

ребёнка, приводят к усилению одышки, тахикардии, цианоза, появлению гипоксических приступов и приступов пароксизмальной тахикардии.

3. Родители ребёнка с хронической сердечной недостаточностью должны обладать всей полезной информацией об этой проблеме и активно способствовать достижению оптимальных результатов в лечении, улучшению прогноза, увеличению продолжительности жизни детей.

Конфликт интересов.

Авторы статьи заявили об отсутствии финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Тутельян А.В. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — М.: Союз педиатров России, 2011. — С. 28–29. [Baranov A.A., Tutel'yan A.V. *Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlyvaniya detey pervogo goda zhizni v Rossiyskoy Federatsii.* (National program of optimizing the breastfeeding of infants in Russian Federation.) Moscow: Russian Pediatric Union, 2011: 28–29. (In Russ.)]
2. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. — М.: Медицина, 1989. — С. 240–257. [Burakovskiy V.I., Bokeriya L.A. *Serdechno-sosudistaya khirurgiya.* (Cardiovascular surgery.) Moscow: Medicine, 1989: 240–257. (In Russ.)]

1989: 240–257. (In Russ.)]

3. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Баканов М.И. и др. Нарушения питания у детей раннего возраста и возможности их коррекции. — *Вопр. соврем. педиатр.* — 2011. — Т. 10, №4. — С. 119–120. [Skvortsova V.A., Borovik T.E., Bakanov M.I. *Infantile feeding disturbances and improvement options.* *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2011; 10 (4): 119–120. (In Russ.)]

4. Feldt R.H., Driscoll D.J., Offord K.P. et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1996. — Vol. 112, N 3. — P. 672–680.

5. Johnson J.N., Driscoll D.J., O'Leary P.W. Protein-losing enteropathy and the Fontan operation // *Nutr. Clin. Pract.* — 2012. — Vol. 27. — P. 375.

6. Mertens M., Hagler D.J., Sauer U. et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: An international multicenter study // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1998. — Vol. 115. — P. 1063–1073.

7. Monteiro F.P.M., de Araujo T.L., Venícios M. et al. Nutritional status of children with congenital heart disease // *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* — 2012. — Vol. 20, N 6. — P. 1024–1032.

8. Rychik J., Gui-Yang S. Relation of mesenteric vascular resistance after Fontan operation and proteinlosing enteropathy // *Am. J. Cardiology.* — 2002. — Vol. 90. — P. 672–674.

9. Thacker D., Patel A., Dodds K. et al. Use of oral Budesonide in the management of protein-losing enteropathy after the Fontan operation // *Ann. Thorac. Surg.* — 2010. — Vol. 89. — P. 837–842.

УДК 611.018.74: 612.434'14: 616.1 (048.8)

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ЦЕНТРАЛЬНОЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Юлия Сергеевна Мельникова*, Тамара Петровна Макарова

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-659

Сосудистый эндотелий — уникальное «эндокринное дерево», выстилающее абсолютно все органы сосудистой системы организма. Эндотелиальные клетки создают барьер между кровью и тканями, выполняют ряд важных регуляторных функций, синтезируют и выделяют большое количество различных биологически активных веществ. Стратегическое местоположение эндотелия позволяет ему быть чувствительным к изменениям в системе гемодинамики, сигналам, переносимым кровью, и сигналам подлежащих тканей. Сбалансированное выделение биологически активных веществ способствует поддержанию гомеостаза. К настоящему времени накоплены данные о многогранности механизмов участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний. Это обусловлено не только его участием в регуляции сосудистого тонуса, но и непосредственным влиянием на процессы атерогенеза, тромбообразования, защиты целостности сосудистой стенки. Эндотелиальную дисфункцию рассматривают как патологическое состояние эндотелия, в основе которого лежит нарушение синтеза эндотелиальных факторов. В результате эндотелий не в состоянии обеспечить гемореологический баланс крови, что приводит к нарушению функций органов и систем. Эндотелиальная дисфункция — ключевое звено в патогенезе многих заболеваний и их осложнений. В настоящее время доказана роль дисфункции эндотелия в развитии таких хронических болезней, как атеросклероз, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь лёгких, хроническая болезнь почек, воспалительные заболевания кишечника и др. В обзоре приведены данные о функциях и дисфункции сосудистого эндотелия. Рассмотрены формы эндотелиальной дисфункции. Представлена современная концепция эндотелиальной дисфункции как центрального звена патогенеза многих хронических болезней. Эндотелиальная дисфункция предшествует развитию клинических проявлений заболеваний, поэтому перспективным представляется исследование состояния эндотелия на ранних стадиях развития заболеваний, что имеет большое диагностическое и прогностическое значение.

