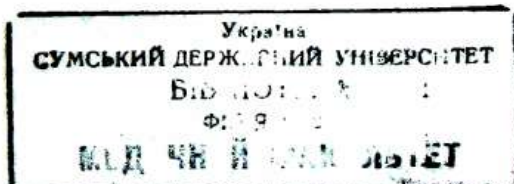


**Ю.В. БЫЦЬ
В.П.ПИШАК
А.В. АТАМАН**

СРАВНИТЕЛЬНО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ



**Киев-Черновцы,
Издательство "Прут"
1999**

ББК Б 65 52.5

УДК 616.-092:612.013.7

Юрий Викторович Быць – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Национального медицинского университета им.А.А. Богомольца (Киев),

Василий Павлович Пишак – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии, генетики и паразитологии Буковинской государственной медицинской академии (Черновцы),

Александр Васильевич Атаман- доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии Сумского государственного университета.

Рецензент

доктор медицинских наук, член-корр. Национальной академии наук Украины **В.Ф. Сагач.**

В монографии анализируются литературные и собственные данные о метаболизме сосудистой стенки и роли его нарушений в патогенезе поражений сосудов при артерио- и атеросклерозе, артериальной гипертензии, сахарном диабете, инфекционной патологии, расстройствах нервнотрофической регуляции.

Приводятся основные положения и экспериментальные доказательства разрабатываемой авторами “энергодефицитной” концепции ангиосклероза, рассматривающей в качестве одного из ведущих механизмов патогенеза сосудистых поражений нарушения энергетического обмена сосудистой стенки. Обсуждается связь видовых, возрастных и регионарных особенностей обмена веществ сосудистой стенки с резистентностью артерий и вен к действию повреждающих агентов. С учетом местных метаболических факторов излагаются подходы к предупреждению и лечению склеротических поражений сосудов.

Для научных работников, занимающихся проблемой сердечно-сосудистых заболеваний, патофизиологов, фармакологов, терапевтов, хирургов, эндокринологов и врачей других специальностей.

ББК 52.5

Быць Ю.В., Пишак В.П., Атаман А.В..

Сравнительно-патофизиологические аспекты энергообеспечения сосудистой стенки. ISBN 966-560-022-2

Киев - Черновцы: Прут, 1999. - 331с.:ил. 25, табл. 43, библи. 127.

© Издательство “Прут”, 1999

ISBN 966-560-022-2 © Ю.В. Быць, В.П. Пишак, А.В. Атаман, 1999

ВВЕДЕНИЕ

В 1943 году Л.Н.Лазовская опубликовала работу, в которой были представлены данные об изменениях потребления кислорода стенкой аорты в процессе старения. Указанная работа, по существу, явилась точкой отсчета в развитии нового направления экспериментальной ангиологии - изучения метаболизма сосудистой стенки.

Научные исследования в этом направлении достигли своей вершины в 60-е годы, что ознаменовалось появлением сразу трех фундаментальных трудов: "Metabolismus parietis vasorum", Praha, 1962; T.Zemplenyi "Enzyme biochemistry of the arterial wall", 1968; J.E.Kirk "Enzymes of the arterial wall", 1969.

С тех пор опубликованы сотни работ по различным аспектам метаболизма разных типов сосудов и разных их отрезков и слоев в онто- и филогенезе, в норме и при различных патологических процессах и заболеваниях; при старении, гипоксии, интоксикации, нервнотрофических нарушениях, воспалении, аллергии, при атеросклерозе и других формах артериосклероза, при нарушениях сосудистого тонуса, при самых разнообразных фармакологических воздействиях, при действии биологически активных веществ.

Но, как часто бывает, не всегда количество переходит в качество. Несмотря на множество полученных фактов, не удалось определить роль особенностей и нарушений метаболизма сосудистой стенки в развитии склеротических поражений сосудов.

Именно этим обстоятельством объясняется то, что в настоящее время приоритеты в исследованиях сосудистой стенки отданы другим направлениям экспериментальной ангиологии, а вопросы био- и патохимии кровеносных сосудов, на наш взгляд незаслуженно, пребывают в тени.

Настоящая работа является попыткой привлечь внимание читателей к рассматриваемой проблеме. На основании анализа большого количества фактического материала, полученного в разных лабораториях мира, и данных собственных экспериментальных исследований мы стремились показать, что идея о местных метаболических нарушениях как важном сосудистом факторе в патогенезе склеротических поражений сосудов отнюдь не исчерпана. Она имеет сегодня хорошие перспективы развития и может стать одним из подходов к установлению истинных механизмов патогенеза ангиосклеротических поражений, их профилактики и лечения.

В схематической форме современные достижения в области экспериментальных исследований метаболизма сосудистой стенки могут быть сформулированы в виде следующих нескольких положений:

1. Сосудистая стенка обладает очень сложным собственным метаболизмом; в сущности, в ней представлены все основные пути обмена, которыми располагают другие органы и ткани.

2. Процессы метаболизма стенки сосудов, хотя и тесно связаны с общим обменом веществ, в то же время характеризуются существенными особенностями, которые соответствуют особенностям их структуры и функции. Прежде всего, обращает на себя внимание обилие в ней клеточных и неклеточных составных компонентов соединительной ткани, характеризующихся выраженной брандитрофностью.

