

## МИКРОЦИРКУЛЯТОРНАЯ СОСУДИСТАЯ РЕАКТИВНОСТЬ К ДЕЙСТВУЮЩИМ ЧЕРЕЗ ЭНДОТЕЛИЙ ВАЗОАКТИВНЫМ ВЕЩЕСТВАМ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Константин Юрьевич НИКОЛАЕВ<sup>1,3</sup>, Алевтина Андреевна НИКОЛАЕВА<sup>1</sup>,  
Галина Израилевна ЛИФШИЦ<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>НИИ терапии СО РАМН

630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

<sup>2</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

<sup>3</sup>ГОУ ВПО Новосибирский государственный университет

630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Целью данной статьи является обсуждение состояния микроциркуляторной сосудистой реактивности к вазоактивным веществам, реализующим эффект через эндотелий, при артериальной гипертонии. На ранних этапах развития артериальной гипертонии на фоне суточной нагрузки хлористым натрием фиксируются нарушения микроциркуляторной сосудистой реактивности к действующему эндотелий-опосредованно вазоактивному веществу гистамину, что расценивается как начальное проявление системного снижения депрессорной регуляции сосудистого тонуса. При сформировавшейся артериальной гипертонии низкая микроциркуляторная сосудистая реактивность к гистамину имеется у больных исходно. Установлена высокая прогностическая значимость в отношении фатальных событий прессорной (парадоксальной) микроциркуляторной сосудистой реактивности к гистамину. В обзоре представлены подходы к использованию оценки микроциркуляторной эндотелий-зависимой сосудистой реактивности в подборе рациональной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, сосудистая реактивность, артериальная гипертония.

Известно, что сосудистая реактивность (СР) к вазоактивным веществам (ВАЗ) – это способность сосуда изменять сопротивление кровотоку в ответ на определенный гуморальный стимул. Сосудистая реактивность – собирательное понятие, оно определяется рядом показателей. Во-первых, чувствительностью сосуда к вазоактивным веществам, которая оценивается по пороговой сосудистой реакции на ВАВ. С нее начинается изменение диаметра сосуда. Во-вторых, максимальным эффектом, который оценивается по пиковому показателю вазоконстрикции или вазодилатации [1].

Сосудистая реактивность подразделяется на эндотелий-независимую и эндотелий-зависимую. Эндотелий-независимая вазодилатация возникает в ответ на действие некоторых нитросоединений, например нитроглицерина, которые являются донорами оксида азота. Эндотелий-зависимая СР – результат опосредованного

действия ряда прессорных и депрессорных ВАВ преимущественно через выделение эндотелием вазоконстриктора эндотелина-1 или вазодилатора оксида азота [2]. Имеются данные о том, что эндотелий-зависимая сосудистая реактивность крупных сосудов прямо ассоциирована с микроциркуляторной эндотелий-зависимой СР, а дисфункция эндотелия имеет системный характер как на микро-, так и на макроциркуляторном уровне [3, 4]. Так, известно, что при артериальной гипертонии (АГ) происходит нарушение СР к эндотелий-зависимым ВАВ на двух этих уровнях и основными механизмами данного феномена, по-видимому, является продукция циклогеназозависимых простагландинов (тромбоксана А<sub>2</sub> и простагландина Н<sub>2</sub>) и свободных радикалов кислорода, которые способствуют снижению концентрации оксида азота [5]. В связи с вышеизложенным целью данной статьи послужило обсуждение состояния микроцир-

Николаев К.Ю. – д.м.н., проф., главный научный сотрудник, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Николаева А.А. – д.м.н., проф., главный научный сотрудник, e-mail: nikolaev@sibmail.ru

Лифшиц Г.И. – д.м.н., проф., зав. лабораторией персонифицированной медицины, e-mail: gl62@mail.ru

куляторной сосудистой реактивности к вазоактивным веществам, реализующим эффект через эндотелий, при артериальной гипертензии.

