

Н.И. Гуляев, А.В. Гордиенко, В.В. Кузнецов,
Т.А. Будунова, И.Л. Пегашева, Д.Ю. Сердюков

Современные представления о патогенетических механизмах эндотелиальной дисфункции у больных кальцинированным аортальным стенозом

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматриваются патофизиологические и клинические аспекты дисфункции эндотелия у больных с кальцинированным стенозом аортального клапана. Представлены маркеры антикоагулянтной, фибринолитической, пролиферативной, противовоспалительной функций эндотелия, их патогенетическая роль в развитии сосудистого и клапанного ремоделирования. Детально рассмотрено влияние различных факторов на функциональное состояние эндотелия клапанов и сосудов. Приведены результаты клинических исследований, в которых проанализированы детерминанты эндотелиальной дисфункции для оценки клинического прогноза у больных с кальцинированным аортальным стенозом. Установлено, что одной из ведущих патогенетических основ развития аортального стеноза является повреждение эндотелиального слоя, следствием которого является гипертрофия и перераспределение клеток, что служит физиологической основой ремоделирования артериальной стенки и структуры аппарата аортального клапана. Проводимые в настоящее время исследования маркеров эндотелия могут привести к появлению более простых проб для клинической оценки эндотелиальной дисфункции. Исследования характера нарушений функции эндотелия могут предопределить значительный прогресс в понимании патогенеза аортального стеноза.

Ключевые слова: кальцинированный аортальный стеноз, дисфункция эндотелия, оксид азота, фактор Виллебранда, липопротеины, гомоцистеин, молекулы адгезии, кальцификация эндотелия, биоминерализация аортального клапана.

Введение. В настоящее время результатами многочисленных исследований [2, 13, 22] доказано, что кальцинированный аортальный стеноз (КАС) характеризуется неблагоприятным прогнозом и увеличением случаев сердечно-сосудистой заболеваемости на 50%, внезапной смерти с 1–3 до 15–20% в год при наличии клинических симптомов заболевания. Прогресс и развитие тяжелого стеноза может быть стремительнее, чем предполагалось, однако это лишь частично объясняет высокую смертность, поскольку более 50% летальных случаев не связаны с поражением сердца [2].

Проблема дегенеративного стеноза аортального клапана нашла свое отражение в работах зарубежных и отечественных ученых [4–7]. В последнее время данный вопрос часто рассматривается через «призму» нарушений функции эндотелия [10, 17, 23]. Однако до настоящего времени многие вопросы патогенеза кальцинированного аортального стеноза, а также возможность использования маркеров дисфункции эндотелия для клинического прогноза заболевания остаются нерешенной проблемой современной кардиологии.

Цель исследования. Проанализировать современное состояние проблемы эндотелиальной дисфункции у больных дегенеративным аортальным стенозом.

Результаты и их обсуждение. Дегенеративный аортальный стеноз – это результат генетически детерминированного иммуноопосредованного воспалительного процесса в створках аортального клапана, приводящего, как правило, после 60 лет к патологическому фиброзированию и/или эктопической оссификации в них. При этом уплотнение и кальциевое (гидроксилатапитовое) утяжеление створок приводит к возникновению обструкции выносящего тракта без первичного формирования комиссуральных сращений, затруднению оттока крови из левого желудочка и резкому возрастанию градиента давления на аортальном клапане [2]. Факторами риска КАС являются: пожилой возраст, мужской пол, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет и курение. В одной из наиболее распространенных теорий развития КАС предполагается, что его формирование является ответом на повреждение, в патогенезе которого лежит клеточно-гуморальный процесс с признаками дисфункции эндотелия, активной воспалительной реакцией и нейрогормональной активацией [2, 3].

«Холестериновая модель» патогенеза более адекватна для сосудов, но к аортальному стенозу малоприменима, так как гладкомышечные клетки практически отсутствуют в клапанных структурах сердца. Кроме того, если в генезе атеросклероза липоидная инфильтрация факт непреложный, при КАС клапан пропитывается не липоидами, а липидами и разви-

тие заболевания осуществляется в основном за счет экстрацеллюлярно расположенного нейтрального жира. В целом, несмотря на некоторое сходство с системным атеросклерозом, бляшки при КАС развиваются совершенно иначе – липоидоз аортального клапана развивается местно, независимо от атеросклеротических изменений в аорте. В интима аорты (артерий) отложение липидов, как правило, сопровождается пролиферативными изменениями, ведущими к возникновению атеросклеротической бляшки; для аортального клапана эти явления вокруг очагов липоидной инфильтрации не характерны [1].