Ключевые слова: эндотелий сосудов, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, оксидативный стресс.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS THE KEY LINK OF CHRONIC DISEASES PATHOGENESIS

Yu.S. Melnikova, T.P. Makarova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Endothelium is the unique «endocrine tree» lining absolutely all cardiovascular system organs of the body. Endothelial cells form a barrier between the blood and tissues, perform a number of important regulatory functions, synthesizing and releasing a wide range of biologically active substances. The strategic location of the endothelium allows it to be sensitive to haemodynamic changes as well as to the signals carried by the blood and signals of underlying tissues. Balanced release of biologically active substances contributes to homeostasis maintenance. The data concerning the multiple mechanisms of endothelium participation in the origin and development of various pathological conditions is accumulated so far. This is not only due to its participation in vascular tone regulation, but also due to the direct influence on atherogenesis, thrombus formation, and protection of the vascular wall integrity. Endothelial dysfunction is considered as a pathological condition of the endothelium based on impaired synthesis of endothelial factors. As a result, endothelium is unable to provide the haemorrhological balance of the blood, resulting in disorders of different organs and systems functions. Endothelial dysfunction is a key link in pathogenesis of many diseases and their complications. The role of endothelial dysfunction in the development of chronic diseases such as atherosclerosis, arterial hypertension, chronic heart failure, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, inflammatory bowel disease, and others has been proven recently. The review provides data on the functions of vascular endothelium and its dysfunction. Types of endothelial dysfunction are described. Modern concept of endothelial dysfunction as the key link of pathogenesis of many chronic diseases is presented. Endothelial dysfunction precedes the development of clinical manifestations of diseases, so the study of the endothelium condition at early stages of the diseases is promising and could be of great diagnostic and prognostic value.

Keywords: vascular endothelium, endothelial dysfunction, nitric oxide, oxidative stress.

Проблема эндотелиальной дисфункции привлекает в настоящее время многих исследователей, поскольку является одним из предикторов морфологических изменений в сосудистой стенке при атеросклерозе, артериальной гипертензии, сахарном диабете, хронической болезни почек и др. [9]. Эндотелиальная дисфункция при этом, как правило, носит системный характер и обнаруживается не только в крупных сосудах, но и в микроциркуляторном русле [8].

Сосудистый эндотелий, по классическому определению, представляет собой однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также сердечных полостей [12]. По современным представлениям эндотелий — не просто полупроницаемая мембрана, а активный эндокринный орган, самый большой в теле человека. Большая площадь сосудов, их проникновение во все органы и ткани создают предпосылки для распространения влияния эндотелия на все органы, ткани и клетки [7].

Эндотелий сосудов в течение продолжительного времени считали защитным слоем, мембраной между кровью и внутренними оболочками стенки сосуда. И только в конце XX века, после присуждения группе учёных в составе R. Furchgott, L.S. Ignarro, F. Murad в 1998 г. Нобелевской премии в области медицины за изучение роли оксида азота как сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы появилась возможность объяснить многие процессы регуляции сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии. Это открыло новое направление в фундаментальных и клинических исследованиях участия эндотелия в патогенезе артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также способов эффективной коррекции его дисфункции [7, 12].

Важнейшие функции эндотелия — поддержание гемоваскулярного гомеостаза, регуляция гемостаза, модуляция воспаления, регуляция сосудистого тонуса и проницаемости сосудов. Кроме того, в эндотелии обнаружена собствен-

ная ренин-ангиотензиновая система. Эндотелий секретирует митогены, участвует в ангиогенезе, балансе жидкости, обмене компонентов межклеточного матрикса [8, 11]. Эти функции эндотелий сосудов осуществляет путём синтеза и выделения большого количества различных биологически активных веществ (табл. 1) [3, 15].

Основная задача эндотелия состоит в сбалансированном выделении биологически активных веществ, определяющих целостную работу системы кровообращения. Существует два варианта секреции эндотелием биологически активных веществ — базальная, или постоянная, и стимулированная секреция, то есть выделение биологически активных веществ при стимуляции или повреждении эндотелия [3].