Развитие нарушений эндотелий-зависимой сосудистой реактивности при АГ можно разделить на три этапа. На первом этапе происходит нарушение функционирования L-аргинин – NO-зависимых механизмов, которое может быть восстановлено назначением L-аргинина. На втором этапе работа этого механизма сохраняется, однако нарастает продукция циклооксигеназных вазоконстрикторов (тромбоксана A2 и простагландина H2). На завершающем этапе наступают необратимые изменения в системе оксида азота при сохранении повышенной продукции вазоконстрикторных простаноидов и переключение вазодилатирующих механизмов на эндотелиальный гиперполяризующий фактор. Кроме того, отчетливо проявляется роль свободных кислородных радикалов в нарушении эндотелий-зависимого расширения сосудов [6].

В настоящее время оценка СР микроциркуляторного русла к действующим эндотелий-опосредованно ВАВ широко используется для определения эндотелиальных дисфункций в клинических и экспериментальных исследованиях [7, 8].

На ранних этапах развития АГ нарушение микроциркуляторной СР к вазоактивному веществу гистамину, эффект которого реализуется через эндотелий, фиксируется на фоне суточной нагрузки хлористым натрием, что расценивается как начальное проявление системного снижения депрессорной регуляции сосудистого тонуса. При этом не отмечается увеличения концентрации гистамина в плазме крови, как у здоровых людей, и отсутствует реципрокность отношения гистамин плазмы крови/сосудистая реактивность к гистамину [9]. Существенный вклад гистамина в осуществление адекватных сосудодвигательных реакций объясняется его высокой тканевой концентрацией, которая в несколько раз превосходит содержание ацетилхолина и норадреналина. Кроме того, в прекапиллярных сфинктерах, отличающихся высокой чувствительностью к гистамину и отсутствием прямой иннервации, его образование происходит быстро и легко при декарбоксилировании гистидина, в противоположность сложным процессам синтеза катехоламинов и серотонина [10]. При сформировавшейся АГ, особенно на фоне клинических проявлений вегетативных дисфункций и высокого психоэмоционального напряжения, низкая микроциркуляторная сосудистая реактивность к гистамину отмечается исходно, что, возможно, связано с

высоким уровнем кортизола в плазме крови, являющимся тканевым антагонистом гистамина. При этом выявляются высокие значения микроциркуляторной СР к норадреналину, что свидетельствует о повышенном уровне активности симпатoadреналовой системы [11].

На начальных стадиях формирования АГ при наличии вегетативной дистонии и микроциркуляторного дисбаланса у 25 % пациентов отмечается гиперинсулинемия, сопровождающаяся нарушениями водно-солевого обмена и задержкой натрия в сосудистом эндотелии. Кроме этого выявлен феномен гиперреактивности микрососудов к норадреналину в высокой и низкой концентрации у больных АГ в периоде спонтанной нормализации артериального давления, который является единственной отличительной особенностью по сравнению со здоровыми людьми. Подобные нарушения отмечены и у лиц с отягощенным семейным анамнезом по АГ и наличием высокого нормального давления. На основании этого сформулировано положение о перспективности выявления прессорного и депрессорного дисбаланса на микроциркуляторном уровне в группах риска на амбулаторном этапе для профилактики АГ [12].

У больных АГ микроциркуляторная СР к гистамину может быть прессорной (парадоксальной). При мягкой АГ с парадоксальной микроциркуляторной СР к гистамину отмечается снижение экскреции нитратов, повышенный уровень малонового диальдегида в мембранах эритроцитов, что свидетельствует об активации процессов перекисного окисления липидов. При этом активность полиморфно-ядерных лейкоцитов – важного источника активных форм кислорода и оксида азота, а также уровень мочевой кислоты плазмы крови не различаются у больных АГ, парадоксально и типично реагирующих на гистамин [12, 13]. Прессорная (парадоксальная) СР на эндотелий-зависимые вазодилататоры (гистамин, ацетилхолин) обусловлена действием циклооксигеназы и выделением вазоконстрикторов – тромбоксана A2 и простагландина H2. Данный феномен рассматривается как проявление тяжелой дисфункции эндотелия и хорошо описан на уровне крупных сосудов при их атеросклеротическом поражении [14, 15].