Морфологически в субэндотелиальном и фиброзном слоях обнаруживают модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), что, в свою очередь, активирует брадикинин и увеличивает пролиферацию клеток. ЛПНП играют также основную роль в снижении экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (NO), что приводит к возникновению оксидативного стресса и повышенной экспрессии супероксиддисмутазы. При КАС происходит денудация эндотелия артерий, нарушаются барьерные свойства сосудистой стенки, растет ее проницаемость и, как следствие, составные части плазмы крови (липопротеиды, альбумин, фибриноген) инфильтрируют интиму сосудов, – развивается липоидоз. На заключительном этапе дистрофической кальцификации происходит отложение микрокристаллов гидроксилапатита в участках поврежденного эндотелия, появление тучных клеток и активация цитокинов [6].

Сужение отверстия аортального клапана при стенозе, а также деформация полулуний клапана, их шероховатая поверхность способствует местной турбулентности потока крови, который создает напряжение сдвига, затрагивающее клапанный эндотелий и прохождение тромбоцитов [8]. Потеря эндотелиоцитов аортальным клапаном может предрасполагать к его обызвествлению [12, 18, 20]. Таким образом, эндотелий аортального клапана играет важнейшую роль в поддержании его нормального функционирования.

Эндотелий. Общие представления о его функции и дисфункции. Эндотелий представляет собой слой уплощенных клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов. Общая масса эндотелия у человека колеблется в пределах 1600–1900 г, что даже больше массы печени. Поскольку клетки эндотелия выделяют в кровь и окружающие ткани большое количество различных веществ, их комплекс можно рассматривать как самую большую эндокринную систему. Нормальный эндотелий обладает антиатерогенными свойствами, ингибируя адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, предотвращая сосудистый спазм, стимулируя процессы фибринолиза и тормозя рост гладкомышечных клеток.

Выделяют 8 основных функций эндотелия [17]: 1) синтез вазоактивных субстанций (NO, эндотелина, ангиотензинов I–II, простаглицина, тромбоксана); 2)

предупреждение коагуляции крови (благодаря тромборезистентной поверхности, экспрессии тромбомодулина, влияние на экспрессию генов, кодирующих синтез молекул клеточной адгезии – семейства sE-, sP-, sL-селектинов, sVCAM-1, sICAM-1, sPECAM-1); 3) участие в процессах фибринолиза (синтез t-PA – тканевого активатора плазминогена); 4) иммунные функции (экспрессия антигенов иммунокомпетентными клетками, секреция интерлейкина (ИЛ)-1); 5) ферментативная функция (экспрессия на поверхности эндотелиальных клеток ангиотензинпревращающего фермента); 6) участие в регуляции роста гладкомышечных клеток (секреция эндотелиального фактора релаксации, гепариноподобных ингибиторов роста); 7) защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных стимулов; 8) предотвращение проникновения белков плазмы крови и ЛПНП.

Одна из главных функций нормального эндотелия – регуляция сосудистого тонуса. Вазодилаторы включают простаглицин, эндотелий-зависимый гиперполяризующий фактор (EDHF), брадикинин и NO. Факторами вазоконстрикции являются простаглицин H₂, ангиотензин II, эндотелий-зависимый фактор вазоконстрикции (EDCF) и эндотелин.

Дисбаланс между вазоконстрикцией и релаксацией приводит к повышению сосудистого тонуса и вазоспазму, характерному для артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца.

Другая важная функция эндотелия – поддержание резистентности к тромбозу. В норме эндотелий поддерживает гомеостаз между процессами тромбоза и фибринолиза за счёт выработки антитромбоцитарных медиаторов, таких как NO и простаглицин, а также антикоагулянтных и фибринолитических субстанций (тромбомодулин, сульфат гепарина, тканевой активатор плазминогена). На поверхности эндотелия расположены рецепторы к различным макромолекулам. Следовательно, эндотелий выполняет роль полупроницаемой мембраны, обеспечивая необходимый обмен молекулами между кровью и сосудистой стенкой.