К основным факторам, стимулирующим секреторную активность эндотелия, относятся изменение скорости кровотока, циркулирующие и/или «внутристеночные» нейрогормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, аденозин, гистамин и др.), тромбоцитарные факторы (серотонин, аденозиндифосфат, тромбин) и гипоксия [10]. К факторам риска повреждения эндотелия относятся гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышенный уровень цитокинов (интерлейкинов-1 β и -8, фактора некроза опухоли альфа) [4].

По скорости образования в эндотелии различных факторов (что связано во многом и с их структурой), а также по преимущественному направлению секреции этих веществ (внутриклеточная или внеклеточная) вещества эндотелиального происхождения можно разделить на следующие группы.

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (оксид азота, простациклин).

2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена). Эти факторы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении.

Таблица 1

Факторы, синтезируемые в эндотелии и определяющие его функции

Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры сосудов	
<i>Вазоконстрикторы</i>	<i>Вазодилататоры</i>
Эндотелин	Оксид азота
Ангиотензин II	Простациклин
Тромбоксан А2	Эндотелиновый фактор деполаризации
Простагландин H2	Ангиотензин I Адреномедулин
Факторы гемостаза	
<i>Протромбогенные</i>	<i>Антитромбогенные</i>
Тромбоцитарный фактор роста	Оксид азота
Ингибитор тканевого активатора плазминогена	Тканевой активатор плазминогена
Фактор Виллебранда (VIII фактор свёртывания)	Простациклин
Ангиотензин IV	Тромбомодулин
Эндотелин I	
Фибронектин	
Тромбоспондин	
Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)	
Факторы, влияющие на рост и пролиферацию	
<i>Стимуляторы</i>	<i>Ингибиторы</i>
Эндотелин I	Оксид азота
Ангиотензин II	Простациклин
Супероксидные радикалы	Натрийуретический пептид С-типа
Эндотелиальный фактор роста	Гепариноподобные ингибиторы роста
Факторы, влияющие на воспаление	
<i>Провоспалительные</i>	<i>Противовоспалительные</i>
Фактор некроза опухоли альфа	Оксид азота
Супероксидные радикалы	
С-реактивный белок	

3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, молекула межклеточной адгезии 1-го типа – ICAM-1, молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа – VCAM-1).

4. Факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (тканевой активатор плазминогена – t-PA) либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С).

В физиологическом состоянии эндотелий обладает способностью поддерживать баланс

между выполняемыми им разнонаправленными функциями: синтезом про- и противовоспалительных факторов, вазодилатирующих и вазоконстриктивных веществ, про- и антиагрегантов, про- и антикоагулянтов, про- и антифибринолитиков, факторов пролиферации и ингибиторов роста. В физиологических условиях преобладают вазодилатация, синтез ингибиторов агрегации, коагуляции и активаторов фибринолиза, антиадгезивных субстанций. Дисфункция сосудистых клеток нарушает этот баланс и предрасполагает сосуды к вазоконстрикции, адгезии лейкоцитов, активации тромбоцитов, митогенезу и воспалению [8].

Таким образом, эндотелиальная функция – это баланс противоположно действующих начал: релаксирующих и констриктивных факторов, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов [10].

К изменению физиологического баланса в организме могут привести такие причины, как нарушение кровотока, гипоксия, повышение системного и внутрисосудового давления, гипергомоцистеинемия, усиление процессов перекисного окисления липидов [1]. Эндотелий сосудов чрезвычайно раним, но, с другой стороны, исследователи отмечают его огромные компенсаторные возможности при нарушении физиологических условий [5].

Эндотелиальная дисфункция впервые была описана в 1990 г. на сосудах предплечья человека при гипертонической болезни и определялась как нарушенная вазодилатация при действии специфических стимулов, таких как ацетилхолин или брадикинин. Более широкое понимание термина включает не только уменьшение вазодилатации, но и провоспалительное и протромботическое состояние, связанное с дисфункцией эндотелия. Механизмы, участвующие в уменьшении вазодилатационных ответов при эндотелиальной дисфункции, включают снижение синтеза оксида азота, оксидативный стресс, а также уменьшение продукции гиперполяризирующего фактора [20].

