

УДК 612.181:611.018.74

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ****Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., Турова А.Ю., Богданова Ю.А.,  
Апсальямова С.О., Мерзлякова С.Н.***ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Министерства  
здравоохранения и социального развития Российской Федерации»,  
Краснодар, e-mail: zanin77@mail.ru*

В обзоре рассмотрена проблема физиологических функций эндотелия сосудов. История изучения функций сосудистого эндотелия начата с 1980 года, когда был открыт оксид азота Р. Фуршготом и И. Завадски. В 1998 году была сформирована теоретическая основа для нового направления фундаментальных и клинических исследований – разработки участия эндотелия в патогенезе артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также способов эффективной коррекции его дисфункции. В статье рассмотрены основные работы по физиологической роли эндотелинов, оксида азота, ангиотензина II и других биологически активных эндотелиальных веществ. Очерчен круг проблем, связанных с изучением поврежденного эндотелия, как потенциального маркера развития многочисленных заболеваний.

**Ключевые слова:** биологически активные вещества, дилататоры, констрикторы, оксид азота, эндотелий

**PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS VASCULAR ENDOTHELIUM****Kade A.K., Zanin S.A., Gubareva E.A., Turovaja A.Y., Bogdanova Y.A.,  
Apsalyamova S.O., Merzlyakova S.N.***Kuban state medical university of Ministry of health and social development of the Russian Federation,  
Krasnodar, e-mail: zanin77@mail.ru*

In the review the problem of physiological functions endothelial vessels is considered. The history of studying of functions vascular endothelium is begun since 1980 when has been opened oxidum nitrogenum R. Furshgotom and I. Zavadski's. In 1998 the theoretical basis for a new direction of fundamental and clinical researches – participation working out endothelium in pathogenesis an arterial hypertension and other cardiovascular diseases, and also ways of effective correction of its dysfunction has been generated. In article the basic works on a physiological role endothelin's, oxidum nitrogenum, angiotensin II and others biologically active endothelial substances are considered. The circle of problems connected with studying damaged endothelium, as potential marker of development of numerous diseases is outlined.

**Keywords:** biologically active substances, dilatators, constrictors, oxide nitrogen, endothelium

*Эндотелий* – активный эндокринный орган, самый большой в организме, диффузно рассеянный вместе с сосудами по всем тканям. Эндотелий, по классическому определению гистологов, – однослойный пласт специализированных клеток, выстилающих изнутри все сердечно-сосудистое дерево, весом около 1,8 кг. Один триллион клеток со сложнейшими биохимическими функциями, включающий системы синтеза белков и низкомолекулярных веществ, рецепторы, ионные каналы [1].

Эндотелиоциты синтезируют субстанции, важные для контроля свертывания крови, регуляции сосудистого тонуса, артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга. Эндотелий способен реагировать на механическое воздействие протекающей крови, величину давления крови в просвете сосуда и степень напряжения мышечного слоя сосуда. Клетки эндотелия чувствительны к химическим воздействиям, которые могут приводить к повышенной агрегации и адгезии циркулирующих клеток крови,

развитию тромбоза, оседанию липидных конгломератов (табл. 1).

Все эндотелиальные факторы делятся на вызывающие сокращение и расслабление мышечного слоя сосудистой стенки (констрикторы и дилататоры). Основные констрикторы представлены ниже.

*Большой эндотелин* – неактивный предшественник эндотелина, содержащий 38 аминокислотных остатков, обладает менее выраженной вазоконстрикторной (по сравнению с эндотелином) активностью *in vitro*. Конечный процессинг большого эндотелина осуществляется при участии эндотелин-превращающего фермента.

*Эндотелин (ЭТ)*. Японский исследователь М. Янагасава и соавт. (1988) описали новый эндотелиальный пептид, активно сокращающий гладкомышечные клетки сосудов. Открытый пептид, названный ЭТ, сразу стал предметом интенсивного изучения. ЭТ – сегодня один из самых популярных в списке биоактивных регуляторов. Это – вещество с наиболее мощной сосудосуживающей активностью образуется в эндотелии. В организме присутствуют

несколько форм пептида, различающихся небольшими нюансами химического строения, но весьма не схожих по локализации в организме и физиологической активности. Синтез ЭТ стимулируют тромбин, адреналин, ангиотензин (АТ), интерлейкины, клеточные ростовые факторы и др. В большинстве случаев ЭТ секретируется из эндотелия «внутрь», к мышечным

клеткам, где расположены чувствительные к нему ЕТА-рецепторы. Меньшая часть синтезируемого пептида, взаимодействуя с рецепторами ЕТВ-типа, стимулирует синтез NO. Таким образом, один и тот же фактор регулирует две противоположные сосудистые реакции (констрикцию и дилатацию), реализуемые различными химическими механизмами.

