наши теоретические представления оказались имеющими мировой приоритет, но и позволили впервые в мировой клинической практике именно в БССР (Республика Беларусь) рекомендовать включение в схемы лечения позднего токсикоза беременных предшественников простагландинов депрессорного действия («Комплексное лечение больных поздним токсикозом беременных с применением средств, стимулирующих образование простагландинов депрессорного действия».- Минск, 1979 г. Авторы Лызиков Н.Ф., Мацуганова Т.Н. Методическая рекомендация утверждена Управлением лечебно-профилактической помощи детям и матерям Минздрава БССР). В качестве препарата, содержавшего предшественники простагландинов депрессорного действия, предлагались продукт льняного масла линетол и льняное масло. В настоящее время льняное масло в качестве пищевой добавки вводится в схемы немедикаментозного лечения артериальной гипертензии и позднего токсикоза беременных во многих странах мира и в США. В конце 90-х годов 20 века опубликованы результаты экспериментальных исследований, подтверждающие эффективность льняного масла в лечении и профилактике артериальной гипертензии [9].

10) Эндотелий освобождает сложные везикулярные микрочастицы. Возможно, они образуются из-за слущивания эндотелиоцитов (shedding, «листопад», шеддинг) либо их апоптоза. Микрочастицы состоят из бислоя фосфолипидов со встроенными в них трансмембранными белками и различными рецепторами. В 1976 году одновременно нами и японскими исследователями Миязаки М., Хосоки К. и Ямамото К. [см. 5, 7] методами кинетики доказана способность фосфолипидов ингибировать ренин-ангиотензиногеновую реакцию. Можно предположить, что микрочастицы, благодаря фосфолипидам в их составе, способны затормозить реакцию ренина с ангиотензиногеном. В везикулах микрочастиц также находятся энзимы, факторы транскрипции и м-РНК. Такие микрочастицы, получившие название «биологических конвейеров», являются сигнальными частицами, необходимо участвующими в подстройке гомеостатических процессов. Ещё в 1967 году появилось первое описание таких частиц под названием «циркулирующая биологическая пыль» (Wolf P., 1967), освобождающаяся тромбоцитами. С тех пор многое прояснилось. Можно априорно утверждать, что с каждым биением сердца микрочастицы выбрасываются в кровь, распространяются в пределах системы кровообращения и несут

«гуморальную информацию» органам и тканям. Естественным «датчиком» и посредником в этих процессах является эндотелий.

Итак, мы затронули только часть проблем, подтверждающих непреложный факт – эндотелий выполняет многофункциональную роль в регуляции тонуса сосудов. Неизмеримо большее ещё предстоит выяснить. На V конференции по «Дисфункции эндотелия» мы скоропалительно и несколько поверхностно посчитали, что общее рассмотрение эндотелия как органа и ткани исчерпано уже потому, что эндотелий фенотипически и функционально гетерогенен, подчёркивая критическую важность локальных, топических особенностей эндотелия во всей совокупности структуры и функции конкретных органов и тканей. Общие подходы, тем не менее, возможны на современном этапе развития науки, например, в рамках «омики» - интегрального программного моделирования с использованием новейших суперкомпьютеров. Наша республика располагает возможностями работы в этих направлениях, поскольку владеет не только суперкомпьютером СКИФ-1000, но более совершенной моделью СКИФ К-1000 в «Объединенном институте проблем информатики Национальной академии наук Беларуси». Не исключено, что можно найти подходы к работе на суперкомпьютере «Чебышев», разработанном в России в МГУ совместно с белорусскими учеными и инженерами на основе программного обеспечения «SKIF GRID». Правда, применение таких суперкомпьютеров и методов сложнейшего программирования биологических систем весьма и весьма дорого. В нашей республике мощный интеллектуальный потенциал математиков, инженеров-программистов, инженеров-информатиков, способных решать самые серьёзные современные задачи, в том числе и те, которые могут быть сформулированы медико-биологической наукой. К сожалению, академическая общественность НАН РБ, работающая в сфере медико-биологических наук (по крайней мере, в лице некоторых рецензентов «Известий НАН РБ» и «Наука и инновации»), ещё не ассимилировала принципы новых и новейших научных подходов к решению «сложности биологических систем». Некоторая часть из них «сложность» понимает в бытовом смысле. Прочитав: «Сложность биологических систем у специалистов сомнений, безусловно, не вызывает поэтому этот тезис из названия можно исключить» [Из рецензии на статью Ю.Я. Родионова «Сложность биологических систем. Некоторые аспекты, принципы и подходы к решению современных медико-биологических проблем. О проекте «Физиом», Витебск-2007 г.]. Между тем, сложность биологических систем (а это одна из новейших областей современной науки!), в том числе и эндотелиальной системы, может оцениваться с позиций теорий катастроф, хаоса и управляемого хаоса, теории фракталей (фракталов), теории эмбединга (embedding), которыми очевидно в полной мере владеют отечественные математики и программисты.

