

# РЕГУЛЯТОРНАЯ РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ И НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ЕГО ФУНКЦИЮ

УДК 615.2: 611—018.74

Поступила 21.03.2011 г.



**А.Л. Барсук**, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии;  
**Л.Р. Обухов**, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии;  
**Е.В. Малинок**, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии;  
**А.М. Возова**, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии;  
**М.А. Пантухова**, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

Показана роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, в синтезе факторов воспаления и их ингибиторов. Оценено влияние дисфункции эндотелия на состояние сердечно-сосудистой системы. Рассмотрены некоторые малоизученные аспекты воздействия фармакоterapiи на функцию эндотелия: фармакологическая протекция эндотелия у пациентов с хронической почечной недостаточностью и у пациентов, находящихся на гемодиализе; роль препаратов железа, применяемых для терапии железодефицитной анемии; влияние различных гестагенов на дисфункцию эндотелия у пациентов с гиперплазией эндометрия.

**Ключевые слова:** фармакотерапия, функция эндотелия, гемодиализ, препараты железа, гестагены.

## English

## Regulatory role of endothelium and some aspects of pharmacotherapy effect on its function

**A.L. Barsuk**, PhD, Associate Professor, the Department of General and Clinical Pharmacology;  
**L.R. Obukhov**, Postgraduate, the Department of General and Clinical Pharmacology;  
**E.V. Malinok**, Postgraduate, the Department of General and Clinical Pharmacology;  
**A.M. Vozova**, Postgraduate, the Department of General and Clinical Pharmacology;  
**M.A. Pantukhova**, Postgraduate, the Department of General and Clinical Pharmacology

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

There has been demonstrated the role of endothelium in regulating vascular tone, hemostasis, immune response, in factor synthesis, inflammation and their inhibitors. The effect of epithelial dysfunction on cardiovascular system has been assessed. There have been considered some poorly studied aspects of pharmacotherapy effect on epithelial function: pharmacological protection of endothelium in patients with chronic renal failure and in patients undergoing hemodialysis; the influence of iron preparations used for iron deficiency anemia therapy; the effect of various gestagens on epithelial dysfunction in patients with endometrial hyperplasia.

**Key words:** pharmacotherapy, endothelial function, hemodialysis, iron preparations, gestagens.

Решающая роль эндотелия в регуляции сократимости гладкомышечных клеток сосудов в полной мере была осознана лишь после открытия **R.F. Furchgott** и **J.V. Zawadski** в 1980 г. [1, 2]. Эти ученые показали, что сосуд, находившийся в состоянии сократимости после введения Норадrenalина, отвечал релаксацией на увеличение дозы ацетилхолина только при наличии клеток эндотелия. Напротив, при их отсутствии в ответ на ацетилхолин наблюдались вазоконстрикция либо отсутствие релаксации, что привело к открытию вазодилатирующей субстанции, освобождаемой эндотелиальными

клетками. Авторы не установили природу этого вещества и обозначили его как «продуцированный эндотелием релаксирующий фактор» [3, 4]. Позднее оно было идентифицировано как монооксид азота (NO) [5, 6].

Согласно современным представлениям, эндотелий — это монослой клеток, выстилающий внутреннюю поверхность сосудов, который является аутокринным, паракринным и эндокринным органом с многочисленными регуляторными функциями. Общая масса эндотелия у человека колеблется в пределах 1600—1900 г, что больше массы печени. Он участвует в регуляции

Для контактов: Барсук Александр Львович, тел. раб. 8(831)436-54-01, тел. моб. +7 910-131-16-05; e-mail: bar-suk@yandex.ru.

сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, в миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляет барьерные функции [7, 8]. В настоящее время известен целый ряд факторов, синтезируемых эндотелием [9]:

**факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры сосудов:**

**констрикторы** — эндотелин, ангиотензин II, тромбоксан  $A_2$ ;

**дилататоры** — NO, простаглицин, эндотелиальный фактор деполяризации;

**факторы гемостаза:**

**протромбогенные** — тромбоцитарный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена, фактор Виллебранда, ангиотензин IV, эндотелин-1;