Таблица 1

Факторы, синтезируемые в эндотелии и регулирующие его функцию

Факторы, вызывающие сокращение и расслабление мышечного слоя сосудистой стенки	
Констрикторы	Дилататоры
Большой эндотелин (бЭТ)	Оксид азота (NO)
Ангиотензин II (АТ II)	Большой эндотелин (бЭТ)
Тромбоксан А <sub>2</sub> (ТхА <sub>2</sub> )	Простаглицлин (PGI <sub>2</sub> )
Простагландин Н <sub>2</sub> (PGH <sub>2</sub> )	Эндотелиновый фактор деполяризации (EDHF)
	Ангиотензин I (АТ I)
	Адреномедулин
<i>Факторы прокоагуляционные и антикоагуляционные</i>	
Протромбогенные	Антитромбогенные
Тромбоцитарный фактор роста (ТФРβ)	Оксид азота (NO)
Ингибитор тканевого активатора плазминогена (ИТАП)	Тканевой активатор плазминогена (ТАП)
Фактор Виллебранда (VIII фактор свертывания)	Простаглицлин (PGI <sub>2</sub> )
Ангиотензин IV (АТ IV)	Тромбомодулин
Эндотелин I (ЭТ I)	
Фибронектин	
Тромбоспондин	
Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)	
<i>Факторы, влияющие на рост сосудов и гладкомышечных клеток</i>	
Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин I (ЭТ I)	Оксид азота (NO)
Ангиотензин II (АТ II)	Простаглицлин (PGI <sub>2</sub> )
Супероксидные радикалы	Натриуретический пептид С
Эндотелиальный фактор роста (ECGF)	Гепариноподобные ингибиторы роста
<i>Факторы провоспалительные и противовоспалительные</i>	
Провоспалительные	Противовоспалительные
Фактор некроза опухоли α (ФНО-α)	Оксид азота (NO)
Супероксидные радикалы	
С-реактивный белок (С-РБ)	

Для ЭТ выявлены подтипы рецепторов, не схожие по клеточной локализации и запускающие «сигнальные» биохимические реакции. Четко прослеживается биологическая закономерность, когда одно и то же вещество, в частности, ЭТ регулирует различные физиологические процессы (табл. 2).

ЭТ – это группа полипептидов, состоящая из трех изомеров (ЭТ-1, ЭТ-2, ЭТ-3), отличающихся некоторыми вариациями и последовательностью расположения аминокислот. Имеется большое сходство между структурой ЭТ и некоторыми нейротокси-

ческими пептидами (яды скорпиона, роющей змеи).

Основной механизм действия всех ЭТ заключается в увеличении содержания в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудов ионов кальция, что вызывает:

- стимуляцию всех фаз гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба;
- сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящие к вазоконстрикции и утолщению стенки сосудов и уменьшению их диаметра.

Таблица 2

Подтипы рецепторов ЭТ: локализация, физиологические эффекты и участие вторичных посредников

Рецептор	Ткань	Эффект	Посредники
ETA	Гладкая мышца сосуда	Констрикция	Фосфолипаза с
ETB2	Гладкая мышца сосуда	Митогенез (пролиферация)	Инозитолфосфат, диаглицерол
ETA	Эндотелий	Высвобождение NO, PGI <sub>2</sub> , EDGF	Фосфолипазы C, D, A <sub>2</sub>
ETB1	Эндотелий	Высвобождение NO и др. факторы	Аденилат-гуанилатциклазы

Эффекты ЭТ неоднозначны и определяются рядом причин. Наиболее активен изомер – ЭТ-1. Он образуется не только в эндотелии, но и в гладких мышцах сосудов, нейронах, глии, мезенгиальных клетках почек, печени и других органах. Полупериод жизни – 10–20 мин, в плазме крови – 4–7 мин. ЭТ-1 причастен к ряду патологических процессов: инфаркту миокарда, нарушению ритма сердца, легочной и системной гипертензии, атеросклерозу и др. [6, 9].

