

Факторы риска развития дисфункции эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью и у больных коронарным атеросклерозом

Ковалев И.А., Марцинкевич Г.И., Суслова Т.Е., Филиппов Г.П., Ким В.Н.

The factors of risk of the development of endothelium dysfunction that people with hereditary atherosclerosis and coronary atherosclerosis have

Kovalev I.A., Martsinkevich G.I., Suslova T.E., Philippov G.P., Kim V.N.

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск
НИИ кардиологии, г. Томск*

© Ковалев И.А., Марцинкевич Г.И., Суслова Т.Е. и др.

Исследована оценка состояния депрессорного и констрикторного компонентов сосудистой реактивности у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью и факторами риска развития данного заболевания. Установлена взаимосвязь сосудистой реактивности периферических артерий с факторами риска развития атеросклероза. Результаты исследования позволяют предположить участие атерогенных фракций липопротеинов, провоспалительных цитокинов, продуцируемых мононуклеарами окиси азота, в формировании патологических сосудистых реакций как у больных атеросклерозом, так и у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью на доклинической стадии заболевания.

Ключевые слова: атеросклероз, факторы риска, эндотелий.

The research is devoted to the evaluation of the depressor and constrictive components of the vascular reactivity in the people with burdened heredity on atherosclerosis and the factors of risk of this disease's development. The connection of the vascular reactivity of peripheral arteries with the factors of risk of atherosclerosis development is discovered. The results of researches allow to suppose that atherogenic fractions of lipoproteins, inflammatory cytokines produced by mononuclear of nitric oxide participate in the formation of pathological vascular reactions in people with atherosclerosis and with burdened atherosclerosis heredity on preclinical disease level.

Key words: atherosclerosis, factors of risk, endothelium.

УДК 611-018.74-092:616.13-004.6

Введение

Атерогенез — это сложный патологический процесс, непосредственно связанный с модификацией функций целого ряда клеток. В настоящее время большой интерес представляет концепция о повреждении или активации эндотелия как первого этапа формирования атеросклеротического повреждения сосудов. Одним из ранних проявлений дисфункции эндотелия, предшествующих

органическому повреждению, является нарушение его вазорегулирующей функции, а именно уменьшение выработки эндотелийрелаксирующего фактора, и как следствие, — нарушение способности артерий расширяться и обеспечивать при необходимости увеличение кровотока [12].

Существенным подтверждением гипотезы, что дисфункция эндотелия предшествует атеросклерозу, считают ее связь с факторами риска

развития данного заболевания (возраст, пол, курение, дислипидемии, сахарный диабет). Значение возраста как фактора, влияющего на функцию эндотелия, наглядно продемонстрировал D. Celermajer, установив, что показатели дилатации плечевых артерий у людей без факторов риска атеросклероза в ответ на увеличение кровотока остаются относительно стабильными у мужчин до 40 лет, затем снижаются на 0,22% в год, у женщин после 50 лет – на 0,40% в год [15]. Степень дилатации плечевой артерии в ответ на эндотелийзависимые стимулы значительно отличается у мужчин и женщин: увеличение диаметра сосуда значительно выше у женщин [19].

Курение является одним из основных факторов, способствующих развитию дисфункции эндотелия. Показано, что степень нарушения вызванной потоком дилатации плечевой артерии у здоровых молодых курильщиков коррелирует с количеством выкуриваемых сигарет [13].

Существенную роль в атерогенезе играет повышение уровня холестерина и атерогенных фракций липопротеинов в сыворотке крови. Важность нарушений липидного профиля у лиц с неизменными артериями в развитии дисфункции эндотелия подтверждена наблюдениями, при которых нормализация содержания липидов сопровождалась восстановлением эндотелийзависимой вазодилатации [22].

Установлено, что эндотелиальная дисфункция вторична по отношению к гиперхолестеринемии и может включаться в патогенез заболевания на самых ранних этапах [26]. Celermajer D.S. et al., изучая эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой и бедренной артерий у детей с семейной гиперхолестеринемией, обнаружили эндотелиальную дисфункцию уже в возрасте 8 лет [14].