3. В связи с этим обстоятельством сосудистая стенка обладает относительно слабо развитым энзимным аппаратом, особенно окислительных ферментных систем, из-за чего интенсивность энергетического обмена является низкой даже в физиологических условиях.

4. Какова бы ни была истинная природа сосудистых заболеваний, несомненно, что обменные нарушения играют в их патогенезе важную роль. Это особенно справедливо по отношению к таким заболеваниям как артерио- и атеросклероз, при которых чрезвычайно важную роль играют нарушения практически всех видов обмена - белкового, жирового и углеводного, а также по отношению к артериальной гипертензии и гипотензии, при которых наряду с этим большой удельный вес принадлежит нарушениям электролитного обмена.

Более чем 30-летний период работы над проблемой метаболизма сосудистой стенки позволил авторам настоящей монографии сформулировать "энергодефицитную" концепцию патогенеза ангиосклеротических поражений. Ее сущность состоит в том, что нарушения энергетического обмена сосудистой стенки являются одним из ведущих патогенетических механизмов повреждения сосудов, вызванного действием различных патогенных агентов. Предлагаемая концепция, таким образом, непосредственно связана с проблемой сущности повреждения сосудистой стенки, проблемой резистентности сосудов к повреждению и проблемой энергообеспечения сосудов. Естественно, что все эти аспекты нашли свое отражение в монографии.

Разрабатываемая авторами энергодефицитная концепция ангиосклероза основана на следующих общепатологических принципах.

1. Повреждение сосудистой стенки, несмотря на высокий удельный вес внеклеточных структур, является прежде всего повреждением составляющих ее клеток. Это положение, по существу, есть отражение целюлярной теории общей патологии Р.Вирхова, переживающей сегодня свой ренессанс.

2. Резистентность сосудов к повреждению может быть пассивной и активной. Такое разделение резистентности, впервые данное Н.И.Сиротиним, позволяет четко разграничить два принципиально разные состояния, характеризующие устойчивость сосудов к повреждению.

3. Механизмы активной резистентности являются энергозависимыми. Из этого следует, что нарушения энергообеспечения сосудистой стенки должны приводить к уменьшению активной резистентности сосудов к повреждению, и что непременным условием повышения активной резистентности сосудов к повреждению является повышение мощности энергопродуцирующих и энергоиспользующих механизмов сосудистой стенки, улучшение условий ее энергообеспечения.

С целью выявления общих закономерностей, подтверждающих основные положения разрабатываемой концепции, нами предпринято два методических подхода:

а) сравнительный подход. Он основан на изучении видовых, возрастных, половых и регионарных особенностей метаболизма сосудистой стенки в условиях нормы и патологии. Такой подход позволил выявить независимо от конкретных свойств и особенностей биологического объекта

(вид животных, возраст, пол, тип сосуда, органная принадлежность и др.) генеральную взаимосвязь между повреждением, резистентностью и энергетическим обменом сосудистой стенки;

б) использование различных моделей повреждения сосудистой стенки. Этот подход предполагает изучение метаболизма сосудистой стенки в условиях применения повреждающих факторов разной природы, с разными первичными механизмами повреждающего действия (холестерин, адреналин, витамин Д, метаболические яды, туберкулезная интоксикация и др.). Он позволяет выявить независимые от свойств и особенностей повреждающего фактора общие закономерности, составляющие основу предлагаемой концепции.

Оба предпринятых подхода в конечном итоге позволяют осуществить переход от частного к общему и в то же время проверить общие закономерности на частных моделях повреждения и конкретных биологических объектах.

РАЗДЕЛ I ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В УСЛОВИЯХ НОРМЫ

ГЛАВА I ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

Наиболее важными источниками, обеспечивающими трофику сосудистой стенки, являются: 1) транспорт питательных веществ через интиму непосредственно из просвета сосудов; 2) их поступление со стороны адвентиции через систему *vasa vasorum*.

Роль каждого из этих источников в питании сосудистой стенки зависит от типа сосуда, толщины его стенки, от степени насыщения кислородом протекающей крови.

В лаборатории Н.Н.Аничкова И.Р.Петровым (1922), одним из первых в мире, с помощью витальной окраски трипановым синим были проведены фундаментальные исследования на лягушках, крысах, кроликах и собаках по выяснению источников питания артериальной стенки. В дальнейшем подобного рода исследования с использованием методов наполнения *vasa vasorum* красителями и рентгеноконтрастными веществами, перевязки и эмболизации *vasa vasorum*, методов изучения кровотока в них с помощью микросфер и др. были выполнены во многих лабораториях мира (Zellweger et al. 1970; Nakata and Shionoya, 1973; Cliff, 1976; Heistad et al., 1981, 1986; Heistad and Marcus, 1981).

Полученные в этих исследованиях многочисленные данные позволили оценить удельный вес каждого из двух источников питания в трофическом обеспечении стенок кровеносных сосудов.

Так, в крупных артериях большого круга кровообращения, снабжение по *vasa vasorum* и поступление веществ непосредственно из просвета артерий имеют приблизительно одинаковое значение в их питании. По мере уменьшения толщины артериальной стенки уменьшается ее васкуляризация, а следовательно, увеличивается роль поступления веществ из просвета сосуда. Мелкие кровеносные сосуды (артериолы, капилляры, венулы), в связи с полным отсутствием в их стенке *vasa vasorum*, получают все необходимое исключительно из своего просвета.