Поврежденный эндотелий синтезирует большое количество ЭТ, вызывающего вазоконстрикцию [7]. Большие дозы ЭТ приводят к значительным изменениям системной гемодинамики: снижению частоты сердечных сокращений и ударного объема сердца, увеличению на 50% сосудистого сопротивления в большом круге кровообращения и на 130% в малом [7].

*Ангиотензин II (АТ II)* – физиологически активный пептид прогипертензивного действия. Это гормон, образующийся в крови человека при активации ренин-ангиотензиновой системы, участвует в регуляции артериального давления и водно-солевого обмена. Этот гормон вызывает сужение выносящих артериол почечных клубочков [35]. Он увеличивает реабсорбцию в почечных канальцах натрия и воды. АТ II суживает артерии и вены, а также стимулирует выработку таких гормонов, как вазопрессин и альдостерон, что приводит к повышению давления. Сосудосуживающая активность АТ II определяется его взаимодействием с АТ I рецептором [10].

*Тромбоксан А<sub>2</sub> (ТхА<sub>2</sub>)* – способствует быстрой агрегации тромбоцитов, увеличивая доступность их рецепторов для фибриногена, чем активизирует коагуляцию, вызывает вазоспазм и бронхоспазм. Кроме того, ТхА<sub>2</sub> является медиатором в опухолеобразовании, тромбозах и астме. ТхА<sub>2</sub> вырабатывается также гладкими мышцами сосудов, тромбоцитами. Одним из факторов, стимулирующих выделение ТхА<sub>2</sub>, является кальций, который в большом количестве выделяется из тромбоцитов в начале их агрегации. ТхА<sub>2</sub> сам увеличивает содержа-

ние кальция в цитоплазме тромбоцитов. Кроме того, кальций активирует сократительные белки тромбоцитов, что усиливает их агрегацию и дегрануляцию. Он активизирует фосфолипазу А<sub>2</sub>, превращающую арахидоновую кислоту в простагландины G<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> – вазоконстрикторы [7].

*Простагландин H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>)* – обладает ярко выраженной биологической активностью. Он стимулирует агрегацию тромбоцитов и вызывает сокращение гладких мышц с формированием вазоспазма.

Группа веществ под названием дилататоры, представлена следующими биологически активными веществами.

*Оксид азота (NO)* – это низкомолекулярная и не несущая заряда молекула, способная быстро диффундировать и свободно проникать через плотные клеточные слои и межклеточное пространство. По строению NO содержит неспаренный электрон, имеет высокую химическую активность и легко реагирует со многими клеточными структурами и химическими компонентами, что обуславливает исключительное многообразие ее биологических эффектов. NO способен вызывать различные и даже противоположные эффекты в клетках-мишенях, что зависит от наличия дополнительных факторов: окислительно-восстановительного и пролиферативного статуса и ряда прочих условий. NO влияет на эффекторные системы, контролирующие пролиферацию, апоптоз и дифференцировку клеток, а также на их устойчивость к стрессовым воздействиям. NO выполняет функции посредника в передаче паракринного сигнала. Действие NO вызывает быстрый и относительно кратковременный ответ в клетках-мишенях, обусловленный снижением уровня кальция, а также долговременные эффекты, обусловленные индукцией определенных генов. В клетках-мишенях NO и ее активные производные, такие как пероксинитрит, действуют на белки, содержащие гем, железосерные центры и активные тиолы, также ингибируют железосерные ферменты. Кроме того, NO рассматривают как один из мессенджеров внутри и межклеточной

сигнализации в центральной и периферической нервной системе [3] и рассматривают как регулятор пролиферации лимфоцитов. Эндогенный NO – важный компонент системы регуляции кальциевого гомеостаза в клетках [4] и соответственно активности  $Ca^{2+}$ -зависимых протеинкиназ. Образование NO в организме происходит при ферментативном окислении L-аргинина. Синтез NO осуществляется семейством цитохром – P-450-подобных гемопротеинов – NO-синтаз.

По определению ряда исследователей – NO – «двуликий Янус»:

- NO как усиливает процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах клеток и липопротеинах сыворотки, так и ингибирует их;
- NO вызывает вазодилатацию, но может вызывать и вазоконстрикцию [2];
- NO индуцирует апоптоз, но оказывает защитный эффект в отношении апоптоза, индуцированного другими агентами;
- NO способен модулировать развитие воспалительной реакции [2] и ингибировать окислительное фосфорилирование в митохондриях и синтез АТФ [5].