В настоящее время под дисфункцией эндотелия понимают нарушение равновесия между образованием вазодилатирующих, атромбогенных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических и пролиферативных веществ, которые синтезирует эндотелий, – с другой. Дисфункция эндотелия может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органе, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов. С другой стороны, нарушение регионарного кровообращения (ишемия, венозный застой) тоже могут приводить к дисфункции эндотелия [4]. Способствовать формированию эндотелиальной дисфункции могут гемодинамические причины, возрастные изменения, свободнорадикальное повреждение, дислипидопроteinемия, гиперцитокинемия, ги-

пергомоцистеинемия, экзогенные и эндогенные интоксикации [8]. Дисфункция эндотелия может привести к структурным повреждениям в организме: ускорению апоптоза, некрозу, десквамации эндотелиоцитов. Однако функциональные изменения эндотелия, как правило, предшествуют морфологическим изменениям в сосудистой стенке [3, 8, 10].

Выделяют четыре формы эндотелиальной дисфункции: вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную [12].

Вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции обусловлена нарушением соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами и имеет значение в механизмах как системного повышения артериального давления, так и локального ангиоспазма. Некоторые из вазоактивных веществ, вырабатываемых эндотелием, невозможно чётко отнести к вазодилататорам или вазоконстрикторам, что обусловлено существованием нескольких типов рецепторов к этим субстанциям. Одни типы рецепторов опосредуют сосудосуживающие реакции, другие — сосудорасширяющие. Иногда активация рецепторов одного типа, расположенных на эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, даёт противоположные результаты. Согласно принципу антагонистической регуляции, образование вазоконстриктивных веществ, как правило, сопряжено со стимуляцией синтеза вазодилататоров [13].

Результирующий эффект (сосудосуживающий или сосудорасширяющий) вазоактивных веществ находится в зависимости от их концентрации, а также типа и локализации сосудов, что объясняется неравномерным распределением рецепторов в артериях, артериолах, венах и даже в однотипных сосудах разных регионов [24].

Тромбофилическая форма эндотелиальной дисфункции обусловлена нарушением соотношения тромбогенных и атромбогенных веществ, образующихся в эндотелии и участвующих в гемостазе или влияющих на этот процесс. В физиологических условиях образование атромбогенных веществ в эндотелии преобладает над образованием тромбогенных, что обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждениях сосудистой стенки. Тромбофилическая форма эндотелиальной дисфункции может привести к развитию сосудистой тромбофилии и тромбообразованию. Значительное снижение тромборезистентности сосудов происходит при атеросклерозе, артериальной гипертензии, сахарном диабете, опухолевых заболеваниях [12–14].

Адгезивная форма эндотелиальной дисфункции обусловлена нарушением взаимодействия лейкоцитов и эндотелия — постоянно протекающего физиологического процесса, осуществляющегося при участии специальных адгезивных молекул. На люминальной поверхности эндотелиоцитов представлены Р- и Е-селектины, молекулы адгезии (ICAM-1,

VCAM-1). Экспрессия молекул адгезии происходит под влиянием медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов, тромбина и других стимулов. При участии Р- и Е-селективов осуществляются задержка и неполная остановка лейкоцитов, а ICAM-1 и VCAM-1, взаимодействуя с соответствующими лигандами лейкоцитов, обеспечивают их адгезию [19]. Повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия лейкоцитов имеют большое значение в патогенезе воспаления при атеросклерозе и других патологических процессах.

Ангиогенная форма эндотелиальной дисфункции связана с нарушением неоангиогенеза — процесса, в котором выделяют несколько стадий: увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны, миграция эндотелиальных клеток, пролиферация и созревание эндотелиальных клеток, ремоделирование сосудов. На различных этапах ангиогенеза чрезвычайно важную роль играют факторы, образующиеся в эндотелии: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эндотелиальный фактор роста (EGF), кроме того, на поверхности эндотелия есть рецепторы, с которыми взаимодействуют регуляторы ангиогенеза (ангиопэтины, ангиостатин, вазостатин и пр.), образующиеся в других клетках. Нарушение регуляции неоангиогенеза или стимуляция этого процесса вне связи с функциональными потребностями могут привести к тяжёлым последствиям [12].

Современное представление об эндотелиальной дисфункции, по мнению ответственных учёных, можно отразить в виде трёх взаимодополняющих процессов: смещение равновесия регуляторов-антагонистов, нарушение реципрокных взаимодействий в системах с обратной связью, образование метаболических и регуляторных «порочных кругов», изменяющих функциональное состояние эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению функций тканей и органов [6, 13, 18].

Эндотелиальная дисфункция как типовой патологический процесс является ключевым звеном в патогенезе многих заболеваний и их осложнений [2, 6].