Основным источником питания стенок вен большого круга кровообращения являются *vasa vasorum*. Хорошо развитая васкуляризация венозной стенки может быть объяснена правилом, согласно которому *vasa vasorum* более развиты в тех сосудах, по которым протекает кровь с более низким напряжением кислорода (Cliff, 1976). Это же правило объясняет важную роль *vasa vasorum* в трофическом обеспечении стенки легочной артерии и ее крупных ветвей. Мелкие сосуды малого круга кровообращения (артериолы, капилляры, венулы), так же как и соответствующие им сосуды большого круга, полностью получают питание из своего просвета. В легочных венах, по которым протекает богатая кислородом кровь, удельный вес двух основных источников питания (*vasa vasorum* и диффузии через интиму) почти одинаков.

Большинство данных по питанию сосудистой стенки, также как и по ее метаболизму, получено на артериях эластического и мышечно-эластического типов и, в частности, на аорте. Такое предпочтительное отношение к названным сосудам во многом объясняется большим интересом, который вызывают к себе магистральные артерии, являясь основным объектом атеросклеротических поражений. В связи с этим в настоящей главе в основу анализа общих закономерностей питания кровеносных сосудов положено трофическое обеспечение стенки магистральных артерий.

Стенка артерий эластического и мышечно-эластического типов по характеру своего питания относится к брадитрофным тканям, плохо снабжаемых кровью даже в физиологических условиях. В этом отношении она напоминает рыхлую соединительную ткань, хрящ, клапаны сердца, роговицу, стекловидное тело, вартонов студень и существенно отличается от сердца и паренхиматозных органов.

Как известно, критерием, позволяющим разграничить характер питания одного типа ткани от другого, является интенсивность васкуляризации, а также потребление кислорода. В брадитрофных тканях эти показатели примерно в 5-10 раз меньше по сравнению с тканями паренхиматозных органов. Стенка артерий, как будет показано ниже, соответствует этим критериям брадитрофности.

Другим важным свойством брадитрофных тканей является высокое процентное содержание основных структурных компонентов соединительной ткани - коллагена и гликозаминогликанов. В этой корреляции, возможно, и кроется ключ к пони-

манию механизмов развития органосклерозов, в том числе и артериосклероза.

Артериальная стенка в морфогенетическом и функциональном отношении не является однородным образованием. Этим объясняется, что каждый из составляющих ее слоев (интима, медиа, адвентиция) имеют свои особенности питания.

Аппарат *vasa vasorum* обеспечивает всем необходимым лишь адвентицию и наружную треть медики крупных артериальных сосудов. В интиму и внутреннюю треть медики питательные вещества поступают непосредственно из крови, циркулирующей по просвету магистральных артерий, так как в эти слои *vasa vasorum* не проникают. Средняя треть медики, занимающая промежуточное положение, является, следовательно, зависимой от диффузии из русла артерий и от *vasa vasorum*.

Учитывая, однако, пограничное положение средней трети медики и отсутствие в этом слое *vasa vasorum*, следует признать, что это - самый плохо снабжаемый слой артериальной стенки. Это объясняет, почему в условиях патологии в нем чаще всего наблюдаются некротические изменения гладкомышечных элементов, ведущие к возникновению в отдельных случаях распадающейся аневризмы.

*1.1. Питание со стороны адвентициии (*vasa vasorum*)*

Питание сосудистой стенки со стороны ее адвентициии осуществляется *vasa vasorum*, которые, как правило, берут свое начало от мелких ветвей артерий, проходящих рядом с питаемым сосудом.

Очень редко *vasa vasorum* могут брать свое начало из просвета питаемого ими сосуда. Такая ситуация описана, в частности, в начальных отделах восходящей грудной аорты у коров и собак (Cliff, 1976), а также в атеросклеротических бляшках человека (Geiringer, 1951).

Очень важным является вопрос о факторах, которые определяют возможность прорастания адвентициальных *vasa vasorum* в медику и интиму сосудистой стенки. Одним из первых попытался ответить на этот вопрос Geiringer (1951), предложив термин "критической" толщины аваскулярной зоны, т.е. зоны сосудистой стенки, в которой отсутствуют *vasa vasorum*. Этот показатель, по данным автора, составил: для стенки грудной аорты человека - 0,5 мм, для венечных артерий - 0,35 мм. Если толщина аваскулярной зоны превышает указанный предел, сюда начинают прорастать адвентициальные *vasa vaso-*

rum. Данные Geiringer о толщине аваскулярной зоны были подтверждены позже Wolinsky and Glagov (1967) при изучении аорты человека и крупных животных. По данным этих исследователей толщина аваскулярной зоны аортальной стенки не превышает 0,47-0,50 мм. Другие авторы приводят более высокие величины: 0,84 - 1,10 мм (Kirk, 1963); 0,8 - 1,3 мм (Lazzarini-Robertson, 1968); 0,78 - 1,22 мм (Cliff, 1976).

Однако, как оказалось позже, не абсолютная толщина аваскулярной зоны предопределяет прораствание *vasa vasorum* в медию.

В 60-е годы Wolinsky and Glagov (1967, 1969) провели фундаментальные гистологические исследования *vasa vasorum* аортальной стенки. Авторам удалось выявить очень важную, независимую от вида животных, возраста и толщины аортальной стенки закономерность, которую можно определить как правило "29-ти ламеллярных единиц" (одна ламеллярная единица состоит из двух слоев гладкомышечных клеток, разделенных однослойной эластической мембраной).