В заключение данного раздела статьи следует отметить, что в настоящее время идет интенсивное накопление клинического и экспериментального материала по взаимосвязи состояния эндотелия и процессов атерогенеза. Подавляющее большинство работ в данном направлении связано с оценкой процесса вазодилатации и его взаимосвязи с факторами риска развития атеросклероза. Вместе с тем, исследуя процессы ва-

зодилатации, не следует забывать и о вазоконстрикции, тем более, что при функциональной недостаточности эндотелия способность артерий к вазоспастическим реакциям резко увеличивается [23]. Вполне логичным, на наш взгляд, наряду с традиционными факторами риска развития атеросклероза было бы также рассмотреть значение иммунных факторов и процессов перекисного окисления липидов в развитии патологических сосудистых реакций.

Материал и методы

Обследовано 19 больных ИБС мужчин в возрасте 39—45 лет и 131 здоровый субъект в возрасте от 12 до 39 лет (58 мужчин и 33 женщины) с отягощенной по атеросклерозу наследственностью и факторами риска развития данного заболевания. В контрольную группу были включены здоровые лица с благоприятным в отношении атеросклероза семейным анамнезом, сопоставимые по возрасту, у которых факторы риска развития атеросклероза отсутствовали.

Для оценки баланса прессорных и депрессорных механизмов сосудистой регуляции использовали эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии (ПА) на пробу с гиперемией [14] и вазоконстрикцию на гипервентиляционную пробу [1]. Исследование выполнялось с использованием системы «ACUSON 128 XP/10» (США), оснащенной датчиком с частотой 7,5 МГц в триплексном режиме (В — режим, цветное доплеровское картирование, спектральный анализ доплеровского сдвига частот).

Измерения выполнялись трехкратно по стандартной методике, предложенной D.S. Celermajer et al. [14], полученные данные усреднялись. С помощью формулы, предложенной О.В. Ивановой [4], производили расчет напряжения сдвига на эндотелии (τ) и определяли чувствительности ПА к напряжению сдвига, т.е. ее способность к вазодилатации (K).

При исследовании в спектральном доплеровском режиме оценивали основные количественные линейные показатели кровотока: пиковую систолическую скорость кровотока (V_{ps}); максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (V_{ed}); систолодиастолическое соотноше-

ние (S/D), являющееся характеристикой состояния сосудистой стенки и, в частности, ее эластических свойств.

Уровень общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триацилглицеридов (ТАГ) в сыворотке крови определяли ферментативным методом на автоанализаторе FP-901 («Labsystems», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «Carmay» (Польша). Уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и низкой плотности (ХС ЛПНП) определяли по соответствующим формулам [18]. Дислипидемии диагностировали по уровню липидов в сыворотке крови [28].

Определение содержания малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) в сыворотке крови проводилось по общепринятым методикам [2, 5].

Метод определения содержания циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови был основан на селективной преципитации ЦИК 3,75% раствором полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 дальтон [10]. Определение уровня интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли α (TNF- α) в сыворотке крови и в супернатанте культуры мононуклеаров выполнялось на иммуноферментном анализаторе АИФЦ-01С («Десмо», г. Санкт-Петербург) с использованием наборов ProCon для исследований *in vitro* (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург).

Забор крови и выделение клеток для культивирования проводили в стерильных условиях по стандартным методикам [3]. С целью дальнейшей оценки продукции TNF- α и IL-1 в качестве митогена использовали липополисахарид в концентрации 10 мкг/мл (инкубация проводилась при температуре 37 °С в среде с 5% содержанием CO₂ в течение 24 ч); при условии последующего определения IL-6 в качестве митогена был использован КонКА в концентрации 5 мкг/мл (инкубация проводилась в аналогичных условиях в течение 48 ч).

Продукцию NO мононуклеарами оценивали по содержанию в супернатанте культуры мононуклеаров нитрит-ионов с использованием реак-

тива Грисса [21]. Реактив смешивали с эквивалентным объемом супернатанта и измеряли абсорбцию при длине волны 550 нм на анализаторе АИФЦ-01С. Концентрацию нитрит-ионов определяли по калибровочной кривой с использованием нитрита натрия. Для определения продукции NO мононуклеары культивировали в полной среде с добавлением липополисахарида в концентрации 10 мкг/мл. В качестве сравнения служили мононуклеары, культивирующиеся в полной среде с липополисахаридом и добавлением ингибитора NO-синтазы N^ω-мометил-L-аргинина в концентрации 1 ммоль/мл. Инкубация клеток проводилась при температуре 37 °С в среде с 5% содержанием CO₂ в течение 24 ч.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ STATISTICA (5,0). Результаты представлены как $M \pm m$, где M — среднестатистическое значение, m — ошибка среднего. Для сравнения средних величин двух групп с нормальным распределением применялся расчет t -критерия Стьюдента. В случае ненормального распределения значений использовались критерии Мана—Уитни и Уилкоксона. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости P принимался равным 0,05. Статистический анализ результатов исследования включал проведение корреляционного и регрессионного анализов. Уравнения регрессионной модели строились методом множественного пошагового регрессионного анализа. Качество модели оценивали по величине квадрата множественного коэффициента корреляции (R^2).