При длительном воздействии повреждающих факторов на эндотелий (таких, как гипоксия, токсины, иммунные комплексы, медиаторы воспаления, гемодинамическая перегрузка и т.д.) происходят активация и повреждение эндотелиальных клеток, приводящие впоследствии к патологическому ответу даже на обычные стимулы в виде вазоконстрикции, тромбообразования, усиления клеточной пролиферации, гиперкоагуляции с внутрисосудистым отложением фибриногена, нарушением микрогеморегуляции [1]. Чем дольше сохраняется патологический ответ на раздражающие стимулы, тем быстрее происходят хронизация процесса и стабилизация необратимых явлений. Таким образом, хроническая активация эндотелия может приводить к формированию «порочного круга»

и эндотелиальной дисфункции [13].

Маркёрами эндотелиальной дисфункции считают снижение эндотелиального синтеза оксида азота (NO), повышение уровней эндотелина-1, циркулирующего фактора фон Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена, гомоцистеина, тромбомодулина, растворимой молекулы сосудистой межклеточной адгезии V1, С-реактивного белка, микроальбуминурию и др. [8].

К настоящему времени накоплены данные о многогранности механизмов участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний [13].

Основную роль в развитии эндотелиальной дисфункции играют оксидативный стресс, синтез мощных вазоконстрикторов, а также цитокинов и фактора некроза опухоли, которые подавляют продукцию оксида азота (NO) [23].

Оксидативный (окислительный) стресс — один из наиболее широко изученных механизмов эндотелиальной дисфункции [23]. Окислительный стресс определяется как нарушение баланса между избыточным образованием свободных радикалов и недостаточностью механизмов антиоксидантной защиты [22]. Оксидативный стресс является важным патогенетическим звеном развития и прогрессирования различных заболеваний. Доказано участие свободных радикалов в инактивации оксида азота и развитии эндотелиальной дисфункции [17].

Окисление — важный для жизнедеятельности процесс, и пероксид водорода, а также свободные радикалы, такие как супероксид, гидроксильный радикал и оксид азота, постоянно образуются в организме. Окисление становится мощным повреждающим фактором только при избыточном образовании свободных радикалов и/или нарушении антиоксидантной защиты [25]. Продукты перекисного окисления липидов повреждают эндотелиальные клетки, инициируя цепные радикальные реакции в мембранах. Пусковым медиатором оксидативного стресса в сосудистом русле является NADH/NADPH-оксидаза цитоплазматической мембраны макрофагов, которая продуцирует супероксид-анионы. Кроме того, при наличии гиперхолестеринемии в сосудистой стенке уменьшается образование NO за счёт накопления ингибиторов NO-синтазы, таких как L-глутамин, асимметричный диметиларгинин, а также уменьшения концентрации кофактора NO-синтазы — тетрагидробиоптерина [16].

NO синтезируется из L-аргинина в присутствии ряда кофакторов и кислорода различными изоформами NO-синтазы (NOS): нейрональной, или мозговой (nNOS), индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS). Для биологической активности имеет значение не только количество, но и источник NO. Синтезированный в эндотелии оксид азота диффундирует в гладкомышечные клетки сосудов и стимулирует там растворимую гуанилатциклазу. Это приводит к

повышению в клетке содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), концентрация кальция в гладкомышечных клетках снижается, в результате чего происходят расслабление гладкомышечных клеток сосудов и вазодилатация [12].

Оксид азота высвобождается эндотелиальными клетками и представляет химически нестабильное соединение, существующее несколько секунд. В просвете сосуда NO быстро инактивируется растворённым кислородом, а также супероксидными анионами и гемоглобином. Эти эффекты предотвращают действие NO на расстоянии от места его высвобождения, что делает оксид азота важным регулятором локального сосудистого тонуса. Нарушение или отсутствие синтеза NO вследствие дисфункции эндотелия не может быть компенсировано его высвобождением из здоровых эндотелиальных клеток пограничной области. В настоящее время известно, что из большого количества биологически активных веществ, секретируемых эндотелием, именно оксид азота регулирует активность других медиаторов [10].

Существует корреляция между маркёрами оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункцией [21]. Эндотелиальная дисфункция может быть следствием снижения способности эндотелия синтезировать, высвобождать или инактивировать NO [16].

Интерес представляет реакция взаимодействия оксида азота с супероксид-анионом с образованием пероксинитрита, который не является вазодилататором, а затем — пероксиазотистой кислоты, которая превращается в двуоксид азота и особо активный гидроксильный радикал. Результатом данной реакции, во-первых, становится нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, что сопровождается недостаточной перфузией органов, во-вторых, гидроксильный радикал обладает мощным повреждающим действием на клетки и усугубляет воспаление [17].