**антитромбогенные** — NO, тканевой активатор плазминогена, простаглицин;

**факторы, влияющие на рост и пролиферацию:**

**стимуляторы** — эндотелин-1, ангиотензин II, супероксидные радикалы;

**ингибиторы** — NO, простаглицин, C-натрийуретический пептид;

**факторы, влияющие на воспаление:**

**стимуляторы** — фактор некроза опухоли  $\alpha$ , супероксидные радикалы;

**ингибиторы** — NO, C-натрийуретический пептид.

Из всех этих факторов роль модератора основных функций эндотелия принадлежит NO. Именно это соединение регулирует активность и последовательность «запуска» всех остальных биологически активных веществ, продуцируемых эндотелием. NO не только вызывает расширение сосудов, но и блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствует адгезии клеток крови и обладает антиагрегантными свойствами. Он постоянно образуется эндотелием и выделяется из клеток в базолатеральном направлении и в кровь [10—13].

Дисфункция эндотелия, наступающая при воздействии повреждающих агентов (механических, инфекционных, обменных, иммунокомплексных и др.), резко меняет направление его эндокринной активности на противоположную — в сторону вазоконстрикторных, прокоагулянтных факторов [14]. Нарушение эндотелиальной функции — важнейшее звено в патогенезе атеросклероза. Выраженная дисфункция эндотелия является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности от них. Она сопровождается и осложняет артериальную гипертензию, ишемическую болезнь, сахарный диабет и другие заболевания [15—20].

Самым универсальным механизмом повреждения эндотелия является окислительный стресс [21, 22]. Воздействие свободных радикалов на функцию эндотелия связывают в первую очередь с ускорением инактивации NO. Период полужизни NO и в норме не превышает 5 с, а при окислительном стрессе сокращается в несколько раз [23]. Кроме того, супероксид-анион, реагируя с монооксидом азота, может привести к образованию весьма токсичного пероксинитрита, вызывающего некроз и апоптоз клеток. В ряде исследований

показана роль пероксинитрита в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [24, 25]. Есть данные и о влиянии окислительного стресса на функцию ядра клетки и синтез белковых молекул, в том числе эндотелина и NO-синтетазы [26]. Описан и механизм такого влияния через активацию ядерного фактора транскрипции (NF- $\kappa$ B) свободными радикалами [27]. Окисленные под воздействием перекисного окисления липопротеины низкой плотности уменьшают синтез NO и увеличивают синтез эндотелина-1 эндотелием [28].

В некоторых случаях эндотелиальная дисфункция может возникать и при нормальной продукции NO. Основным антагонистом NO является эндотелин — самый мощный вазоконстриктор, синтезируемый эндотелием. Синтез эндотелина стимулируют тромбин, адреналин, ангиотензин II, интерлейкин-1 $\beta$ , клеточные факторы роста и др. [29].

Ведущее место в нормализации функции эндотелия при эндотелиопатии занимает фармакологическая коррекция. Доказано положительное действие на функцию эндотелия статинов, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, индапамида, небиволола, метформина, эстрогенов [30—32]. Нормализация функции эндотелия — одна из основных целей в терапии сердечно-сосудистой патологии и многих других состояний [33—36].

Выраженные нарушения функции эндотелия сопровождаются очень разными патологическими процессами. Исследования в этой области проводятся последние 30 лет, и многое медицинской науке еще не известно. Доказано, например, что хроническая почечная недостаточность (ХПН), независимо от причин, приводит к росту сердечно-сосудистой патологии и смертности от нее.

Выделяют традиционные факторы риска, способствующие сердечно-сосудистой смертности при ХПН: артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение. Однако традиционные факторы риска не могут в полной мере объяснить высокую частоту ишемической болезни сердца при почечной недостаточности [37, 38]. В настоящее время считается, что среди нетрадиционных факторов риска ведущим в развитии сердечно-сосудистой патологии при ХПН является эндотелиальная дисфункция [39]. Особенно тяжелый урон функции эндотелия наносит гемодиализ [40, 41]. На таком фоне применение средств, нормализующих состояние эндотелия, кажется логичным. Однако исследования в этой области начались только недавно. Показано, что у гемодиализных пациентов амлодипин и валсартан существенно снижают показатели окислительного стресса, что может служить косвенным свидетельством положительного влияния этих препаратов на функцию эндотелия [42]. Недостаточно изучено влияние статинов на состояние сердечно-сосудистой системы у гемодиализных пациентов, данные разрозненных исследований противоречивы, а ведь именно статины устраняют дислипидемию и нормализуют эндотелиальную функцию [43—45]. В настоящее время еще не разработаны рекомендации по фармакологической поддержке функции эндотелия у этой сложной категории пациентов [42].