Результаты и обсуждение

Для оценки взаимосвязи факторов риска развития атеросклероза и характера периферических сосудистых реакций мужчины с отягощенной по атеросклерозу наследственностью были разделены на подгруппы в зависимости от наличия у них совокупности тех или иных факторов риска: 1-я — мужчины, имеющие избыточную массу тела, гиперхолестеринемию и длительный стаж курения, 2-я — курящие мужчины с нормальным липидным спектром и массой тела. Контрольную подгруппу

составили мужчины с благоприятным в отношении атеросклероза семейным анамнезом.

Средние значения исходных количественных показателей кровотока между группами достоверных различий не имели. Значение потокзависимой дилатации от контроля к 1-й группе снижалось. Отмечались достоверные различия по данному показателю при сравнении 1-й и 3-й, 2-й и 3-й групп (табл. 1). При этом нитроглицерининдуцированная эндотелийнезависимая вазодилатация в 1-й и 2-й группах была хоть и менее 15% [(11,69 ± 2,72); (12,74 ± 0,55)% соответственно], однако достоверно не отличалась от группы контроля [(15,84 ± 1,45)%].

У представителей как 1-й, так и 2-й групп обнаружено последовательное снижение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига, что указывает на нарушение способности артерий расширяться в ответ на стрессовое воздействие и обеспечивать увеличение кровотока. Данное предположение подтверждается достоверным изменением систолодиастолического соотношения (S/D) и конечной диастолической скорости кровотока (V_{ed}) в плечевой артерии (см. табл. 1). В целом наблюдаемые изменения количественных показателей кровотока говорят в пользу нарушения сосудодвигательной функции эндотелия и срыва адаптационно-компенсаторных механизмов в условиях нагрузочного тестирования у мужчин с факторами риска развития атеросклероза.

Всем пациентам, помимо пробы с гиперемией, была выполнена и проба с гипервентиляцией. Установлено, что вызванная гипервентиляцией вазоконстрикция как в 1-й, так и во 2-й группах была достоверно выше в сравнении с контролем [(6,02 ± 1,23); (8,01 ± 0,78); (3,35 ± 0,96)% соответственно; $P < 0,05$]. При этом отмечено, что степень вазоконстрикции ПА была одинаково выражена как у мужчин, имеющих избыточную

Таблица 1

Изменение диаметра плечевой артерии и основных количественных показателей кровотока в ней на пробе с гиперемией у мужчин

19—39 лет с отягощенной по атеросклерозу наследственностью (1, 2) и в группе контроля (3) ($M \pm m$)

Показатель	1 (n = 12)	2 (n = 17)	3 (n = 26)	Достоверность различий
Индекс Кетле	26,4±0,9	22,3±0,4	22,89±0,2	$P_{1-2} < 0,01$; $P_{1-3} < 0,05$
ХС, ммоль/л	6,37±0,14	4,77±0,13	4,68±0,17	$P_{1-2} < 0,001$; $P_{1-3} < 0,001$
К	— 0,002±0,0003	0,02±0,001	0,15±0,01	$P_{1-2} < 0,001$; $P_{2-3} < 0,001$
Потокзависимая дилатация, %	5,94±0,60	7,86±0,94	13,25±0,69	$P_{1-2} < 0,001$; $P_{2-3} < 0,05$
% изменения V_{ps}	70,91±12,14	93,42±7,88	91,16±9,74	—
% изменения V_{ed}	—50,72±6,11	8,80±3,79	21,69±13,74	$P_{1-2} < 0,05$; $P_{1-3} < 0,01$
% изменения S/D	84,44±24,65	59,20±27,81	15,78±8,37	$P_{1-3} < 0,01$
% изменения ЧСС	2,94±1,53	3,86±1,98	2,46±1,62	—

Примечание. 1 — мужчины с отягощенной по атеросклерозу наследственностью, имеющие избыточную массу тела, гиперхолестеринемию и длительный стаж курения; 2 — мужчины с отягощенной по атеросклерозу наследственностью, имеющие длительный стаж курения.