Эндотелиальной дисфункцией называют нарушение каких-либо функций эндотелия. Считается, что по нарушению одной из них можно косвенно судить об изменении других. Наиболее часто дисфункцию эндотелия связывают с нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации. Кроме того, под ней понимается нарушение взаимодействия эндотелия с лейкоцитами, тромбоцитами, выработки эндотелием активных факторов.

Если в физиологических условиях эндотелий обеспечивает адекватную вазодилатацию, подавляет активацию и адгезию тромбоцитов, а также коагуляционную активность крови, предупреждает воспалительные процессы, то при эндотелиальной дисфункции нарушаются естественные механизмы защиты, изменяется соотношение вазодилаторов и вазоконстрикторов, активируется тромбоцитарное звено гемостаза и система коагуляции, угнетается

фибринолиз, происходит активация и адгезия лейкоцитов. Последний фактор стимулирует повышение сосудистой проницаемости, продукцию хемо- и цитокинов, пептидных ростовых и антиростовых факторов, экспрессию лейкоцитарных и тромбоцитарных молекул адгезии. Повышение проницаемости эндотелиального барьера под воздействием протеолитических ферментов лейкоцитов, нарушение процессов их миграции приводит к воспалительным изменениям в интиме и медиальном слое, которые являются дополнительным фактором апоптоза и пролиферации фибробластов аортального клапана, развития межклеточного фиброза [16].

На сегодня мнение о первичности или вторичности эндотелиальной дисфункции по отношению к КАС является достаточно противоречивым [23]. По данным некоторых авторов [14, 23], дисфункция эндотелия при КАС является, скорее, следствием заболевания, чем его причиной. Другие исследователи [4] утверждают, что нарушение функции эндотелия является первичным феноменом. В то же время, многие сходятся во мнении, что инициатором КАС является не столько денудация эндотелия, сколько его дисфункция [15]. Однако, вероятнее всего, эндотелиальная дисфункция является предшественником изменений в аортальном клапане и отражает важную роль эндотелия аортального клапана как начального барьера для метаболических, механических и воспалительных повреждений. Эндотелиоциты могут способствовать кальцификации сосудистых клеток и клапанных структур через активацию эндотелиально-мезенхимального транспорта [29].

Биологически активные факторы, выделяемые эндотелием. По скорости образования в эндотелии различных факторов, а также по преимущественному направлению секреции этих веществ (внутриклеточная или внеклеточная) можно разделить вещества эндотелиального происхождения на следующие группы:

1) факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (NO, простаглицлин);

2) факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, sP-селектин, тканевой активатор плазминогена) – эти факторы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении;

3) факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, sVCAM-1, sICAM-1, sPECAM-1, sE-селектин, ингибитор активации плазминогена 1 типа - PAI-1);

4) факторы, синтезирующиеся и накапливающиеся в эндотелии, либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С) [10, 17, 19, 21].

Наиболее изученным фактором является NO, который играет важную роль в регулировании физио-

логических процессов. Синтез NO из L-аргинина происходит под воздействием трех основных изоформ фермента NO-синтазы (NOS): нейрональной (nNOS), эндотелиальной (eNOS) и индуцированной (iNOS). В сосудистом эндотелии NO представляет собой короткоживущий субстрат (период полураспада 2–30 с), который, за счет активации циклического гуанозинмонофосфата, играет ключевую роль в релаксации [17]. Вазодилатация является доминирующим среди эффектов NO, хотя известны и другие важные свойства субстрата. В частности, NO тормозит пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, предотвращает процесс окисления ЛПНП, тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов и лейкоцитов (моноцитов) на эндотелиальных клетках, снижает синтез эндотелина, ангиотензина II и факторов роста (тромбоцитарного фактора роста, трансформирующего фактора роста β -1), что снижает окислительную пролиферацию ЛПНП, которая препятствует формированию пенных клеток и прогрессированию отложения кристаллов холестерина в субэндотелиальном слое клапана. R.N. El Assaoui et al. [14] в исследовании на мышах, показали, что при дефиците эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в клапане аорты происходит существенное увеличение процесса кальцификации, перераспределение коллагена в пользу его 3 типа, а также развитие апоптоза клеток межклеточной ткани в линии мышей с двустворчатым клапаном. В линии мышей с трёхстворчатым клапаном аорты гистологически наблюдался только фиброз полулуний без развития стеноза или регургитации.