Таким образом, сосудистый эндотелий представляет собой активную динамическую структуру, контролирующую множество важных функций организма. В настоящее время представления о функциях эндотелия значительно расширились, что позволяет расценивать сосудистый эндотелий не только как селективный барьер на пути проникновения в интерстиций различных веществ из кровотока, но и как ключевое звено в регуляции сосудистого тонуса. Основным рычагом влияния эндотелия служит выделение им ряда биологически активных веществ.

На сегодняшний день сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции как центрального звена патогенеза многих хронических болезней. Основную роль в развитии эндотелиальной дисфункции играют оксидативный стресс, синтез мощных вазоконстрикторов, которые подавляют образование оксида азота. Эндотелиальная дисфункция предшествует

развитию клинических проявлений заболеваний, поэтому оценка функций эндотелия имеет большое диагностическое и прогностическое значение. Дальнейшее изучение роли эндотелиальной дисфункции в развитии заболеваний необходимо для разработки новых терапевтических подходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобкова И.Н., Чеботарёва И.В., Рамеев В.В. и др. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита, современные возможности её коррекции // Терап. архив. — 2005. — Т. 77, № 6. — С. 92-96. [Bobkova I.N., Chebotareva N.V., Rameev V.V. et al. The role of endothelial dysfunction in progression of chronic glomerulonephritis, current tools of its correction. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2005; 77 (6): 92-96. (In Russ.)]

2. Болевич С.Б., Войнов В.А. Молекулярные механизмы в патологии человека. — М.: МИА, 2012. — 208 с. [Bolevich S.B., Voynov V.A. *Molekulyarnye mekhanizmy v patologii cheloveka*. (Molecular mechanisms in human diseases.) Moscow: MIA. 2012: 208 p. (In Russ.)]

3. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // Consil. med. Ukraina. — 2010. — №11. — С. 38-39. [Golovchenko Yu.I., Treshchinskaya M.A. The review of the modern concepts of endothelial dysfunction. *Consilium medicum Ukraina*. 2010; 11: 38-39. (In Russ.)]

4. Группа компаний «БиоХимМак». Маркёры дисфункции эндотелия / В кн.: Каталог Группы компаний «БиоХимМак». — М., 2005. — С. 49-50. «BioKhimMak» companies group. Markers for endothelial dysfunction, in *Katalog Gruppy kompaniy «BioKhimMak»*. (Catalogue of the «BioKhimMak» companies group.) Moscow. 2005: 49-50. (In Russ.)]

5. Колюх Е.А., Парамонова Н.С. Клинические особенности течения острого и хронического гломерулонефритов у детей с дисфункцией эндотелия // Ж. ГрГМУ. — 2010. — №2 (30). — С. 149-151. [Konyukh Ye.A., Paramonova N.S. Clinical features of acute and chronic glomerulonephritis in children with endothelial dysfunction. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2010; 2 (30): 149-151. (In Russ.)]

6. Курапова М.В., Низямова А.Р., Ромашева Е.П., Давыдкин И.Л. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек // Известия Самар. науч. центра РАН. — 2013. — Т. 15, №3-6. — С. 1823-1826. [Kurapova M.V., Nizyamova A.R., Romasheva E.P., Davydkin I.L. Endothelial dysfunction at patients with kidneys chronic disease. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2013; 15 (3-6): 1823-1826. (In Russ.)]

7. Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц. и др. Эндотелий. Функция и дисфункция. — Бишкек: КРСУ, 2008. — 373 с. [Lupinskaya Z.A., Zarif'yan A.G., Gurovich T.Ts et al. *Endoteliy. Funktsiya i disfunktsiya*. (Endothelium. Function and dysfunction.) Bishkek: Kyrgyz State Medical Academy. 2008: 373 p. (In Russ.)]

8. Маргиева Т.В., Сергеева Т.В. Участие маркёров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита // Вопр. соврем. педиатр. — 2006. — Т. 5, №3. — С. 22-30. [Margieva T.V., Sergeeva T.V. The involvement of endothelial dysfunction markers in the pathogenesis of chronic glomerulonephritis. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2006; 5 (3): 22-30. (In Russ.)]

9. Маргиева Т.В., Смирнов И.Е., Тимофеева А.Г. и др.