массу тела, гиперхолестеринемию и длительный стаж курения (1-я группа), так и у курящих мужчин с нормальными липидным спектром и массой тела (2-я группа). Кроме того, была обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь между курением и процентом вазоконстрикции на пробе с гипервентиляцией ($r = 0,5$; $P < 0,05$). Полученные факты позволяют предположить наличие тесной взаимосвязи между курением и выраженностью констрикторного компонента сосудистой реактивности.

С целью подтверждения высказанного предположения мужчины с отягощенной по атеросклерозу наследственностью были разделены на две группы: 1-я — курящие мужчины со стажем курения более 5 лет, 2-я — мужчины, стаж курения которых был менее 5 лет, 3-я — контрольная группа (табл. 2).

Таблица 2

Изменение диаметра плечевой артерии и основных количественных показателей кровотока в ней на пробе с гипервентиляцией у мужчин 19—39 лет с отягощенной по атеросклерозу наследственностью со стажем курения более 5 лет (1), менее 5 лет (2) и в группе контроля (3) ($M \pm m$)

Показатель	1 (n = 13)	2 (n = 18)	3 (n = 26)	Достоверность различий
Индекс Кетле	24,3±1,1	23,3±0,6	22,89±0,2	—
ХС, ммоль/л	4,92±0,19	5,14±0,16	4,68±0,17	—
Вазоконстрикция, %	8,17±0,76	6,55±0,80	3,35±0,96	$P_{1-3}<0,01$; $P_{2-3}<0,05$
% изменения V_{ps}	-14,85±3,24	—	-8,97±3,45	—
		10,21±3,46		
% изменения V_{ed}	-6,58±2,91	—	-15,34±4,13	—
		11,69±7,07		
% изменения S/D	—	-1,81±0,90	-1,20±0,27	—
	21,83±10,86			
% изменения ЧСС	3,45±1,01	4,11±1,41	5,84±0,97	—

Следует отметить, что значения уровня ХС, индекса массы тела, средние значения исходных количественных показателей кровотока между группами достоверных отличий не имели. На пике пробы с гипервентиляцией наблюдалось последовательное увеличение процента вазоконстрикции от 3-й к 1-й группе с достоверным межгрупповым отличием (см. табл. 2). Нельзя исключить, что впоследствии у курящих мужчин кратковременное повышение тонуса периферических сосудов в ответ на провокационные пробы будет иметь тенденцию к трансформации в патофизиологический тип реакции — вазоспастический.

Данные нашего и ранее выполненных исследований демонстрируют, что существует взаимосвязь эндотелийзависимых вазомоторных реакций и констрикторного компонента сосудистой реактивности с факторами риска развития атеросклероза. Воздействие большинства факторов риска на эндотелий опосредовано через различные биохимические и иммунные механизмы: процессы перекисного окисления липидов, система цитокинов и т.д. Поскольку неизвестно, насколько велик вклад каждого взятого в отдельности фактора в изменение показателей, характеризующих реактивность периферических сосудов, был проведен

множественный регрессионный анализ на всей выборке пациентов с учетом пола, возраста и наличия клиники атеросклероза. Основная цель анализа — подтвердить наличие взаимосвязей и ранжировать изучаемые факторы по силе их влияния на эндотелийзависимую вазодилатацию и констрикторный компонент сосудистой реактивности.

В математическую модель были включены независимые переменные, для которых наличие связи с развитием эндотелиальной дисфункции является более или менее обоснованным предположением. К ним отнесли как общеизвестные факторы риска развития атеросклероза (курение, артериальное давление, уровень липидов в сыворотке крови, наличие избыточной массы тела), так и ряд параметров, характеризующих состояние системы иммунитета и перекисного окисления липидов в сыворотке крови: уровень циркулирующих иммунных комплексов и стимулированная продукция моноцитами $TNF-\alpha$, IL-1, стимулированная продукция в культуре мононуклеаров IL-6 и окиси азота, содержание МДА и ДК в сыворотке крови. В качестве зависимых переменных, отражающих реакцию сосуда, были приняты процент увеличения диаметра ПА на пике пробы с гиперемией и процент уменьшения диаметра ПА на пике пробы с гипервентиляцией.