В отличие от других сердечно-сосудистых заболеваний, увеличение металлолитов NO при тяжелом течении аортального стеноза в большей степени связано с индуцированной (макрофагальной), чем с эндотелиальной NO-синтазой, поскольку в патогенезе КАС усиливается роль воспаления [1, 16].

Повреждение эндотелия аортальных полулуний при КАС. К факторам риска повреждения эндотелия относятся: гипергомоцистеинемия, гиперхолестеринемия, повышенный уровень цитокинов (ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-8). Высокая гемодинамическая нагрузка на эндотелий также считается одной из предпосылок нарушения нормального функционирования эндотелия клапана аорты [21].

Среди факторов, повреждающих эндотелий, следует отметить гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин быстро окисляется в плазме крови, в результате образуется большое количество радикалов, содержащих активный кислород. При этом происходит повреждение клеток эндотелия, приводящее к потере эластичности внутрисосудистой выстилки, а также окисление ЛПНП, что, в свою очередь, тоже способствует развитию сердечно-сосудистой патологии. Непосредственно повреждая внутреннюю артериальную выстилку, гомоцистеин также угнетает синтез NO и сульфатированных гликозаминогликанов, усиливая агрегацию тромбоцитов. При гипергомоцистеинемии снижается синтез простаглицлина, а также усиливается

рост гладкомышечных клеток артерий (гомоцистеин усиливает синтез ИЛ-6, который стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки), что способствует тромбофилии.

Доказано, что при гипергомоцистеинемии дисфункция эндотелия связана и с нарушением метаболизма липидов. При нарушении барьерной функции эндотелия наблюдается повышение проницаемости его для ЛПНП, что способствует развитию атеросклеротического процесса, дальнейшему ремоделированию клапана аорты и прогрессированию КАС [10]. Окисленные ЛПНП повреждают эндотелий, стимулируют продукцию моноцитами ИЛ-1, ФНО- α , которые играют большую роль в формировании атеросклеротической бляшки и ремоделировании поверхности эндотелия. При инфильтрации липидами интимы сосудов происходит нарушение синтеза NO, что приводит к спазму сосудов и потенцирует развитие атеросклероза. Однако несмотря на наличие атеромы в стенотических клапанах, гиперлипидемия *per se* не играет значимой роли в развитии данного заболевания [22].

Кроме гипергомоцистеинемии, причиной запрограммированной смерти эндотелиальных клеток может быть свободнорадикальное повреждение клеток в условиях гипероксигенации, вызванной повышенным гидростатическим давлением, а также в условиях ишемии и реперфузионных изменений на фоне вазоконстрикторных реакций, которые имеют место у пациентов с КАС. Большинство исследователей [7, 11, 21] отмечают возрастание активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижение антиоксидантной системы защиты, что способствует непрерывной регенерации свободных радикалов, нарушающих структуру фосфолипидов и стабильность мембран клеток, сопровождается нарушением их функции. Оксидантный стресс снижает активность NO и эндотелийзависимую дилатацию. Вместе с тем, влияние активных форм кислорода может распространяться и на белки, в том числе на белковые компоненты ферментов, рецепторов, ионных каналов плазматических мембран, которые определяют возможность нормального функционирования разных клеток и тканей в целостном организме.

Важным, но нерешенным в настоящее время вопросом является физиологическая реакция эндотелия аортальных полулуний на изменение силы раздражителя, определение уровня стимула необходимого для активации эндотелиальной NAD(P)H-оксидазы, которая способствует высвобождению супероксид аниона (O₂⁻) [11].

В последние годы особое значение получает воспалительная теория развития нарушения функции эндотелия. Действительно, признаки локального и системного неспецифического воспаления отмечаются уже при ранних стадиях поражения сосудистой стенки до момента повреждения эндотелия. В воспалительный процесс вовлекаются несколько типов иммунокомпетентных клеток, прежде всего моноциты,

T- и B-лимфоциты, а клеточное взаимодействие обеспечивается хемоаттрактантами, молекулами адгезии и цитокинами [27].