Отдельно стоит вопрос о негативном влиянии фармакотерапии на функцию эндотелия. Некоторые препараты могут приводить к выраженной дисфункции эндотелия и, по-видимому, к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости, особенно при длительном приеме.

Важнейшая роль в образовании свободных радикалов принадлежит переходным металлам, прежде всего железу. Железо в ряде циклов (Фентона, Габера—Вайса, Осипова), восстанавливаясь из двухвалентного до трехвалентного состояния, отдает электрон, что приводит к образованию активных форм кислорода [46]. Так, у здоровых людей от уровня ферритина (депо железа) существенно зависит уровень окислительной модификации белков и липидов [47]. Можно предположить, что и препараты железа, применяемые для лечения железодефицитной анемии, способствуют увеличению образования свободных радикалов и, соответственно, нарушению функции эндотелия [48, 49]. С другой стороны, сама анемия вызывает дисфункции эндотелия, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [50]. Уже есть доказательства негативного влияния внутривенного введения препаратов железа на эндотелий [51]. Появились данные, что и пероральный прием их приводит к оксидативному стрессу, снижает уровень NO и увеличивает уровни эндотелина и фактора Виллебранда у пациентов с анемией [52]. Клиническое значение этого факта еще предстоит выяснить.

Известно, что эстрогены поддерживают функцию эндотелия. В организме женщины перименопаузального периода жизни климактерические изменения сопровождаются повышением риска развития сердечно-сосудистой патологии. Одна из главных причин этого — нарушение функции эндотелия, обусловленное снижением уровня эстрогенов и увеличением уровня андрогенов [53].

У женщин в перименопаузе часто возникает и другая патология — гиперплазия эндометрия, которая требует лечения гестагенами [54, 55]. Современные препараты гестагенов — большая группа лекарственных средств, обладающих различным спектром фармакологической активности в связи с их способностью взаимодействовать с рецепторами к различным половым гормонам, что обуславливает широкий спектр не только желательных, но и побочных эффектов. Так, с андрогенным и антиэстрогенным действием гестагенов связывают их негативное влияние на липидный спектр плазмы крови и функцию эндотелия, что отрицательно сказывается на состоянии сердечно-сосудистой системы. При этом некоторые препараты гестагенов лишены андрогенного действия, в связи с чем существует предположение о более безопасном применении таких средств у пациенток в перименопаузе с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Однако этот вопрос пока остается малоизученным [56—59].

Таким образом, поскольку заболевания сердца и сосудов стали в последнее время ведущей причиной смерти в развитых странах, в том числе и в России, изучение факторов, влияющих на функцию эндотелия и, следовательно, на сердечно-сосудистую заболева-

емость и смертность, не теряет своей актуальности и важности, а оценка и коррекция эндотелиальной дисфункции является новым и наиболее перспективным направлением современной медицины.

## Литература

1. *Raju T.N.* The Nobel Chronicles. *Lancet* 2000 Jul 22; 356(9226): 346.
2. *Toda N., Ayajiki K., Okamura T.* Nitric oxide and penile erectile function. *Pharmacol Ther* 2005; 106(2): 233—266.
3. *Верткин А.Л., Мошина В.А., Тополянский А.В., Шухман М.И.* Острый коронарный синдром: неотложная терапия на догоспитальном этапе. *Лечащий врач* 2005; 4: 3—6.
4. *Furchgott R.F., Zawadzki J.V.* The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373—376.
5. *Головченко Ю.А., Трещинская М.А.* Современные представления о физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга. *Украинский химиотерапевтический журнал* 2008; 1—2(22): 22—28.
6. *Уранов В.Н.* Проблема преодоления привыкания к нитратам в практике поликлинического врача. *Болезни сердца и сосудов* 2010; 2: 40—46.
7. *Бувальцев В.И.* Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный медицинский журнал* 2001; 3: 202—209.
8. *Петухов В.А.* Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса (по материалам научного симпозиума). *Consilium medicum* 2008; 1: 3—11.
9. *Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б.* Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: ТОРСИНГ; 2000; 432 с.
10. *Климов В.А.* Эндотелий при физиологической беременности. *Акушерство и гинекология* 2006; 5: 11—14.
11. *Климов В.А.* Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности. *Акушерство и гинекология* 2008; 2: 7—10.
12. *Лупинская Э.А.* Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока. *Вестник КРСУ* 2003; 7: 29.
13. *Walford G., Loscalzo J.* Nitric oxide in vascular biology. *J Thromb Haemost* 2003; 1(10): 2112—2118.
14. *Петрищев Н.Н.* Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб: Изд-во СПбГМУ; 2003; 181 с.
15. *Ахмеджанов Н.М., Бутрова С.А., Дедов И.И., Кисляк О.А., Кошельская О.А., Кузнецова И.В. и др.* Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. *Болезни сердца и сосудов* 2010; 2: 4—11.
16. *Барбараш О.Л., Барбараш Н.А., Барбараш Л.С.* Оксид азота и артериальное давление. Кемерово; 2006; 149 с.
17. *Arnal J.F., Michel J.B., Harrison D.G.* Nitric oxide in the pathogenesis of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 1828.