Сущность правила состоит в том, что *vasa vasorum* в медию отсутствуют, если количество ламеллярных единиц в аортальной стенке не превышает 29. Если же их число больше 29, то *vasa vasorum* прорастают из адвентиции в медию, однако, и в этом случае остается аваскулярная зона в 29 ламеллярных единиц. Полагают, что *vasa vasorum* прораствать глубже в медию не могут из-за высокого кровяного давления, действующего на стенку сосуда.

1.1.1. Видовые особенности

Одними из первых, кто обратил внимание на видовые особенности васкуляризации аортальной стенки, были Schlichter and Harris (1949). Изучив распределение *vasa vasorum* в стенке аорты человека, коров, собак, кроликов и птиц, они пришли к важному выводу о том, что существует корреляция между чувствительностью животных к атеросклерозу и степенью развития *vasa vasorum* в их аортальной стенке. Так, у коров и собак - животных, резистентных к атеросклеротическим поражениям, - сеть *vasa vasorum* развита гораздо лучше, чем у человека, кроликов и кур - видов, восприимчивых к атеросклерозу. По мере ухудшения васкуляризации аортальной стенки (человек > куры > кролики) возрастает ее чувствительность к дистрофическим и склеротическим поражениям (кролики > куры > человек).

Таблица 1

Наличие vasa vasorum в меди грудной аорты разных видов млекопитающих в зависимости от массы тела, толщины меди и количества ламеллярных единиц (по: Wolinsky and Glagov, 1967)

Животные	Масса тела в кг	Общая толщина меди в мм	Толщина аваскулярной зоны меди в мм	Общее количество ламеллярных единиц	Количество ламеллярных единиц в аваскулярной зоне	Наличие vasa vasorum в меди
Мыши	0,028-0,030	0,05	0,05	5	5	-
Крысы	0,40-0,45	0,1	0,1	8	8	-
Морские свинки	0,96-1,42	0,08	0,08	14	14	-
Кошки	3,1-3,4	0,23	0,23	20	20	-
Кролики	3,0-4,5	0,15	0,15	20	20	-
Обезьяны	3,3-4,2	0,32	0,32	22	22	-
Собаки	6,0-28,0	0,78	0,46	48	29	+
Овцы	83-90	1,4	0,45	70	29	+
Свиньи	около 200	0,92	0,48	68	29	+
Быки	около 425	0,8	0,48	38	29	+
Лошади	около 500	1,4	0,49	62	29	+
Человек	52-76	1,3	0,49	58	29	+

Примечание: «+» — присутствуют «-» — отсутствуют

В уже упоминавшихся работах Wolinsky and Glagov (1967, 1969) дана сравнительная характеристика васкуляризации аортальной стенки 12 видов млекопитающих. Результаты этих исследований суммированы в табл. 1.

Обращает на себя внимание тот факт, что с увеличением массы тела животных, начиная с 6 кг, толщина меди аортальной стенки увеличивается от 0,78 мм до 1,4 мм. В то же время толщина аваскулярной зоны возрастает от 0,45 до 0,49 мм.

Таким образом, несмотря на двукратное увеличение толщины средней оболочки аорты, толщина бессосудистой зоны меди увеличивается только в 1,1 раза. Границей аваскулярной зоны всегда является 29-я ламеллярная единица, глубже которой *vasa vasorum* не проникают.

Следует отметить, что толщина меди аорты мелких животных, составляющая 0,05 - 0,32 мм, намного меньше толщины бессосудистой зоны в стенке аорты крупных животных и человека.

1.1.2. Возрастные особенности

В работе Clarke (1965) с помощью микроангиографического метода изучено распределение *vasa vasorum* в аортальной стенке людей в постнатальный период развития. Было показано, что в возрасте до 4 лет *vasa vasorum* обнаруживаются только в наружной трети меди аорты. В возрасте до 10 лет они проникают глубже в среднюю треть меди, в возрасте 13 лет *vasa vasorum* достигают пограничной зоны между средней и внутренней третью меди.

Известно, что с возрастом происходит увеличение толщины средней оболочки артерий. У крупных животных и человека утолщение меди с возрастом более выражено, чем у мелких животных. Wolinsky and Glagov (1967) описали ряд важных закономерностей, касающихся возрастных особенностей васкуляризации артериальной стенки.

1. Если у новорожденных количество ламеллярных единиц в меди аортальной стенки меньше 29, то и у взрослых особей оно никогда не превышает 29. Это значит, что при отсутствии *vasa vasorum* в меди аорты новорожденных средняя оболочка аортальной стенки остается бессосудистой, и у взрослых.

2. Если количество ламеллярных единиц в меди артерии новорожденных больше 29, то снаружи от 29-й ламеллярной единицы, так же как и у взрослых особей, обнаруживаются *vasa vasorum*.

3. С возрастом толщина аваскулярной зоны артериальной стенки увеличивается. При этом это связано не столько с увеличением количества ламеллярных единиц (с определенного возраста оно не меняется), сколько с их утолщением и увеличением расстояния между ними.

Последнее положение нашло свое подтверждение в целом ряде работ. Так, Kirk (1969) приводит данные об увеличении толщины бессосудистой зоны аорты человека от 0,84 мм у молодых до 1,1 мм у лиц среднего возраста. Дальнейший анализ показал, что пределы колебаний этого показателя составляют: для молодых людей - 0,78-0,99 мм; для лиц среднего возраста - 0,97-1,22 мм (Cliff, 1976).