Воспалительный процесс является следствием универсальной реакции-ответа эндотелия на повреждающее действие различных факторов риска, и возможно, некоторых инфекционных агентов. Такой взгляд объединяет две популярные гипотезы: «ответ на повреждение» и «воспаление». Сходство происходящего в клапане процесса, имеющего много общего с атеросклеротическим процессом в артериях, и воспалительного процесса заключается в общих гуморальных и клеточных реакциях, поскольку в них принимают участие те же соединительнотканые клетки: эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, фибробласты, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, T- и B-лимфоциты, тромбоциты [25]. По мере прогрессирования кальцификации аортального клапана в структуре клапана развивается активный воспалительный инфильтрат, состоящий из T-клеток и макрофагов, что приводит к дополнительному повреждению эндотелия [27]. Этот воспалительный инфильтрат является общим как для сенильной кальцифицирующей болезни клапана аорты, так и для ранней биоминерализации, характерной для двустворчатого аортального клапана. При этом адаптивный иммунный ответ может быть активирован при КБАК, используя клон эффекторных T-клеток памяти, которые присутствуют как в клапане, так и в системном кровообращении больных с тяжелым КАС [26]. В этой связи вклад приобретенного иммунитета к развитию кальцифицирующего стеноза аортального клапана ещё предстоит определить.

Тромбогенность и тромборезистентность. В исследованиях [9, 15] показано, что выделяемый клапаном аорты NO и простагландин одновременно оказывают местные антитромботические эффекты. В развитии патологии гемостаза, в частности внутрисосудистого микросвертывания крови, ведущим фактором является нарушение целостности эндотелия и равновесия между системами коагуляции-антикоагуляции. Эпидемиологическими исследованиями выделен ряд показателей, которые могут быть предикторами артериального тромбоза. Сюда относятся повышение уровня фибриногена, ингибитора плазминогена, эндотелина-1, молекул адгезии (sVCAM-1, sICAM-1, sPECAM-1).

Измененный аортальный клапан способствует агрегации тромбоцитов и развитию тромбоэмболии [9]. Было доказано, что у пациентов со стенозированным аортальным клапаном увеличена реактивность тромбоцитов, и документально подтверждено более частое тромбообразование.

Эндотелий аортальных полулуний и фибринолиз. Фибринолитическая система рассматривается как система естественной противотромботической защиты, а также как система, которая принимает участие в прогрессировании атеросклеротического процесса. Тканевый активатор плазминогена является маркером фибринолитической функции эндотелия. Высокий

уровень ингибитора плазминогена-1 является фактором риска повреждения миокарда, поэтому определяется в качестве предиктора прогрессирования кардиоваскулярных событий. Повреждение эндотелия у пациентов с кальцифицированным клапаном аорты способствует увеличению содержания в плазме крови таких эндотелиальных маркеров, как CD-31, CD-34, фактор Виллебранда и *carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule-1*, что указывает на тесную связь между эндотелиальной дисфункцией и развитием кальцифицированного заболевания клапана [19]. Повышенный уровень активности фактора Виллебранда является индикатором повреждения эндотелия при сосудистых заболеваниях, однако до настоящего времени остается открытым вопрос патогенетического и клинического значения данного показателя у пациентов с КАС [19, 24].

Пролиферативная активность эндотелия аортального клапана. Пролиферативную активность эндотелия можно охарактеризовать процессами неоваскуляризации: ангиогенезом, васкулогенезом и артериогенезом. Артериогенез, фактически, является проявлением сосудистого ремоделирования, прогрессирования атеросклероза. Гипоксия или ишемия являются естественным биологическим стимулом для эндогенного ангиогенеза. В результате гипоксии стимулируется специфический участок гена фактора роста сосудистого эндотелия (*vascular endothelial growth factor – VEGF*), который вызывает его экспрессию. Семейство VEGF представлено гликопротеинами, где VEGF-1 (также известен как VEGF-A) изучается наиболее интенсивно в экспериментальных и клинических исследованиях. В свою очередь, VEGF-1 имеет четыре изоформы, каждая из которых состоит из 121, 165, 189 и 206 аминокислоты (VEGF-121, VEGF-165, VEGF-189 и VEGF-206) [28].

Неоангиогенез может привести к ряду патологических состояний. Биологические эффекты VEGF опосредуются через два типа тирозинкиназных рецепторов (RTKs), VEGFR-1 и VEGFR-2, которые являются антагонистичными по сигнальным эффектам (VEGFR-2 – стимулятор, VEGFR-1 – ингибитор). VEGF стимулирует синтез протеаз сосудистым эндотелием, включая активатор плазминогена и металлопротеиназы. У пациентов, страдающих КАС, может нарушаться регуляция ангиогенеза [21, 28].