*Простаглицин (PGI<sub>2</sub>)* – образуется преимущественно в эндотелии. Синтез простаглицина происходит постоянно. Он подавляет агрегацию тромбоцитов, кроме того, оказывает вазодилатирующее действие за счет стимуляции специфических рецепторов гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к повышению активности в них аденилатциклазы и к увеличению образования в них ЦАМФ.

*Эндотелий зависимый гиперполяризующий фактор (EDHF)* – по своей структуре он не идентифицирован, как NO или простаглицин. EDHF вызывает гиперполяризацию гладкомышечного слоя артериальной стенки и соответственно его релаксацию. G. Edwards и соавт. (1998) было установлено, что EDHF не что иное как  $K^+$ , который выделяется эндотелиоцитами в миоэндотелиальное пространство стенки артерии при действии на последнюю адекватного раздражителя. EDHF способен играть важную роль в регуляции артериального давления.

*Адреномедулин* содержится в сосудистой стенке, обоих предсердиях и желудочках сердца, спинномозговой жидкости. Имеются указания на то, что адреномедулин может синтезироваться легкими и почками. Адреномедулин стимулирует продукцию эндотелием NO, что способствует вазодилатации, расширяет сосуды почек и увеличивает скорость клубочковой фильтрации и диурез, повышает натрийурез, снижает пролиферацию гладкомышечных клеток,

препятствует развитию гипертрофии и ремоделирования миокарда и сосудов, ингибирует синтез альдостерона и ЭТ.

Следующая функция сосудистого эндотелия – *участие в реакциях гемостаза* за счет выделения протромбогенных и анти-тромбогенных факторов.

Группа протромбогенных факторов представлена следующими агентами.

*Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)* является наиболее хорошо изученным представителем группы белковых факторов роста. PDGF может изменять пролиферативный статус клетки, влияя на интенсивность белкового синтеза, но, не затрагивая при этом усиления транскрипции генов раннего ответа, как c-myc и c-fos. Сами тромбоциты не синтезируют белок. Синтез и процессинг PDGF осуществляется в мегакариоцитах – клетках костного мозга, предшественниках тромбоцитов – и запасается в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов. Пока PDGF находится внутри тромбоцитов, он недоступен для других клеток, однако при взаимодействии с тромбином происходит активация тромбоцитов с последующим высвобождением содержимого в сыворотку. Тромбоциты являются главным источником PDGF в организме, но вместе с тем показано, что некоторые другие клетки также могут синтезировать и секретировать этот фактор: это в основном клетки мезенхимального происхождения.

*Ингибитор тканевого активатора плазминогена-1 (ИТАП-1)* – продуцируется эндотелиоцитами, клетками гладких мышц, мегакариоцитами и мезотелиальными клетками; депонируется в тромбоцитах в неактивной форме и является серпином. Уровень ИТАП-1 в крови регулируется очень точно и возрастает при многих патологических состояниях. Его продукция стимулируется тромбином, трансформирующим фактором роста  $\beta$ , тромбоцитарным фактором роста, ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , инсулиноподобным фактором роста, глюкокортикоидами. Основная функция ИТАП-1 – ограничить фибринолитическую активность местом расположения гемостатической пробки за счет ингибирования ТАП. Это выполняется легко за счет большего содержания его в сосудистой стенке по сравнению с тканевым активатором плазминогена. Таким образом, на месте поврежденной активированные тромбоциты выделяют избыточное количество ИТАП-1, предотвращая преждевременный лизис фибрина.

*Ингибитор тканевого активатора плазминогена 2 (ИТАП-2)* – основной ингибитор урокиназы.

*Фактор фон Виллебранда (VIII – vWF)* – синтезируется в эндотелии и мегакари-

оцитах; стимулирует начало тромбообразования: способствует прикреплению рецепторов тромбоцитов к коллагену и фибронектину сосудов, усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов. Синтез и выделение этого фактора возрастает под влиянием вазопрессина, при повреждении эндотелия. Поскольку все стрессорные состояния увеличивают выделение вазопрессина, то при стрессах, экстремальных состояниях тромбогенность сосудов возрастает.