Приведенные здесь данные могут свидетельствовать о том, что с возрастом ухудшаются условия питания артериальной стенки. С учетом этого становится привлекательной попытка связать возрастные затруднения в трофическом обеспечении артериальной стенки с повышением ее чувствительности к дистрофическим и склеротическим поражениям.

1.1.3. Регионарные особенности

Распределение *vasa vasorum* в артериальной стенке имеет регионарные особенности. Общее правило состоит в том, что по мере уменьшения калибра артерий, уменьшается толщина ее стенки и количество ламеллярных единиц, а следовательно, уменьшается и степень ее васкуляризации. При этом повышается зависимость артериальной стенки от поступления кислорода и питательных веществ непосредственно из просвета сосуда.

Наиболее полным является сравнительный анализ распределения *vasa vasorum* в разных отделах аорты. В работе Wolinsky and Glagov (1969) дана характеристика васкуляризации грудной и брюшной аорты у 10 видов млекопитающих.

Показано, что у мелких животных (мыши, крысы, кошки, кролики) в средней оболочке как грудной, так и брюшной аорты *vasa vasorum* полностью отсутствуют. В том и другом отделе аорты этих животных количество ламеллярных единиц меньше 29.

У представителей второй группы - крупных животных (овцы, свиньи, быки, кони) *vasa vasorum* обнаруживаются в медио как грудной, так и брюшной аорты. В средней оболочке этих сосудов количество ламеллярных единиц превышает 29. *Vasa vasorum* встречаются только снаружки от 29-й мембраны, следовательно, как в грудной, так и в брюшной аорте суще-

ствуется аваскулярная зона меди, которая составляет $0,47 \pm 0,06$ мм и $0,5 \pm 0,008$ мм соответственно.

Для третьей группы млекопитающих (собаки, человек) характерны существенные различия в васкуляризации грудной и брюшной аорты. У представителей этой группы средняя оболочка брюшной аорты, в отличие от грудной, не имеет *vasa vasorum*.

По данным Wolinski and Glagov (1969) эти различия обусловлены количеством ламеллярных единиц в стенке грудной и брюшной аорты (в грудной аорте - > 29 , в брюшной - < 29).

Сопоставление брюшной аорты человека с соответствующим отделом аорты крупных животных, но с развитой сетью *vasa vasorum* показывает, что при одинаковой толщине меди этого сосуда стенка брюшной аорты человека должна была бы иметь не 28, а 35 ламеллярных единиц и, следовательно, иметь *vasa vasorum* в наружной трети средней оболочки. На самом деле медиа брюшной аорты человека является аваскулярной и толщина ее составляет $0,72 \pm 0,02$ мм. Для сравнения, толщина аваскулярной зоны грудной аорты человека и брюшной аорты крупных животных намного меньше - $0,49 \pm 0,04$ мм и $0,50 \pm 0,08$ мм соответственно.

Ряд авторов (Jurrus and Weiss, 1977; Benditt and Gown, 1980) объясняет этим разную чувствительность грудной и брюшной аорты человека и собак к действию повреждающих агентов. Считается, что недостаточная васкуляризация, а следовательно, и плохие условия питания стенки брюшной аорты человека и собак являются одним из факторов, определяющих более высокую, по сравнению с грудной аортой, чувствительность этого сосуда к развитию артериосклеротических поражений.

Противоположный вывод напрашивается по отношению к легочной артерии человека. Хорошо известно, что в стенке легочной артерии сеть *vasa vasorum* развита значительно лучше, чем в грудной аорте (Cliff, 1976; Jurrus and Weiss, 1977). В то же время легочная артерия, в отличие от грудной аорты, обладает высокой резистентностью к развитию артериосклеротических поражений.

1.1.4. Особенности васкуляризации венозной стенки

Стенка вен, в отличие от артерий, имеет более развитый аппарат *vasa vasorum* (Zemplenyi and Blankenhorn, 1972; Cliff, 1976).

Фундаментальные исследования по изучению источников питания венозной стенки показали, что адвентиция вен пронизана густой сетью собственных сосудов, которые проникают отсюда в средний и внутренний слой, иногда, распространяясь даже до эндотелия.

Хорошо выраженное развитие в стенке вен *vasa vasorum*, осуществляющих ее питание из внешних источников, по всей вероятности, имеет приспособительный характер и связано с относительной бедностью состава венозной крови необходимыми питательными веществами и кислородом.

Необходимо отметить, что наряду с хорошо развитым аппаратом *vasa vasorum* вены имеют довольно тонкую стенку. Поскольку толщина венозной стенки намного меньше артериальной, то и расстояния диффузии, которые преодолевают кислород и питательные вещества, в венозной ткани меньше, чем в артериальной.

Таким образом, с учетом всех факторов следует признать, что условия трофического обеспечения венозной стенки гораздо лучше, по сравнению с артериальной. В связи с этим весьма привлекательной является точка зрения, согласно которой хорошая обеспеченность венозной стенки *vasa vasorum* является одним из факторов, определяющих высокую резистентность вен к атеросклерозу (А.Н.Климов, 1987).

1.2. Особенности микроциркуляции в системе vasa vasorum

Для сосудистой стенки характерен “классический” тип строения терминального микроциркуляторного русла (А.М.Чернух с соавт., 1984). Его функциональными единицами являются артериолы, прекапиллярные артериолы, капилляры, посткапиллярные вены.