Интересной является связь между уровнем VEGF и соотношением eNOS/NO. В культуре эндотелиальных клеток VEGF увеличивает экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) гена eNOS, в зависимости от времени экспрессии и дозы VEGF. Механизм, за счет которого VEGF усиливает экспрессию мРНК гена eNOS до конца не изучен. В то же время доказано, что внутриклеточная секреция VEGF зависит от активности промежуточных кальцийзависимых-калийактивируемых каналов (KCa) [28].

Изменение адгезивных свойств эндотелия при КАС. Адгезия нейтрофилов и моноцитов обеспечивается одинаковыми молекулами-посредником:

интегринами – на мембране нейтрофилов и моноцитов, E-селектином – на мембране эндотелия и P-селектином – на поверхности тромбоцитов. При этих процессах происходит активная инфильтрация тканей циркулирующими в крови моноцитами и нейтрофилами. Они принимают участие в образовании активных форм кислорода, супероксид-радикалов, что ведет к ПОЛ [7]. В данном процессе особую роль играют молекулы адгезии – интегрины и селектины.

Интегрины – это большое семейство молекул клеточной поверхности, представители которых обнаружены на большинстве типов клеток. Интегрины опосредуют взаимодействие клеток с их микроокружением, обеспечивая адгезию клетка-клетка и клетка-матрикс. На поверхности эндотелиальных клеток лигандами интегринов служат молекулы, которые имеют структурную гомологию с иммуноглобулинами. К ним относятся межклеточные адгезионные молекулы: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, а также сосудисто-клеточная молекула адгезии – vCAM1. Последняя экспрессируется преимущественно на активированных клетках эндотелия. Все стадии адгезии и трансмиграции зависят от активации эндотелиальных клеток, которая проявляется усилением экспрессии на них адгезионных молекул.

Движение лейкоцитов в очаг воспаления начинается с серии адгезионных событий. Сначала лейкоциты вступают лишь в быстротекущие контакты с эндотелиальными клетками и как бы «скользят» по поверхности сосудистого эндотелия. Эта фаза обеспечивается взаимодействием сначала P-, а потом L- и E-селектина с углеводными компонентами мембран клеток. L-селектин экспрессируется на большинстве лейкоцитов. E-селектин синтезируется на активированных клетках эндотелия. Доказано, что имеется прямая корреляция между уровнем селектинов и числом активированных моноцитов, что обеспечивает тесную связь между болезнью клапана аорты и атеросклерозом [13]. Также актуально существенное нарастание уровня E-селектинов при развитии КАС, а также снижение их до референтных значений после хирургической коррекции.

Как при атеросклерозе, так и при воспалении, разрушение фагоцитов приводит к активации синтеза клетками различных факторов (хемоаттрактанты, интерлейкины), а также пролиферации гладкомышечных клеток, отложению липидов, сосудистому и клапанному ремоделированию у больных, страдающих КАС. ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α увеличивают адгезивность клеток крови к эндотелию сосудов и их прокоагулянтную активность, повышают подвижность нейтрофилов, для ряда клеток являются хемоаттрактантами, способствуют активации клеток в очаге воспаления, усиливают продукцию ими других цитокинов, а также простагландинов, синтезу коллагена и фибронектина, стимулируют фагоцитоз, генерацию супероксид-радикалов, вызывают дегрануляцию тучных клеток, обуславливают синтез белков острой фазы воспаления. Все это способствует развитию экссудативной

и пролиферативной составляющих воспалительной реакции. В ряде клинических работ [4, 13, 21, 25, 26] в сыворотке крови больных, страдающих ишемической болезнью сердца установлено повышение уровней ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8, доказана их связь со степенью поражения коронарного русла, дестабилизацией течения заболевания.

Заключение. Установлено, что одной из ведущих патогенетических основ развития КАС является повреждение эндотелиального слоя, следствием которого является гипертрофия и перераспределение клеток, что служит физиологической основой ремоделирования артериальной стенки и структуры аппарата аортального клапана. Проводимые в настоящее время исследования маркеров эндотелия (NO, его метаболитов, эндотелинов, молекул адгезии и др.) могут способствовать появлению более простых проб для клинической оценки эндотелиальной дисфункции у больных КАС.