18. Schuchinger V., Fichtlscherer S., Brütten M.B., Zeiher A.M. Systemic nature of endothelial dysfunction between coronary and peripheral regulation of resistens vessels. *European Heart Journal* 1999; 20: 653.
19. Taddei S., Virdis A., Chiadoni L., Salvetti A. The role of endothelium in human hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 20—39.
20. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Europ Heart J* 1997; 18: 19—29.
21. Саенко Ю.В., Шутов А.М. Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями почек. Сообщение II. Клинические аспекты оксидативного стресса. *Нефрол и диализ* 2004; 6(2): 138—144.
22. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflugers Arch* 2010; 459(6): 923—939.
23. Thomas S.R., Schulz E., Keane J.F.Jr. Hydrogen peroxide restrains endothelium-derived nitric oxide bioactivity — role for iron-dependent oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2006; 41(4): 681—688.
24. Гороховская Г.Н., Чернецова Е.В., Петина М.М., Зимева Ю.О. Синдром хронической усталости. *Врач* 2009; 1: 4—8.
25. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007; 87(1): 315—424.
26. Provost C., Choufani F., Avedanian L., Bkaily G., Gobeil F., Jasques D. Nitric oxide and reactive oxygen species in the nucleus revisited. *Can J Physiol Pharmacol* 2010; 88(3): 296—304.
27. Erb C. Importance of the nuclear factor kappaB for the primary open angle glaucoma — a hypothesis. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010; 227(2): 120—127.
28. Sakurai K., Sawamura T. Stress and vascular responses: endothelial dysfunction via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1: close relationships with oxidative stress. *J Pharmacol Sci* 2003; 91(3): 182—186.
29. Кондашевская М.В. Современные представления о роли гепарина в гемостазе и регуляции ферментативной и гормональной активности. *Вестник РАМН* 2010; 7: 35—43.
30. Зилов А.В. Метформин: от лечения сахарного диабета типа 2 до широкого использования в клинике внутренних болезней. *Болезни сердца и сосудов* 2010; 2: 4—11.
31. Леонова М.В., Левичев Ф.А., Палатова Л.Ю., Сидорская Н.В. Клиническая эффективность и переносимость небиволола у больных артериальной гипертонией. *Кардиология* 2000; 5: 24—28.
32. Ситникова М.Ю., Максимова Т.А., Козлова С.Н. и др. О взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции и почечной гемодинамики у больных сердечной недостаточностью и влияние на них длительной терапии периндоприлом. *Клинич фарм и терапия* 2001; 1: 49—52.
33. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А. Гемодинамические и клинические эффекты фармакологической модуляции синтеза оксида азота в сосудистом эндотелии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал* 2004; 5: 39—46.
34. Галенко А.С., Шуленин С.Н. Способы немедикаментозной и фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции. *ФАРМиндекс-Практик* 2006; 10: 2—10.
35. Небиеридзе Д.В. Дисфункции эндотелия и ее коррекции при артериальной гипертензии. *Русский медицинский журнал* 2006; 14(2): 127—131.
36. Thadani U. Selection of optimal therapy for chronic stable angina. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006 Feb; 8(1): 23—35.
37. Казанцева Л.А. Сердечно-сосудистая патология у больных с ХПН, получающих заместительную терапию гемодиализом, перитонеальным диализом, и реципиентов почечного трансплантата. *Медицинская наука и образование Урала* 2006; 5: 62—64.
38. Sarnak M.J., Coronado B.E., Greene T., Wang S.R., Kusek J.W., Beck G.L. et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002 May; 57(5): 327—335.
39. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* 2010 Oct 9; 411(19—20): 1412—1420.
40. Казанцева Л.А. Структурно-функциональные показатели сердца, дисфункция эндотелия у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализ, и реципиентов почечного трансплантата. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2007.
41. Garcia-Fernandez N., Echeverria A., Sanchez-Ibarrola A., Páramo J.A., Coma-Canella I. Randomized clinical trial on acute effects of i.v. iron sucrose during haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2010 Mar; 15(2): 178—183.
42. Aslam S., Santha T., Leone A., Wilcox C. Effects of amlodipine and valsartan on oxidative stress and plasma methylarginines in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Kidney Int* 2006; 70(12): 2109—2115.
43. Marrs J.C., Saseen J.J. Effects of lipid-lowering therapy on reduction of cardiovascular events in patients with end-stage renal disease requiring hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2010 Aug; 30(8): 823—829.
44. Paraskevas K.I., Stathopoulos V., Mikhailidis D.P. Pleiotropic effects of statins: implications for a wide range of diseases. *Curr Vasc Pharmacol* 2008 Oct; 6(4): 237—239.
45. Paraskevas K.I. Statin therapy in peritoneal dialysis patients: effects beyond lipid lowering. *Int Urol Nephrol* 2008; 40(1): 165—170.
46. Осипов А.Н., Азизова О.А., Владимиров В.Ю. Активные формы кислорода и их роль в организме. *Успехи биол химии* 1990; 31: 180—208.
47. Syrovatka P., Kraml P., Potockova J., Fialova L., Veirazka M., Crkovska J. et al. Relationship between increased body iron stores, oxidative stress and insulin resistance in healthy men. *Ann Nutr Metab* 2009; 54(4): 268—274.
48. Bishu K., Agarwal R. Acute injury with intravenous iron and concerns regarding long-term safety. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 Sep; 1(Suppl 1): 19—23.
49. Sengoelge G., Sunder-Plassmann G., Hörl W.H. Potential risk for infection and atherosclerosis due to iron therapy. *J Ren Nutr* 2005; 15(1): 105—110.
50. Желобов В.Г., Туев А.В., Некрутенко Л.А., Агафо-