## Литература

1. Родионов, Ю.Я. К проблеме физиологической регуляции системы свёртывания крови / Ю.Я. Родионов // Здоровоохранение Белоруссии. –1975. – № 7. – С. 31–33.
2. Rodionov, Yu.Ya. The phenomenon of the electromechanical cardiac control of basic animal organism's activities / Yu.Ya. Rodionov, V.P. Chikov // XXVIII Int. Congr. of Physiological Sciences. Abstracts. Budapest. Hungary. – 1980. – July 13–19.
3. Родионов, Ю.Я. Роль простагландинов в регуляции артериального давления / Ю.Я. Родионов, В.Я. Родионов, Т.Н. Мацуганова // Кардиология. –1977. – № 10. – С. 89–92.
4. Соколова, Р.И. Две модели артериальной гипертензии у крыс, вызванной индометацином в хроническом опыте / Р.И. Соколова [и др.] // Кардиология. – 1977. – № 10. – С. 78–85.
5. Родионов, Ю.Я. Влияние эритроцитарного гемолизата, тромбопластина и фосфатидилэтаноламина на кинетику ренин-ангиотензиногеновой реакции / Ю.Я. Родионов, В.Я. Родионов // VII Всесоюзная конференция по физиологии почек и водно-солевого обмена. – Чернигов. – 1985. – С. 189–190.
6. Шебеко, В.И. L-аргинин и дисфункция эндотелия при атеросклерозе / В.И. Шебеко, Ю.Я. Родионов // Медицинские новости. – 1999. – № 6. – С. 14–17.
7. Родионов, Ю.Я. Патологические аспекты прессорно-депрессорной (эндокринной) функции почек: дис. докт. мед. наук / Ю.Я. Родионов. – Витебск, 1979.
8. Moncada, S. Arachidonate metabolism in blood cells and the vessel wall / S. Moncada, E.A. Higgs // Clin. Haematol. – 1986. – V.15, № 2. – P. 273–292.
9. Brändle, M. Prolongation of life span in hypertensive rats by dietary interventions. Effects of garlic and linseed oil / Brändle M., Al Makedessi, Weber R.K., Dietz K., Jacob R. // Basic Res. Cardiol. – 1997. – V. 92. – P. 223–232.

## РОЛЬ АКТИВИРУЕМЫХ КАЛЬЦИЕМ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ В АЦЕТИЛХОЛИНЗАВИСИМОЙ NO-ОПОСРЕДУЕМОЙ ДИЛАТАЦИИ ИЗОЛИРОВАННОГО КОЛЬЦА АОРТЫ

*Скринаус С.С.*

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск*

*Посвящается памяти моего учителя,  
профессора Солодкова Александра Петровича*

*Учитель мой, моих друзей. Спасибо Вам!*

*И верьте – Вы живы в памяти моей,*

*Вы навсегда остались в ней...*

**Введение.** Регуляция сократительной активности гладкомышечных клеток кровеносных сосудов в системном кровообращении зависит от комплексного взаимодействия вазоконстрикторных и вазодилататорных стимулов из циркулирующих в кровяном русле гормонов, нейромедиаторов, эндотелиального фактора гиперполяризации, а так же кровяного давления [2]. Все эти сигналы обрабатываются сосудистыми гладкомышеч-