Кроме того, следует учитывать, что липоидоз аортального клапана развивается местно, независимо от атеросклеротических изменений в аорте. Другими словами, на чашах весов остаются два состояния, определяющих диагностические, лечебные и методологические подходы: системный атеросклероз и идиопатический кальциноз аортального клапана (биоминерализация). Принципиальная разница между этими двумя патологическими состояниями станет понятна после более детального рассмотрения сенильного кальциноза устья аорты как самостоятельной нозологической формы. Несмотря на то, что доказательств прогностического значения изолированной эндотелиальной дисфункции на сегодня недостаточно, исследования характера нарушений функции эндотелия могут предопределить значительный прогресс в понимании патогенеза КАС.

Литература

- Алекперов, Э.З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э.З. Алекперов // Кардиология. – 2010. – № 6. – С. 88–91.
- Егоров, И.В. Сенильный аортальный стеноз: век изучения / И.В. Егоров // Современная ревматология. – 2007. – № 1. – С. 20–25.
- Калинин, Р.Е. Коррекция эндотелиальной дисфункции как компонент в лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшеничников // Ангиол. и сосуд. хирургия. – 2014. – Т. 20, № 3. – С. 17–22.
- Козырева, В.С. Иммунологические аспекты формирования рестенозов после повреждения эндотелия / В.С. Козырева [и др.] // Ангиол. и сосуд. хирургия. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 21–26.
- Филиппов, А.Е. Дисфункция эндотелия и факторы риска при ишемической болезни сердца / А.Е. Филиппов [и др.] // Клини. мед. – 2006. – Т. 84, № 2. – С. 28–32
- Acharya, G. Calcium and phosphorus concentrations in native and decellularized semilunar valve tissues / G. Acharya [et al.] // J. heart valve dis. – 2014. – Vol. 23, № 3. – P. 259–270.
- Arcucci, A. Analysis of extracellular superoxide dismutase and akt in ascending aortic aneurysm with tricuspid or bicuspid aortic valve / A. Arcucci M.R. [et al.] // Eur. j. histochem. – 2014. – Vol. 58, № 3. – P. 23–83.
- Butcher, J.T. Transcriptional profiles of valvular and vascular endothelial cells reveal phenotypic differences: influence of shear stress / J.T. Butcher [et al.] // Arterioscler. thromb. vasc. biol. – 2006. – № 26. – P. 69–77.
- Chirkov, Y.Y. Loss of antiaggregatory effects of aortic valve tissue early recalcification / M. Dahm [et al.] // J. heart valve dis. – 2006. – № 15. – P. 28–33.
- Codoner-Franch, P. Plasma resistin levels are associated with homocysteine, endothelial activation, and nitrosative stress in obese youths / P. Codoner-Franch [et al.] // Clin. biochem. – 2014. – Vol. 47, № 1–2. – P. 44–48.
- Godbole, A.S. NADPH oxidase has a directional response to shear stress. American Journal of Physiology / A.S. Godbole, X. Lu, X. Guo // Heart and circulatory physiology. – 2009 – № 296. – P. 152–158.
- Dahm, M. Decalcification of the aortic valve does not prevent early recalcification / M. Dahm [et al.] // J. heart valve dis. – 2000. – № 9. – P. 21–26.
- Diehl, P. Increased levels of circulating microparticles in patients with severe aortic valve stenosis / P. Diehl [et al.] // Thromb. haemost. – 2008. – № 99. – P. 711–719.
- El Accaoui, R.N. Aortic valve sclerosis in mice deficient in endothelial nitric oxide synthase. / R.N. El Accaoui [et al.] // Am. j. physiol. heart circ. physiol. – 2014. – Vol. 306, № 9. – P. 1302–1313.
- El Hamamsy, I. Endothelium-dependent regulation of the mechanical properties of aortic valve cusps / I. El Hamamsy [et al.] // J am coll cardiol. – 2009. – № 53. – P. 1448–1455.
- Hansson, G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G.K. Hansson // New Engl. j. med. – 2005. – № 352. – P. 1685–1695.
- Heiss, C. Central role of eNOS in the maintenance of endothelial homeostasis / C. Heiss, A. Rodriguez-Mateos, M. Kelm // Antioxid. redox signal. – 2014. – № 20. – P. 39–41.
- Kennedy, J.A. Inhibition of calcifying nodule formation in cultured porcine aortic valve cells by nitric oxide donors / J.A. Kennedy [et al.] // Eur. j. pharmacol. – 2009. – № 602. – P. 28–35.
- Kleber, M.E. Von Willebrand factor improves risk prediction in addition to N-terminal pro B-type natriuretic peptide in patients referred to coronary angiography and signs and symptoms of heart failure and preserved ejection fraction / M.E. Kleber [et al.] // Circ. heart fail. – 2014. – № 23. – P. 74–78.
- Mirzaie, M. Calcification tendency of various biological aortic valves in an experimental animal model / M. Mirzaie [et al.] // Cardiovasc surg. – 1999. – № 7. – P. 735–741.
- Montorfano, I. Oxidative stress mediates the conversion of endothelial cells into myofibroblasts via a TGF- 1 and TGF- 2-dependent pathway / I. Montorfano [et al.] // Lab. invest. – 2014. – Vol. 94, № 10. – P. 1068–1082.
- Ngo, D.T. Prevention of aortic valve stenosis: a realistic therapeutic target? / D.T. Ngo, A.L. Sverdlov, J.D. Horowitz // Pharmacol ther. – 2012. – Vol. 135, № 1. – P. 78–93.
- Poggianti, E. Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction / E. Poggianti [et al.] // J. am. coll. cardiol. – 2003. – Vol. 41, № 1. – P. 136–141.
- Vaverkova, H. Positive association of adiponectin with soluble thrombomodulin, von Willebrand factor and soluble VCAM-1 in dyslipidemic subjects / H. Vaverkova [et al.] // Clin. biochem. – 2013. – Vol. 46, № 9. – P. 766–771.
- Wheway, J. Endothelial microparticles interact with and support the proliferation of T-cells / J. Wheway [et al.] // J. immunol. – 2014. – Vol. 193, № 7. – P. 3378–3387.
- Winchester, R. Circulating activated and effector memory T cells are associated with calcification and clonal expansions in bicuspid and tricuspid valves of calcific aortic stenosis / R. Winchester [et al.] // J. immunol. – 2011. – Vol. 187, № 2. – P. 1006–1014.