Приносящие сосуды (артериолы) имеют диаметр порядка 50 - 150 мкм (Г.Н.Александров, 1966). От прекапиллярных артериол, диаметром 15 - 50 мкм, отходят капилляры, образующие между собой густую сеть анастомозов.

Капилляры большинства сосудов относятся к “соматическому” типу. Эндотелий этого типа капилляров является непрерывным и не имеет каких-либо межклеточных или трансцеллюлярных каналов или пор. Исключением из правила являются капилляры, питающие стенку аорты кроликов и человека. Большинство из них относится к “висцеральному” типу, а эндотелий, их выстилающий, является перфорированным (Shima-

moto et al., 1968). Данный тип капилляров отличается наличием в эндотелии трансцеллюлярных сквозных или слепых отверстий, получивших соответственно названия пор и фенестр (В.А.Шахламов, 1971). Интересно отметить, что, по мнению ряда авторов, высокая чувствительность кроликов и человека к атеросклерозу может находиться в определенной причинной связи с вышеописанными особенностями эндотелия капилляров, питающих аортальную стенку (Shimamoto et al., 1968).

Третьим компонентом микроциркуляторного русла сосудистой стенки являются отводящие сосуды. Они представлены мелкими венулами, диаметром 15-20 мкм, образующимися в результате слияния венозных отделов капилляров. В аортальной стенке венозный отток осуществляется в адвентициальное венозное сплетение и отсюда в кардиальные, бронхиальные, межреберные и поясничные вены (Clarce, 1965).

В венозной стенке венозный отток может осуществляться двумя способами. Первый из них состоит в том, что небольшие собирательные вены пенетрируют венозную стенку и открываются непосредственно в просвет вены. Сущность второго сводится к тому, что возникающие из адвентициального венозного сплетения собирательные вены направляются и впадают в близлежащие венозные сосуды (Higginbotham et al., 1963).

Важным структурным элементом микроциркуляторного русла сосудистой стенки являются лимфатические сосуды, которые закономерно обнаруживаются как в стенке артерий, так и вен (Higginbotham et al., 1963; Yoffey and Courtice, 1970). В артериальной стенке лимфатические сосуды обнаруживаются только в адвентиции и отсутствуют в интимае и меди (Jellinek et al., 1970). В венозной стенке лимфатические сосуды определяются в более глубоких слоях, иногда даже на границе внутренней и средней оболочек.

Микроциркуляция в *vasa vasorum* аортальной стенки имеет свои гемодинамические особенности. Эти особенности обусловлены, по меньшей мере, двумя обстоятельствами. Во-первых, источниками *vasa vasorum* аортальной стенки являются ветви самой аорты. То короткое расстояние, которое преодолевает кровь от просвета аорты к *vasa vasorum* стенки недостаточно для полного "сглаживания" пульсовой волны. Следовательно, для микрососудов аортальной стенки характерно довольно высокое давление и неравномерный во времени (интермитирующий) кровоток (Cliff, 1976). Во-вторых, ток крови в *vasa vasorum* аорты и транскапиллярный обмен подвержены существенному влиянию внутрисстеночного давления, ко-

торое, как правило, меняется в зависимости от фазы сердечного цикла. По аналогии с коронарными сосудами можно сказать, что во время систолы сердца кровоток в *vasa vasorum* аортальной стенки прекращается, а во время диастолы восстанавливается (Cliff, 1976).

Группа Heistad et al. (1979, 1981, 1986) провела изучение интенсивности кровотока в *vasa vasorum* артерий и вен у наркотизированных собак и обезьян. Для этой цели были использованы микросферы диаметром 9, 15 и 50 мкм. Оказалось, что отношение величин кровотока, полученных с помощью микросфер диаметром 9 и 15 мкм одинаково для аорты, легочной артерии и субдиафрагмальной части нижней полой вены собак. Интенсивность кровотока в меди аорты была выше при определении ее микросферами диаметром 15 мкм, чем при изучении с помощью микросфер диаметром 50 мкм. В адвентиции же наблюдалась обратная картина - более интенсивный кровоток определялся с помощью микросфер диаметром 50 мкм. Объемная скорость кровотока в стенке крупных сосудов собак составила (в мл/мин на 100 г): аорта - 9,0; легочная артерия - 9,3; субдиафрагмальная часть нижней полой вены - 33,0; воротная вена - 18,0; наддиафрагмальная часть нижней полой вены - 2,4; верхняя полая вена - 1,9 (Heistad et al., 1986). Соответствующий показатель в аортальной стенке обезьян характеризовался такими величинами: внутренний отдел меди грудной аорты - 0,2; наружный отдел меди грудной аорты - 3,0; внутренний отдел меди брюшной аорты - 1,0; наружный отдел меди брюшной аорты - 4,0 мл/мин на 100 г (Heistad et al., 1979).

Транскапиллярный обмен в системе *vasa vasorum* подчиняется общим закономерностям и осуществляется путем фильтрации-абсорбции, диффузии и микропиноцитоза (А.М. Чернух с соавт., 1984; Б.Фолков, Э.Нил, 1976). Лимфатические сосуды аортальной и венозной стенки, выполняя дренажную функцию, обеспечивают удаление из интерстициальной жидкости макромолекул, поступающих сюда путем фильтрации и микропиноцитоза из просвета кровеносных сосудов.