- нов А.В. Метаболический модуль и функция эндотелия при железодефицитных анемиях. *Российский кардиологический журнал* 2005; 5: 40—44.
51. Zheng H., Huang X., Zhang Q., Katz S.D. Iron sucrose augments homocysteine-induced endothelial dysfunction in normal subjects. *Kidney Int* 2006; 69(4): 679—684.
52. Кузин В.Б., Ганенков А.А., Ловцова Л.В. и др. Влияние препарата «Железа сульфат+кислота аскорбиновая» на показатели состояния эндотелия и перекисного окисления липидов при лечении железодефицитной анемии у беременных. *Казанский медицинский журнал* 2010; 91(6): 633—637.
53. Калиниченко С.Ю., Алетов С.С. Выбор оптимального препарата для заместительной гормональной терапии у женщин в перименопаузе и постменопаузе. *Гинекология* 2010; 4: 18—21.
54. Маняхина А.Е. Экспериментальное обоснование применения лигандов рецепторов прогестерона в терапии гиперпластических процессов тканей матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2010.
55. Салов И.А., Чеснокова Н.П., Курникова В.В. Современные представления об этиологических факторах и факторах риска развития гиперпластических процессов эндометрия. Сообщение 2. Факторы риска развития гиперпластических процессов эндометрия. *Успехи современного естествознания* 2004; 3: 14—16.
56. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Гиперплазия эндометрия: принципы хирургического и гормонального лечения. В кн.: Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве. Ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. М; 2002; 402—413.
57. Ильина Л.М. Новый гестаген Диеногест — новые возможности гормональной заместительной терапии. *Гинекология* 2002; 3: 139—140.
58. Lauritzen C. Differenzierter Einsatz von Gestagenen bei der Hormosubstitution in der Peri und Postmenopause. *Gynäkol Prax* 2000; 24: 251—260.
59. Lello S. Nomegestrol acetate: pharmacology, safety profile and therapeutic efficacy. *Drugs* 2010 Mar 26; 70(5): 541—559.