АТ II быстро метаболизируется (период полураспада – 12 мин) при участии аминопептидазы А с образованием АТ III и далее под влиянием аминопептидазы N – *ангиотензина IV*, обладающих биологической активностью. АТ IV, предположительно, участвует в регуляции гемостаза, опосредует угнетение клубочковой фильтрации.

Важная роль отводится *фибронектину* – гликопротеиду, состоящему из двух цепей, соединенных дисульфидными связями. Вырабатывается он всеми клетками сосудистой стенки, тромбоцитами. Фибронектин является рецептором для фибринстабилизирующего фактора. Способствует адгезии тромбоцитов, участвуя в образовании белого тромба; связывает гепарин. Присоединяясь к фибрину, фибронектин уплотняет тромб. Под действием фибронектина клетки гладких мышц, эпителиоцитов, фибробластов повышают свою чувствительность к факторам роста, что может вызвать утолщение мышечной стенки сосудов и повышение общего периферического сопротивления сосудов.

*Тромбоспондин* – гликопротеид, который не только вырабатывается эндотелием сосудов, но находится и в тромбоцитах. Он образует комплексы с коллагеном, гепарином, являясь сильным агрегирующим фактором, опосредующим адгезию тромбоцитов к субэндотелию.

*Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)* – образуется в различных клетках (лейкоциты, эндотелиальные клетки, тучные клетки, нейтрофилы, моноциты, макрофаги, эозинофилы и тромбоциты), относится к веществам с сильным биологическим действием.

ФАТ задействован в патогенезе аллергических реакций немедленного типа. Он стимулирует агрегацию тромбоцитов с последующей активацией фактора XII (фактора Хагемана). Активированный фактор XII, в свою очередь, активирует образование кининов, наибольшее значение из которых имеет брадикинин.

Группа антитромбогенных факторов представлена нижеперечисленными биологически активными веществами.

*Тканевой активатор плазминогена (tPA, фактор III, тромбопластин, ТАП)* – сериновая протеаза катализирует превращение неактивного профермента плазминогена в активный фермент плазмин и является важным компонентом системы фибринолиза. ТАП является одним из ферментов, наиболее часто вовлекаемых в процессы деструкции базальной мембраны, внеклеточного матрикса и инвазии клеток. Он продуцируется эндотелием и локализован в стенке сосудов. ТАП представляет собой фосфолипопротеин, эндотелиальный активатор, высвобождаемый в кровоток под действием разных стимулов.

Основные функции сводятся к инициации активации внешнего механизма свертывания крови. Он обладает высоким сродством к циркулирующему в крови ф. VII. В присутствии ионов  $Ca^{2+}$  ТАП образует комплекс с ф. VII, вызывая его конформационные изменения и превращая последний в сериновую протеиназу ф. VIIa. Возникающий комплекс (ф. VIIa-Т.ф.) превращает ф. X в сериновую протеиназу ф. Xa. Комплекс ТАП-фактор VII способен активировать как фактор X, так и фактор IX, что, в конечном итоге, способствует образованию тромбина.

*Тромбомодулин* – протеогликан, содержащийся в сосудах и являющийся рецептором для тромбина. Эквивалентный комплекс тромбин-тромбомодулин не вызывает превращения фибриногена в фибрин, ускоряет инактивацию тромбина антитромбином III и активирует протеин С, один из физиологических антикоагулянтов крови (ингибиторов свертывания крови). В комплексе с тромбином тромбомодулин функционирует в качестве кофактора. Связанный с тромбомодулином тромбин в результате изменения конформации активного центра приобретает повышенную чувствительность в отношении инактивации его антитромбином III и полностью теряет способность взаимодействовать с фибриногеном и активировать тромбоциты.

Жидкое состояние крови поддерживает благодаря ее движению, адсорбции факторов свертывания эндотелием и, наконец, благодаря естественным антикоагулянтам. Важнейшие из них – это антитромбин III, протеин С, протеин S и ингибитор внешнего механизма свертывания.

*Антитромбин III (АТ III)* – нейтрализует активность тромбина и других активированных факторов свертывания крови (фактора XIIa, фактора XIa, фактора Xa и фактора IXa). В отсутствие гепарина комплексообразование АТ III с тромбином протекает медленно. При связывании остатков лизина АТ III с гепарином в ее молекуле

происходят конформационные сдвиги, способствующие быстрому взаимодействию реактивного места АТ III с активным центром тромбина. Это свойство гепарина лежит в основе его антикоагулянтного действия. АТ III образует комплексы с активированными факторами свертывания крови, блокируя их действие. Эта реакция в сосудистой стенке и на эндотелиальных клетках ускоряется гепариноподобными молекулами.