Микроциркуляция в системе *vasa vasorum* подвержена нервным и гуморальным регуляторным влияниям.

В опытах Heistad et al. (1979) было показано, что стимуляция звездчатого ганглия электрическим током частотой 10 Гц уменьшает кровоток в *vasa vasorum* грудной аорты собак с 11 до 6,8 мл/мин на 100 г. Методическая особенность выполненных экспериментов состояла в том, что измерение кровотока с

помощью микросфер проводилось в условиях постоянства диаметра аорты. Это достигалось путем создания постоянного давления в аорте с помощью пропранолола и внешнего резервуара.

Во второй серии опытов было показано, что увеличение давления в изолированной области каротидного синуса путем соответствующей перфузии этого района приводит к увеличению кровотока в *vasa vasorum* грудной аорты с 7,7 до 10 мл/мин на 100 г.

Таким образом, опыты Heistad et al., (1979) свидетельствуют о том, что симпатическая стимуляция приводит к сужению, а стимуляция барорецепторов – к расширению *vasa vasorum* аортальной стенки.

На микроциркуляцию в системе *vasa vasorum* существенное влияние оказывают местные гуморальные факторы.

Установлено вазоконстрикторное действие адреналина и вазодилататорное влияние аденозина на сосуды, питающие артериальную стенку (Buerk and Goldstick, 1986; Heistad et al., 1981). Аденозин, в частности, способен повышать в 2,5 - 5 раз кровоток в *vasa vasorum* грудной аорты у собак (Heistad et al., 1981). В то же время существуют, по-видимому, регионарные различия в реактивности *vasa vasorum* к аденозину. Такой вывод следует из работ Buerk (1982), в которых показано отсутствие какого-либо эффекта аденозина на кровоток в микрососудах стенки бедренной артерии собак при выраженном вазодилататорном его действии в наружных отделах грудной аорты.

Установлено, что локальное введение брадикинина в аортальную стенку приводит к резкому повышению проницаемости венозного отдела *vasa vasorum*, питающих брюшную аорту собак (Shionoya, 1971; Nakata and Shionoya, 1973).

1.3. Питание со стороны интимы

Питание из просвета сосуда со стороны интимы является вторым источником трофического обеспечения сосудистой стенки. Через эндотелий в стенку сосуда поступают кислород, глюкоза, аминокислоты, витамины, белки плазмы крови, свободные жирные кислоты, липопротеиды. Эти вещества проникают в сосудистую стенку либо непосредственно через эндотелиальные клетки, либо через межэндотелиальные щели и трансэндотелиальные каналы. Состояние названных путей транспор-

та веществ определяет функцию проницаемости сосудистой стенки.

В основе транспорта веществ из просвета в стенку сосуда лежат три механизма: диффузия, фильтрация и микровезикулярный транспорт.

Чрезвычайно важное значение в обеспечении питания сосудистой стенки со стороны интимы принадлежит эндотелиальным клеткам. Вопросы, касающиеся участия этих клеток в трофике кровеносных сосудов, с исчерпывающими подробностями изложены в монографии В.Анестиади и В.Нагорнева (1982).

Для энергетического обеспечения сосудистой стенки весьма важными являются процессы транспорта кислорода и питательных веществ - источников энергии. Этими вопросами мы и ограничим рассмотрение проблемы питания сосудов со стороны интимы, понимая всю ее сложность. Другие аспекты отражены в работах В.Анестиади и В.Нагорнева (1982), А.Н.Климова (1985), А.М.Чернуха с соавт. (1984).

Основу транспорта кислорода и энергетических субстратов в сосудистую стенку составляют процессы диффузии.

Одним из важных показателей способности веществ диффундировать в толще сосудистой стенки является диффузионный коэффициент, величина которого зависит от радиуса молекулы вещества и от свойств среды, в которой происходит диффузия.

Kirk and Laursen (1955) впервые определили коэффициенты диффузии целого ряда веществ в разных слоях стенки грудной аорты человека. Полученные авторами данные позволили сделать такое заключение.

1. Коэффициенты диффузии растворимых в липидах веществ (кислорода, CO_2) выше по сравнению с коэффициентами, полученными для водорастворимых соединений (глюкозы, лактата).

2. Коэффициенты диффузии изученных веществ неодинаковы в интима-субинтимальном слое и в меди. В меди коэффициент диффузии кислорода выше, а глюкозы и лактата ниже, чем в интима-субинтимае.

3. С возрастом отмечается увеличение коэффициентов диффузии всех изученных веществ, причем для глюкозы и лактата в большей степени, чем для кислорода и CO_2 .

Свободная диффузия является основным, если не единственным, механизмом поступления кислорода в сосудистую стенку. С помощью формулы Хилла можно рассчитать макси-

мальную толщину сосудистой стенки, на которую способен диффундировать кислород.

$$b = \frac{2ky_0}{a},$$

где b - максимальная толщина сосудистой стенки, на которую диффундирует кислород, k - коэффициент диффузии кислорода, y_0 - концентрация кислорода в жидкости (крови) в мл/мл, a - интенсивность потребления кислорода в мл/г сырой массы ткани за 1 мин.