27. Wu, H.D. The lymphocytic infiltration in calcific aortic stenosis predominantly consists of clonally expanded T cells / D. Wu [et al.] // J. immunol. – 2007. – № 178. – P. 5329–5339.
28. Wu, M. E2F1 Suppresses Cardiac Neovascularization by Downregulating VEGF and PlGF Expression / M. Wu [et al.] // Cardiovasc. res. – 2014. – № 23. – P. 22–24.
29. Wylie-Sears, J. Mitral valve endothelial cells with osteogenic differentiation potential / J. Wylie-Sears [et al.] // Arterioscler. thromb. vasc. biol. – 2011. – Vol. 31, № 3. – P. 598–607.

N.I. Gulyaev, A.V. Gordienko, V.V. Kuznetsov, T.A. Budunova, I.L. Pegasheva, D.Yu. Serdyukov

Contemporary concepts on pathogenetic mechanisms of endothelial dysfunction in patients with calcinated aortic stenosis

***Abstract.** We have examined pathogenesis and clinical aspects of endothelial dysfunction at patients with degenerative aortic stenosis. We have presented basic markers of anticoagulative, fibrinolytic, proliferative and antiinflammatory functions of endothelium, have been analysed their role in vascular and valvular modeling. We considered in detail the impact of various factors on the endothelial function of valves and blood vessels. The results of clinical studies that examined determinants of endothelial dysfunction to assess the clinical prognosis in patients with calcified aortic stenosis. It is found that one of the bases leading pathogenetic development of aortic stenosis is damaged endothelial layer, resulting in the overgrowth and redistribution of cells that is a physiological basis for the remodeling of the arterial wall and the structure of the apparatus of the aortic valve. Ongoing research at the present time, the endothelial markers may lead to a more simple samples for clinical evaluation of endothelial dysfunction. Research nature of endothelial dysfunction may predetermine considerable progress in understanding the pathogenesis of aortic stenosis.*

***Key words:** degenerative aortic stenosis, endothelial dysfunction, nitric oxide, von Willebrand factor, lipoproteins, homocysteine, molecules of adhesion, endothelium calcification, biomineralization of aortal valve.*

Контактный телефон: 8-911-902-74-17; e-mail: nig27@mail.ru