Пошаговая регрессионная процедура зависимостей изучаемых факторов у больных атеросклерозом и здоровых лиц различного пола и возраста представлена в табл. 3—5.

В группе подростков, как у мальчиков, так и у девочек, нам не удалось в ходе множественного регрессионного анализа выделить факторы, достоверно влияющие на реактивность плечевой артерии, определяемую с помощью проб с гиперемией и гипервентиляцией.

Среди факторов, отрицательно влияющих на эндотелийзависимую вазодилатацию у практически здоровых лиц, выделены ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП. Предполагается, что в основе нарушенной дилатации сосудов при гиперлипидемии лежит снижение синтеза NO [16], являющегося следствием повреждения эндотелия. Повреждающими агентами в данном случае являются липопротеины, обогащенные ТАГ, ХС ЛПНП, сво-

бодные жирные кислоты. Среди механизмов их цитотоксического действия на эндотелий можно назвать увеличение оксидативного стресса и восприимчивости эндотелия к оксидативным воздействиям, непосредственный токсический эффект, увеличение экспрессии молекул адгезии и т.д. [24]. Возможно, что нарушенная вазореактивность артерий, наблюдающаяся при гиперлипидемии, обусловлена повышенным образованием эндотелиальных констрикторных факторов [27]. Последнее предположение отчасти подтверждается фактом обнаружения положительной взаимосвязи уменьшения диаметра ПА при гипервентиляционной пробе с уровнем ХС ЛПНП в сыворотке крови в группе здоровых женщин.

Обратная взаимосвязь курения и степени эндотелийзависимой вазодилатации при пробе с гиперемией была установлена в группе мужчин и женщин без клинических признаков атеросклероза. Вероятно, патогенное действие курения на эндотелий реализуется через активацию процессов ПОЛ и повышение уровня окисленных липопротеинов [20].

К числу значимых факторов, способных потенциально влиять на функцию эндотелия, относятся моноциты крови. Это объясняется несколькими моментами: 1) моноциты находятся в непосредственном контакте с эндотелием сосудов (пристеночный пул моноцитов, локализующийся на внутренней стенке сосуда, по своему объему в 3,5 раза превышает объем моноцитов, циркулирующих в крови [6]); 2) моноциты являются источниками провоспалительных цитокинов, ата-вазодилатации, так и вазоконстрикции от уровня стимулированной продукции мононуклеарами окиси азота, соответственно, у больных атеросклерозом и у мужчин без признаков данного заболевания (см. табл. 3, 4).

Таблица 3

Факторы, оказывающие влияние на местную вазомоторную реакцию плечевой артерии у больных атеросклерозом по данным анализа множественной регрессии

Независимые переменные	Зависимые переменные		Р
	$R^2 = 0,71$	$R^2 = 0,45$	
	% вазодилатации	% вазоконстрикции	
Стимулированная продукция окиси азота	–0,56	—	<0,002

кующих мембраны эндотелиальных клеток, запускающих адгезивные реакции в системе «эндотелий — лейкоциты» и нарушающих антиадгезивные и антикоагуляционные свойства эндотелия [8, 11]; 3) моноциты вырабатывают окись азота, являющуюся продуктом индуцируемой NO-синтазы [7].

Если принять во внимание, что эндотелиальная дисфункция предшествует развитию атеросклеротической бляшки и развивается задолго до клинической манифестации атеросклероза, то можно допустить и участие провоспалительных цитокинов уже на ранних этапах развития дисфункции эндотелия. В результате проведенного исследования было установлено, что уровень стимулированной продукции TNF- α моноцитами вносит достоверный вклад в изменение диаметра ПА при пробе с гиперемией у практически здоровых мужчин в возрастной группе 19—39 лет. Кроме того, следует отметить положительную взаимосвязь между уровнем стимулированной продукции моноцитами провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1) и процентом уменьшения диаметра ПА при пробе с гипервентиляцией у больных атеросклерозом и здоровых мужчин. На наш взгляд, обнаруженная взаимосвязь не случайна, так как TNF- α и IL-1 являются индукторами синтеза эндотелина и ингибиторами конститутивной NO-синтазы [9].