В пятилетнем проспективном исследовании оценены прогностические аспекты микроциркуляторной СР к эндотелий-зависимым ВАВ в отношении фатальных событий у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и в том числе с артериальной гипертензией. В этом исследовании обнаружена связь фатальных собы-

тий с низкой микроциркуляторной СР к норадреналину, а также с помощью многофакторного анализа установлена высокая прогностическая значимость в отношении смертельных исходов прессорной (парадоксальной) микроциркуляторной СР к гистамину [16]. При этом следует отметить, что у больных эссенциальной и вторичными артериальными гипертониями без верифицированного атеросклероза ассоциации СР к другому эндотелий-зависимому ВАВ ацетилхолину на уровне мелких подкожных резистивных артерий с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями не обнаружено [17].

Существуют различные точки зрения на вопрос первичности возникновения дисфункции эндотелий при АГ [18]. По мнению ряда исследователей, обнаруживаемая при АГ дисфункция эндотелия, проявляющаяся снижением микроциркуляторной эндотелий-зависимой СР, является, скорее, следствием заболевания, чем его причиной [12, 19]. Так, при умеренной артериальной гипертонии существует обратная зависимость между микроциркуляторной СР к ацетилхолину и скоростью распространения пульсовой волны в сонной и лучевой артериях, отражающей жесткость сосудов. В связи с этим высказываются предположения, что ассоциация жесткости артерий и микроциркуляторной эндотелий-зависимой СР обусловлена сочетанным воздействием сопутствующих факторов риска на крупные сосуды и эндотелий микрососудов или прямой передачей на микрососуды пульсового давления в результате уменьшения существующего в норме градиента жесткости между центральной и периферической артериями [19, 20]. В пользу вторичности снижения микроциркуляторной эндотелий-зависимой СР при АГ свидетельствует и исследование Monostori P. et al. [21], продемонстрировавшее отсутствие различий в микроциркуляторной СР к ацетилхолину у подростков с повышенным артериальным давлением и их нормотензивных сверстников, а также схожие результаты, полученные в эксперименте на крысах при генетически обусловленной АГ [22]. В пользу первичности эндотелиальных дисфункций на микроциркуляторном уровне свидетельствуют другие экспериментальные исследования, зафиксировавшие снижение дилататорных эндотелий-зависимых микрососудистых реакций у животных с генетически детерминированной АГ [23]. Кроме этого имеются данные о наличии повышения у подростков с высоким риском развития АГ на фоне наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям

на микроциркуляторном уровне соотношения СР к норадреналину/СР к гистамину [24].

В последние годы разрабатываются подходы к использованию оценки микроциркуляторной эндотелий-зависимой СР в подборе рациональной антигипертензивной терапии у больных АГ. Выявлено, что ее эффективность зависит от характера микроциркуляторной сосудистой реактивности к эндотелий-зависимым ВАВ. В группе больных АГ с преимущественным увеличением сосудистой реактивности к норадреналину максимально действенным является  $\beta$ -блокатор метопролол, в группе больных с одновременным повышением сосудистой реактивности к норадреналину и снижением сосудистой реактивности к гистамину ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – эналаприл и в группе пациентов с изолированно сниженной сосудистой реактивностью к гистамину антагонист кальция дигидропиридинового ряда – нифедипин-ретард [25].

Таким образом, на различных этапах формирования артериальной гипертонии отмечаются нарушения микроциркуляторной эндотелий-зависимой сосудистой реактивности, которые необходимо учитывать при разработке программ профилактики АГ и антигипертензивной терапии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Штеренталь И.Ш., Золотова В.Ф., Мерзжиевская В.М. и др. Периферические механизмы регуляции артериального давления. Новосибирск: Наука, 1988. 176 с.
2. Shterental I.Sh., Zolotova V.F., Merzhievskaya V.M. et al. Peripheral regulation mechanism of blood pressure. Novosibirsk: Nauka, 1988. 176 p.
3. Попова Л.В., Николаев К.Ю., Николаева А.А. Микроциркуляторная сосудистая реактивность при коронарном атеросклерозе // Бюл. СО РАМН. 2008. (5). 134–137.
4. Popova L.V., Nikolaev K.Yu., Nikolaeva A.A. Microcirculatory vascular reactivity at coronary atherosclerosis // Byul. SO RAMN. 2008. (5). 134–137.
5. Hansell J., Henareh L., Agewall S., Norman M. Non-invasive assessment of endothelial function – relation between vasodilatory responses in skin microcirculation and brachial artery // Clin. Physiol. Funct. Imaging. 2004. 24. (6). 317–322.
6. Лифшиц Г.И., Николаев К.Ю., Николаева А.А. и др. Ассоциации эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии с микроциркуляторной сосудистой реактивностью при кальцинозе коронарных артерий // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2009. (4). 51–53.