Эндотелиальная дисфункция при различных формах хронического гломерулонефрита у детей // Рос. педиатр. ж. — 2009. — №2. — С. 34-38. [Margieva T.V., Smirnov I.Ye., Timofeyeva A.G. Endothelial dysfunction in different forms of chronic glomerulonephritis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2009; 2: 34-38. (In Russ.)]

10. Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В. и др. Эндотелиальная дисфункция и методы её определения // Рос. кардиол. ж. — 2005. — №4 (54). — С. 94-98. [Martynov A.I., Avetyak N.G., Akatova E.V. Endothelial dysfunction and methods for its diagnostics. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2005; 4 (54): 94-98. (In Russ.)]

11. Маянская С.Д., Антонов А.Р., Попова А.А., Гребёнкина И.А. Ранние маркёры дисфункции эндотелия в динамике развития артериальной гипертензии у лиц молодого возраста // Казанский мед. ж. — 2009. — Т. 90, №1. — С. 32-37. [Mayanskaya S.D., Antonov A.R., Popova A.A., Grebenkina I.A. Early markers of endothelial dysfunction in the dynamics of the development of arterial hypertension in young people. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 90 (1): 32-37. (In Russ.)]

12. Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Меншутина М.А. и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные // Нефрология. — 2007. — Т. 11, №4. — С. 28-46. [Panina I.Yu., Rumyantsev A.Sh., Menshutina M.A. Specific functions of the endothelium in chronic kidney disease. Literature review and personal data. *Nefrologiya*. 2007; 11 (4): 28-46. (In Russ.)]

13. Петрищев Н.Н. Патогенетическое значение дисфункции // Омск. науч. вестн. — 2005. — №13 (1). — С. 20-22. [Petrishchev N.N. Pathogenic meaning of the dysfunction. *Omskiy nauchnyy vestnik*. 2005; 13 (1): 20-22. (In Russ.)]

14. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. — СПб.: СПбГМУ, 2003. — 438 с. [Petrishchev N.N., Vlasov T.D. *Fiziologiya i patofiziologiya endoteliya*. (Physiology and pathophysiology of endothelium.) Saint Petersburg: Saint Petersburg State Medical University. 2003: 438 p. (In Russ.)]

15. Попова А.А., Маянская С.Д., Маянская Н.Н. и др. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия (часть 1) // Вестн. соврем. клин. мед. — 2009. — Т. 2, №2. — С. 41-46. [Popova A.A., Mayanskaya S.D., Mayanskaya N.N. Arterial hypertension and endothelium dysfunction (part 1). *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2009; 2 (2): 41-46. (In Russ.)]

16. Саенко Ю.В., Шутов А.М. Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями почек // Нефрол. и диализ. — 2004. — Т. 6, №2. — С. 138-139. [Saenko Yu.V., Shutov A.M. The role of the oxidative stress in cardiovascular diseases in patients with renal disease. *Nefrologiya i dializ*. 2004; 6 (2): 138-139. (In Russ.)]

17. Тугушева Ф.А., Зубина И.М. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек // Нефрология. — 2009. — Т. 13, №3. — С. 42-48. [Tugusheva F.A., Zubina I.M. Oxidative stress and its participation in nonimmune mechanisms of progressing chronic kidney disease. *Nefrologiya*. 2009; 13 (3): 42-48. (In Russ.)]

18. Чернеховская Н.Е., Шишло В.К., Поваляев А.В. Коррекция микроциркуляции в клинической практике. — М.: Бино, 2013. — 208 с. [Chernekhovskaya N.E., Shishlo V.K., Povalyaev A.V. *Korreksiya mikrotsirkulyatsii v klinicheskoy praktike*. (Correction of the microcirculatory disorders in clinical practice.) Moscow: Binom. 2013: 208 p. (In Russ.)]

19. Шишкин А.Н., Кирилук Д.В. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями

почек // Нефрология. — 2005. — Т. 9, №2. — С. 16–22. [Shishkin A.N., Kirilyuk D.V. Endothelial dysfunction in patients with progressive renal disease. *Нефрология*. 2005; 9 (3): 16–22. (In Russ.)]

20. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // Артериал. гипертенз. — 2008. — Т. 14, №4. — С. 315–319. [Shishkin A.N., Lyndina M.L. Endothelial dysfunction and hypertension. *Arterial'naya gipertenziya*. 2008; 14 (4): 315–319. (In Russ.)]

21. Annuk M., Zilmer M., Lind L. et al. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 2747–2750.

22. Guzik T.J., Harrison D.G. Vascular NADPH oxidases as drug targets for novel antioxidant strategies // *Drug Discovery Today*. — 2006. — Vol. 11–12. — P. 524–526.

23. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M. et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases // *Circulation J.* — 2009. — Vol. 3. — P. 411–415.

24. Marie I., Beny J.L. Endothelial dysfunction in murine model of systemic sclerosis // *J. Invest. Dermatol.* — 2002. — Vol. 119, N 6. — P. 1379–1385.

25. Schultz D., Harrison D.G. Quest for fire: seeking the source of pathogenic oxygen radicals in atherosclerosis (Editorial) // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 1412–1413.

УДК 616.12-008.331.1-053.2: 612.172: 612.181: 612.897

РОЛЬ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА И СОСУДОВ У ДЕТЕЙ

Динара Ильгизаровна Садыкова¹, Разина Рамазановна Нигматуллина²,
Гульфия Нагимовна Афлятумова^{3*}

¹Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия;

²Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

³Детская республиканская клиническая больница, г. Казань, Россия

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-665

В последние десятилетия широко обсуждают роль серотониновой системы как звена в патогенезе атеросклероза, артериальной гипертензии. Серотонин и гистамин представляют собой гуморальную систему регуляторов и модуляторов физиологических процессов, которые в условиях патологии превращаются в факторы, способствующие развитию заболевания. Мембранный переносчик серотонина выявлен на нейронах, тромбоцитах, миокарде и гладкомышечных клетках. Чем выше активность мембранного переносчика, тем выше концентрация серотонина в тромбоцитах, увеличивается его выброс в плазму крови и реализуются его негативные эффекты на тромбоциты и стенку сосудов. В центральных механизмах регуляции сердечно-сосудистой деятельности ключевую роль играют подтипы рецепторов 5-HT_{1A}, 5-HT₂ и 5-HT₃, а периферические эффекты серотонина на сосудистую систему опосредуются рецепторами 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ и 5-HT₇. Активация рецепторов 5-HT_{1A} вызывает центральное угнетение симпатических влияний и далее брадикардию, в то время как рецепторы 5-HT₂ — возбуждение симпатического отдела, повышение артериального давления, тахикардию. При развитии анаэробных процессов серотонин через рецепторы 5-HT₂ запускает процесс апоптоза кардиомицитов, что ведёт к развитию и прогрессированию сердечной недостаточности. Участие рецепторов 5HT_{2B} в регуляции развития сердца в эмбриогенезе было доказано на мутантных по данному рецептору мышах: отмечена кардиомиопатия с потерей массы желудочков из-за уменьшения количества и размеров кардиомиоцитов. Показано участие рецепторов 5-HT₄ в развитии синусовой тахикардии и фибрилляций предсердий, в свою очередь применение антагонистов рецепторов 5-HT₄ оказывалось эффективным при лечении данного нарушения ритма. Таким образом, изучение роли серотонинергической системы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний позволит раскрыть новые звенья патогенеза артериальной гипертензии в детском возрасте.

Ключевые слова: серотонинергическая система, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, дети.

THE ROLE OF SEROTONERGIC SYSTEM IN CARDIOVASCULAR DISEASES DEVELOPMENT IN CHILDREN

D.I. Sadykova¹, R.R. Nigmatullina², G.N. Aflyatunova³

¹Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

The role of the serotonin system as a link in the pathogenesis of atherosclerosis and arterial hypertension is widely discussed during the recent decades. Serotonin and histamine are part of humoral system of physiological processes regulators and modulators which under pathological conditions are transformed into factors contributing to the disease development. The membrane serotonin transporter has been identified on neurons, platelets, myocardium and smooth muscle cells. The higher is the activity of membrane transporter, the higher is the platelet serotonin concentration, its release into the blood plasma increases thus implementing its negative effects on platelets and wall of the vessels. 5-HT_{1A}, 5-HT₂ and 5-HT₃ receptor subtypes play a key role in the central mechanisms of regulation of cardiovascular activities while peripheral effects of serotonin on the vascular system are mediated by 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ and 5-HT₇ receptor subtypes. Activation of 5-HT_{1A} receptors causes inhibition of central sympathetic influences and further bradycardia, while 5-HT₂ receptors activation - arousal of the sympathetic division, blood pressure elevation, and tachycardia. With the development of anaerobic processes serotonin via 5-HT₂ receptors triggers apoptosis of cardiomyocytes leading to the development and progression of heart failure. Participation of 5HT_{2B} receptors in the regulation of heart development during embryogenesis