В результате множественного регрессионного анализа установлена взаимозависимость как степени

Стимулированная продукция TNF- α	—	0,008	<0,02
---	---	-------	-------

Таблица 4

Факторы, оказывающие влияние на местную вазомоторную реакцию плечевой артерии у лиц мужского пола в возрасте 19—39 лет по данным анализа множественной регрессии

Независимые переменные	Зависимые переменные		Р
	$R^2 = 0,93$	$R^2 = 0,82$	
	% вазодилатации	% вазоконстрикции	
Курение	–1,16	—	<0,01
ХС ЛПОНП	–4,35	—	<0,05
Стимулированная продукция TNF- α	0,01	—	<0,001

Стимулированная продукция IL-1	—	0,02	<0,001
Стимулированная продукция окиси азота	—	−0,87	<0,001

Известно, что моноцитарная окись азота является продуктом индуцируемой NO-синтазы [7]. Экспрессия гена, ответственного за синтез данного фермента, происходит в процессе активации клетки под влиянием различных стимулов (эндотоксины, IL-1, фактор некроза опухоли, межклеточные контакты, модифицированные липопротеины, напряжение сдвига) [17, 25]. При этом окись азота выделяется моноцитами в течение нескольких часов и дней в концентрациях значительно больших, чем продуцируют это же вещество эндотелиальные клетки при участии конститутивной NO-синтазы [7]. Известно, что при избыточной стимуляции моноцитов выделение в чрезмерных количествах окиси азота сопровождается резкой вазодилатацией и развитием шока (эндотоксического, септического, геморрагического).

Вполне логично было бы предположить, с одной стороны, что моноцитарная окись азота принимает участие в регуляции сосудистого тонуса, учитывая, что она может свободно диффундировать из мест образования к другим клеткам, в том числе и иного типа [7]. Возможно, именно продукция моноцитами окиси азота поддерживает баланс между релаксирующими и констрикторными факторами в системе местной регуляции сосудистого тонуса в условиях, когда эндотелий подвергается различного рода патогенным воздействиям или имеет генетически обусловленный функциональный дефект, что приводит к снижению продукции эндотелиальной окиси азота.

С другой стороны, при избыточной активации моноцитов выделяющаяся окись азота может оказывать повреждающее действие на окружающие клетки [7], в том числе и на эндотелий с последующим нарушением его функций. Не исключено, что моноцитарная окись азота регулирует активность конститутивной NO-синтазы по принципу обратной регуляции конечным продуктом. Вероятно, оба этих варианта могут иметь место и последовательно сменяют друг друга в процессе развития атеросклероза. Безусловно, высказанные пред-

положения носят характер рабочей гипотезы, требующей своего подтверждения.

Таким образом, проведенное исследование показало, что у мужчин с отягощенной по атеросклерозу наследственностью отмечается нарушение функции эндотелия, проявляющееся снижением чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии и уменьшением степени вазодилатации при пробе с гиперемией. Изменение сосудодвигательных реакций у мужчин с отягощенной по атеросклерозу наследственностью характеризуется также нарастанием констрикторного компонента периферической сосудистой реактивности. Степень нарушения сосудодвигательных реакций наиболее выражена при сочетании факторов риска развития атеросклероза (гиперхолестеринемия, избыточная масса тела, курение). Факторами, оказывающими наибольшее влияние на сосудодвигательные реакции, по данным множественного регрессионного анализа, являются: эндотелийзависимая вазодилатация — продукция окиси азота мононуклеарами у больных ИБС, уровень ХС ЛПОНП в крови, стимулированная продукция TNF- α у мужчин с отягощенной по атеросклерозу наследственностью и содержание ХС ЛПНП в сыворотке крови у женщин с отягощенным по атеросклерозу семейным анамнезом (см. табл. 5); вазоконстрикция — курение, продукция моноцитами фактора некроза опухоли и интерлейкина-1, продукция окиси азота мононуклеарами.

Таблица 5

Факторы, оказывающие влияние на местную вазомоторную реакцию плечевой артерии у лиц женского пола в возрасте 19—39 лет по данным анализа множественной регрессии

Независимые переменные	Зависимые переменные		P
	$R^2 = 0,53$ % вазодилатации	$R^2 = 0,67$ % вазоконстрикции	
Курение	−3,43	—	<0,001
САД	−0,16	—	<0,02
ХС ЛПНП	−7,08 (P<0,05)	2,19 (P<0,0001)	—
Индекс Кетле	−0,67	—	<0,001

Представленная статья является фрагментом исследований, выполненных в рамках Федеральной целевой научно-технической программы на 1996—2000 гг. «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники гражданского назначения» по направле-

нию «Атеросклероз» и по разделу «Здоровье населения России» (договор < 545/96 и < 508-5.3(00)-П).