- Lifshits G.I., Nikolaev K.Yu., Nikolaeva A.A. et al. Association of endothelium-dependent vasodilation of brachial artery with microcirculatory vascular reactivity at coronary artery calcification // *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2009. (4). 51–53.
5. Taddei S., Vardis A., Mattei P., Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension // *Hypertension*. 1993. 21. 929–933.
6. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Endothelial dysfunction in hypertension // *J. Nephrol*. 2000. 13. 205–210.
7. Delaney C., Shaw J., Day T. Acute, local effects of iontophoresed insulin and C-peptide on cutaneous microvascular function in Type 1 diabetes mellitus // *Diabet. Med*. 2004. 21. (5). 428–433.
8. Khan F., Mires G., Macleod M., Belch J.J. Relationship between maternal arterial wave reflection, microvascular function and fetal growth in normal pregnancy // *Microcirculation*. 2010. 17. (8). 608–614.
9. Штеренталь И.Ш., Николаев К.Ю., Мерзиевская В.М. и др. Особенности реакции пресорных и депрессорных регуляторных систем на повышенный прием поваренной соли при пограничной артериальной гипертензии // *Кардиология*. 1991. 31. (10). 47–50.
- Shterental I.Sh., Nikolaev K.Yu., Merzhievskaya V.M. et al. Features of pressor and depressor responses of regulatory systems in increased acceptance of salt at borderline arterial hypertension // *Kardiologiya*. 1991. 31. (10). 47–50.
10. Вайсфельд И.Л., Кассиль Г.Н. Гистамин в биохимии и физиологии. М.: Наука, 1981. 277 с.
- Vaysfel'd I.L., Kassil' G.N. Histamine in biochemistry and physiology. M.: Nauka, 1981. 277 p.
11. Николаев К.Ю., Николаева А.А., Куроедов А.Ю., Скворцова Ю.Н. Изменение сосудистой реактивности, липидов плазмы, продуктов перекисного окисления липидов и компонентов антиоксидантной защиты при прогрессировании артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия*. 1998. (4). 16–18.
- Nikolaev K.Yu., Nikolaeva A.A., Kuroedov A.Yu., Skvortsova Yu.N. Change in vascular reactivity, plasma lipid, lipid peroxidation and antioxidant defense components at the progression of arterial hypertension // *Arterialnaya gipertensiya*. 1998. (4). 16–18.
12. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Попова Л.В. Сосудистая реактивность и эндотелиальные дисфункции при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (диагностика, лечение, профилактика). Новосибирск, 2006. 192 с.
- Nikolaeva A.A., Nikolaev K.Yu., Popova L.V. Vascular reactivity and endothelial dysfunction at hypertension and coronary heart disease (diagnosis, treatment, prevention). Novosibirsk, 2006. 192 p.
13. Куроедов А.Ю., Николаева А.А. Состояние сосудистой реактивности, системы перекисного окисления липидов, экскреции продуктов распада окиси азота у больных с артериальной гипертензией до и после терапии эналаприлом // *Кардиология*. 2001. 41. (5). 30–34.
- Kuroedov A.Yu., Nikolaeva A.A. State of vascular reactivity of lipid peroxidation, excretion of degradation products of nitric oxide in patients with arterial hypertension before and after enalapril treatment // *Kardiologiya*. 41. (5). 30–34.
14. Lusher T.F., Barton M. Biology of the endothelium // *Clin. Cardiol*. 1997. 20. (Suppl. II). II-3–II-10.
15. Караченцев А.Н. Фармакологическая регуляция сократительной активности миоцитов венечных артерий при гистаминовом коронарораспазме: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Смоленск, 1989.
- Karachentsev A.N. Pharmacological regulation of contractive activity of myocytes of coronary vessels at histamine coronary spasm: abstract of thesis ...candidate of medical sciences. Smolensk, 1989.
16. Пархоменко Е.И. Сосудистая реактивность: прогностические аспекты и особенности у мужчин и женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями: автореф.... дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2004.
- Parkhomenko E.I. Vascular reactivity: prognostic aspects and peculiarity in male and female with cardio-vascular diseases: abstract of thesis ...candidate of medical sciences. Novosibirsk, 2004.
17. Rizzoni D., Porteri E., De Ciuceis C. et al. Lack of prognostic role of endothelial dysfunction in subcutaneous small resistance arteries of hypertensive patients // *J. Hypertens*. 2006. 24. (5). 867–873.
18. Lüscher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator // *Atherosclerosis*. 1995. 18. (Suppl). S81–S90.
19. McCall D.O., McGartland C.P., Woodside J.V. et al. The relationship between microvascular endothelial function and carotid-radial pulse wave velocity in patients with mild hypertension // *Clin. Exp. Hypertens*. 2010. 32. (7). 474–479.
20. Malik A.R., Kondragunta V., Kullo I.J. Forearm vascular reactivity and arterial stiffness in asymptomatic adults from the community // *Hypertension*. 2008. 51. (6). 1512–1518.
21. Monostori P., Baráth A., Fazekas I. et al. Microvascular reactivity in lean, overweight, and obese hypertensive adolescents // *Eur. J. Pediatr*. 2010. 169. (11). 1369–1374.