*Протеин С* – синтезируемый в печени витамин-К-зависимый белок, который связывается с тромбомодулином и превращается тромбином в активную протеазу. Взаимодействуя с протеином S, активированный протеин С разрушает фактор Va и фактор VIIIa, прекращая образование фибрина. Активированный протеин С может также стимулировать фибринолиз. Уровень протеина С не столь жестко связан с наклоном к тромбозам, как уровень АТ III. Кроме того, протеин С стимулирует выделение тканевого активатора плазминогена эндотелиальными клетками. Кофактором протеина С служит протеин S.

*Протеин S* – фактор протромбинового комплекса, кофактор протеина С. Снижение уровня АТ III, протеина С и протеина S или их структурные аномалии ведут к повышению свертываемости крови. Протеин S – витамин К – зависимый одноцепочечный плазменный протеин, является кофактором активированного протеина С, вместе с которым регулирует скорость свертывания крови. Протеин S синтезируется в гепатоцитах, эндотелиальных клетках мегакариоцитах, клетках Лейдинга, а также в клетках мозга. Протеин S функционирует как неэнзиматический кофактор активированного белка С, сериновая протеаза, участвующая в протеолитической деградации факторов Va и VIIIa.

Все факторы, влияющие на рост сосудов и гладкомышечных клеток, делятся на стимуляторы и ингибиторы. Основные стимуляторы представлены ниже.

Ключевой активной формой кислорода является *супероксид анион-радикал* ( $\text{O}_2^-$ ), образующийся при присоединении одного электрона к молекуле кислорода в основном состоянии.  $\text{O}_2^-$  представляет опасность тем, что способен повреждать белки, содержащие железо-серные кластеры, такие как аконитаза, сукцинатдегидрогеназа и НАДН-убихинон оксидоредуктаза. При кислотных значениях pH  $\text{O}_2^-$  может протонироваться с образованием более реакционноспособного пероксидного радикала. Присоединение двух электронов к молекуле кислорода или одного электрона к  $\text{O}_2^-$  приводит к образованию  $\text{H}_2\text{O}_2$ , которая является окислителем умеренной силы.

Опасность любых реакционно-активных соединений в значительной степени зависит от их стабильности. Экзогенно возникшие  $\text{O}_2^-$  могут проникать в клетку и (наряду с эндогенными) участвовать в реакциях, приводящих к различным повреждениям: перекисном окислении ненасыщенных жирных кислот, окислении SH-групп белков, повреждении ДНК и др.

*Фактор роста эндотелиальных клеток (beta-Endothelial Cell Growth Factor)* – обладает свойствами ростового фактора эндотелиальных клеток. 50% аминокислотной последовательности молекулы ECGF соответствует структуре фактора роста фибробластов (FGF). Оба эти пептида также обнаруживают сходную аффинность к гепарину и ангиогенную активность *in vivo*. Основной фактор роста фибробластов (bFGF) считается одним из важных индукторов опухолевого ангиогенеза.

Главные ингибиторы роста сосудов и гладкомышечных клеток представлены следующими веществами.

*Эндотелиальный натрийуретический пептид С* – вырабатывается, главным образом, в эндотелии, но обнаруживается также в миокарде предсердий, желудочков и в почках. Вазоактивным действием обладает CNP, выделяющийся из эндотелиальных клеток и паракринно воздействующий на рецепторы гладкомышечных клеток, вызывая вазодилатацию. Синтез CNP усиливается в условиях дефицита NO, что имеет компенсаторное значение при развитии артериальной гипертензии и атеросклерозе.

*Макроглобулин  $\alpha_2$*  – это гликопротеин, который относится к  $\alpha_2$ -глобулинам и представляет собой одну полипептидную цепь с молекулярной массой 725000 кДа. Нейтрализует плазмин, оставшийся неинактивированным после взаимодействия с  $\alpha_2$ -антиплазмином. Угнетает активность тромбина.

*Кофактор II гепарина* – гликопротеин, одноцепочечный полипептид с молекулярной массой 65000 кДа. Его концентрация в крови равна 90 мкг/мл. Инактивирует тромбин, образуя с ним комплекс. Реакция значительно ускоряется в присутствии дерматансульфата.