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Лекция IV. Функциональные пробы с психоэмоциональным напряжением и дыхательные пробы // Кардиология. 1996. < 5. С. 86—89.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 252 с.
3. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П. Методы культуры тканей в гематологии. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1992. 272 с.
4. Иванова О.В. Состояние эндотелийзависимой вазорегуляции и некоторые показатели гемостаза у больных с факторами риска и клиническими проявлениями атеросклероза: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. 120 с.
5. Косухин А.Б., Ахметова Б.С. Экстракция липидов смесью гептан – изопропанол для определения диеновых конъюгатов // Лабораторное дело. 1987. < 5. С. 335—337.
6. Луговская С.А. Структура и функции моноцитов и макрофагов // Клиническая лабораторная диагностика. 1997. < 9. С. 10—16.
7. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин — окись азота // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1996. < 1. С. 34—39.
8. Нагорнев В.А., Рабинович В.С. Роль иммунного воспаления в атерогенезе // Вопросы медицинской химии. 1997. Т. 43. Вып. 5. С. 339—347.
9. Саложин К.В., Насонов Е.Л., Беленков Ю.Н. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии // Тер. архив. 1992. < 3. С. 150—156.
10. Стручков П.В., Константинова Н.А., Лаврентьев В.В., Чучалин А.Т. Циркулирующие иммунные комплексы // Лабораторное дело. 1985. < 4. С. 10—12.
11. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. 1997. < 5. С. 7—13.
12. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C. et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction // J. Am. Coll. Cardiol. 1994. V. 24. P. 1468—1474.
13. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose – related and potentially reversible impairment of endothelium – dependent dilation in healthy young adults // Circulation. 1993. V. 88. Part 1. P. 2149—2155.
14. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992. V. 340. P. 1111—1115.
15. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Spiegelhalter D.J. et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age – related decline in women // J. Am. Coll. Cardiol. 1994. V. 24. P. 471—476.
16. Creager M.A., Cooke J.P., Mendelson M.E., et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans // J. Clin. Invest. 1990. V. 86. P. 228—234.
17. Davies P. Flow-mediated endothelial mechanotransduction // Physiol. Rev. 1995. V. 75. P. 519.
18. Friedwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge // Clin. Chem. V. 256. P. 2835—2838.
19. Hashimoto M., Akishita M., Eto M. et al. Modulation of endothelium – dependent flow – mediated dilatation of brachial artery by sex and menstrual cycle // Circulation. 1995. V. 92. P. 3431—3435.
20. Heitzer T., Yla-Herttuala S., Luoma J. et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL // Circulation. 1996. V. 93. P. 1346—1353.
21. Lambert L.E., Whitten J.P., Baron B.M., Cheng U.C. et al. Nitric oxide synthesis in the CNS endothelium and macrophages differs in its sensitivity to inhibition by arginine analogues // Life Sci. 1991. V. 48. P. 69—75.
22. Leung W.H., Lau C.P., Wong C.K. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients // Lancet. 1993. V. 341. P. 1496—1500.
23. Mancini G.B., Henry G.C., Macaya C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study // Circulation. 1996. V. 94. P. 258—265.
24. Sattar N., Petrie J.R., Jaap A.J. The atherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction // Atherosclerosis. 1998. V. 138 (Issue 2). P. 229—235.
25. Schmid-Schonbein G.W., Zweifach B.W., Moazzam Z. et al. Mechanism of leukocyte activation in the circulation // Atherosclerosis. 1997. V. 131 (Issue S1). P. 23—25.
26. Shimokawa H., Vanhoutte P.M. Hypercholesterolemia causes generalized impairment of endothelium-dependent relaxation to aggregating platelets in porcine arteries // J. Am. Coll. Cardiol. 1989. V. 13. P. 1402—1408.
27. Simon B.C., Cunningham L.D., Cohen R.A. Oxidized low density lipoproteins cause contraction and inhibit endothelium-dependent relaxation in the big coronary artery // J. Clin. Invest. 1990. V. 86. P. 75—79.
28. The ILIB lipid handbook for Clinical Practice. Blood lipids and coronary heart disease. International lipid information Bureau. Published USA, 1995. 195 p.

Поступила в редакцию 30.07.2001 г.