22. Li F., Joshua I.G. Decreased arteriolar endothelium-derived relaxing factor production during the development of genetic hypertension // Clin. Exp. Hypertens. 1993. 15. (3). 511–526.

23. Vicaud E. Role of microcirculation in hypertension // Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris). 1999. 48. (9–10). 36–642.

24. Контева Л.М. Оценка здоровья подростков и подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в условиях поликлиники: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2004.

Kopteva L.M. Evaluation of adolescent health and approaches to prevention of cardiovascular di-

sease in outpatient hospital: abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Novosibirsk, 2004.

25. Лифшиц Г.И., Николаева А.А., Николаев К.Ю. Взаимосвязь характера нарушений сосудистой реактивности к вазоактивным веществам с эффективностью гипотензивной терапии // Рос. кардиол. журн. 2005. (2). 60–64.

Lifshits G.I., Nikolaeva A.A., Nikolaev K.Yu. Interconnection between character of disorders of the vascular reactivity to vasoactive substances and effectiveness of antihypertensive therapy // Ros. kardiolog. zhurn. 2005. (2). 60–64.

## MICROCIRCULATORY VASCULAR REACTIVITY TO ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASOACTIVE SUBSTANCES AT ARTERIAL HYPERTENSION

Konstantin Yurevich NIKOLAEV<sup>1,3</sup>, Alevtina Andreevna NIKOLAEVA<sup>1</sup>,  
Galina Izrailevna LIFSHITS<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Internal Medicine SB RAMS  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

<sup>2</sup>*Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS  
630090, Novosibirsk, Akademik Lavrent'ev av., 8*

<sup>3</sup>*Novosibirsk State University  
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2*

The aim of this article was to discuss the state of microcirculatory vascular reactivity to endothelium-dependent vasoactive substances at the arterial hypertension. The microcirculatory disorders of the vascular reactivity to endothelium-dependent vasoactive substance — histamine have been revealed at the early stages of development of arterial hypertension against the background of daily load with sodium chloride. It has been regarded as the initial manifestations of systemic reduce of depressor vascular tone regulation. The low microcirculatory vascular reactivity to histamine in patients with developed arterial hypertension is assumed. The high predictive value of pressor (paradoxical) microcirculatory vascular reactivity to histamine for fatal events has been determined. The approaches to the use of evaluation of microcirculatory endothelium-dependent vascular reactivity in the process of selection of rational antihypertensive therapy for hypertensive patients have been introduced in the review.

**Key words:** microcirculation, vascular reactivity, arterial hypertension.

*Nikolaev K.Yu. — doctor of medical sciences, professor, chief researcher, e-mail: nikolaevky@yandex.ru*

*Nikolaeva A.A. — doctor of medical sciences, professor, chief researcher, e-mail: nikolaev@yandex.ru*

*Lifshits G.I. — doctor of medical sciences, head of the laboratory of personalized medicine, professor, e-mail: gl62@mail.ru*