Сосудистый эндотелий также вырабатывает факторы, влияющие на развитие и течение воспаления.

Они делятся на провоспалительные и противовоспалительные. Ниже представлены провоспалительные факторы.

*Фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ , кахектин)* – это пироген, во многом дублирует действие ИЛ-1, но кроме того, играет важную роль в патогенезе септического шока,

вызванного грамотрицательными бактериями. Под влиянием ФНО- $\alpha$  резко увеличивается образование макрофагами и нейтрофилами  $H_2O_2$  и других свободных радикалов. При хроническом воспалении ФНО- $\alpha$  активирует катаболические процессы и тем самым способствует развитию кахексии.

Цитотоксическое действие ФНО- $\alpha$  на опухолевую клетку связано с деградацией ДНК и нарушением функционирования митохондрий.

Индикатором *эндотелиальной дисфункции* может служить *C-реактивный белок (С-РБ)*. Накоплено достаточно сведений о взаимосвязи С-РБ с развитием поражений сосудистой стенки и его непосредственном участии в этом процессе. Ввиду этого уровень С-РБ рассматривается сегодня в качестве надежного предиктора осложнений сосудистых заболеваний мозга (инсульт), сердца (инфаркт), периферических сосудистых нарушений. С-РБ опосредует инициальные стадии повреждения сосудистой стенки: активацию эндотелиальных молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), секрецию хемотаксических и провоспалительных факторов (MCP-1 – хемотаксический для макрофагов белок, ИЛ-6), способствуя привлечению и адгезии иммунных клеток к эндотелию. Об участии С-РБ в повреждении сосудистой стенки свидетельствуют, кроме того, и данные о депозитах С-РБ, обнаруженных в стенках пораженных сосудов при инфаркте миокарда, атеросклерозе, васкулитах.

Основной противовоспалительный фактор – *оксид азота* (его функции представлены выше).

Таким образом, сосудистый эндотелий, находясь на границе между кровью и другими тканями организма, полностью выполняет свои основные функции за счет биологически активных веществ: регуляция параметров гемодинамики, тромборезистентность и участие в процессах гемостаза, участие в воспалении и ангиогенезе.

При нарушении функции или структуры эндотелия резко меняется спектр выделяемых им биологически активных ве-

ществ. Эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы, причем часть из них (ренин-ангиотензиновая система) [10] оказывает влияние на всю сердечно-сосудистую систему. При неблагоприятных условиях (гипоксия, нарушения обмена веществ, атеросклероз и т. п.) эндотелий становится инициатором (или модулятором) многих патологических процессов в организме [6, 7, 8, 9].

#### Список литературы

1. Гомазков О.А. Эндотелий – эндокринное дерево // Nature. – 2000. – № 5.
2. Меньщикова Е.В., Зенков Н.К. Окислительный стресс при воспалении // Успехи соврем. биол. – 1997. – Т. 117. – С. 155–171.
3. Одыванова Л.Р., Сосунов А.А., Гатчев Я. Окись азота (NO) в нервной системе // Успехи соврем. биол. – 1997. – №3. – С. 374–389.
4. Реутов В.П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих // Успехи соврем. биол. – 1995. – № 35. – С. 189–228.
5. Cooke J.P. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? // Circulation. – 2004. – № 109. – P. 1813.
6. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // Circulation. – 2004. – № 109. – P. 27.
7. De Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease // Current Opinion in Lipidology. – 2000. Vol. 11, № 1. – P. 9–23.
8. Kawashima S. The two faces of endothelial nitric oxide synthase in the pathophysiology of atherosclerosis // Endothelium. – 2004. Vol. 11, № 2. – P. 99–107.
9. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // Nature. – 2002. – Vol. 420, № 6917. – P. 868–874.
10. Tan K.C.B., Chow W.S., Ai V.H.G. Effects of angiotensin II receptor antagonist on endothelial vasomotor function and urinary albumin excretion in type 2 diabetic patients with microalbuminuria // Diabetes Metabolism Research and Reviews. – 2002. – Vol. 18, № 1. – P. 71–76.

#### Рецензенты:

Бердичевская Е.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой физиологии ФГОУ ВПО «Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма» г. Краснодар;

Быков И.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фундаментальной и клинической биохимии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 03.10.2011.