После выполнения соответствующих расчетов оказалось, что максимальная толщина стенки грудной аорты, на которую может диффундировать кислород из просвета сосуда, составляет для молодых людей 0,455 мм, а для лиц среднего и пожилого возраста - 0,5 мм. Если учесть, что кислород диффундирует в медию не только из просвета сосуда со стороны интимы, но и из *vasa vasorum*, то максимальная толщина аортальной стенки, которая может снабжаться кислородом путем его диффузии, будет в 2 раза больше и составит для молодых людей - 0,91 мм, а для лиц среднего и пожилого возраста - 1 мм. С учетом того, что средняя толщина аваскулярной зоны грудной аорты равна 0,84 мм у молодых и 1,1 мм у взрослых и пожилых, функциональный резерв для снабжения кислородом составит $0,91 - 0,84 = 0,07$ мм и $1,10 - 1,00 = 0,10$ мм соответственно. Эти величины столь малы, что незначительное утолщение артериальной стенки ставит в "критическое" положение среднюю треть меди, наиболее удаленную от источников питания. Во всяком случае показано, что диффузное утолщение интимы на 0,15 мм и более приводит к существенному уменьшению активности ферментов энергетического обмена в средней трети меди аортальной стенки человека (Adams et al., 1969).

Анализ процессов диффузии кислорода в сосудистой стенке требует учета и того расстояния, которое проходит кислород в плазме крови от эритроцита к эндотелию сосуда. Это расстояние может быть значительным, если иметь в виду, что для артерий характерен осевой ток эритроцитов (Gainer and Chisolm, 1974). Скорость диффузии кислорода в плазме крови, как и в сосудистой стенке, определяется коэффициентом его диффузии. Величина этого коэффициента зависит от белкового состава плазмы. Такой вывод был сделан на основании опытов Chisolm et al., (1972), в которых измерялась диффузионная способность кислорода в растворах с разной концентрацией альбумина (от 0 до 6 г/100 мл). Было показано, что с повыше-

нием концентрации белка в растворе коэффициент диффузии кислорода уменьшается, причем наиболее выраженное уменьшение отмечается при переходе концентрации альбумина от 2,8 до 4,0 г/100 мл, т.е. при значениях, близких к физиологическим.

Подобные изменения диффузионной способности кислорода были отмечены и в растворах с разной концентрацией других белков плазмы крови, а также холестерина. Коэффициент диффузии кислорода в условиях высокого содержания названных компонентов может уменьшаться на 60 %.

Одним из интегральных показателей снабжения сосудистой стенки кислородом является его напряжение в сосудистой ткани (pO_2). На рис. 1 представлен типичный трансмуральный профиль pO_2 аортальной стенки. Наиболее важными его характеристиками являются минимальное pO_2 и расстояние от эндотелия до точки минимума.

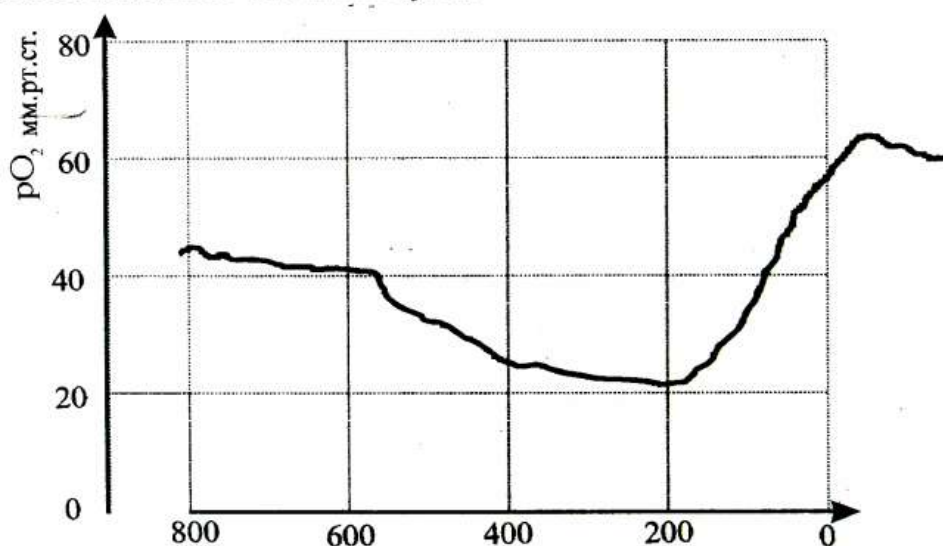


Рис. 1. Трансмуральный профиль pO_2 в стенке грудной аорты собаки при измерении *in vivo* (по Buerk and Goldstick, 1982)

Анализ многочисленных профилей pO_2 позволяет выделить следующие закономерности:

1. Минимальное напряжение кислорода в сосудистой стенке составляет от 10 до 49% от pO_2 крови или инкубационной среды.

2. Точка определения минимального pO_2 в артериальной стенке находится от эндотелия на расстоянии от 6 до 50% общей толщины стенки. Это значит, что точка минимума профи-

ля pO_2 смещена в сторону интимы и находится в аваскулярной зоне.

3. При определении pO_2 в условиях *in vitro* отмечаются более низкие величины минимального pO_2 , а асимметрия профиля менее выражена по сравнению с опытами *in vivo*.

4. В крупных артериях, лишенных *vasa vasorum* в процессе приготовления аутотрансплантата, а также в мелких артериях, не имеющих *vasa vasorum*, минимальное pO_2 определяется на наружной поверхности стенки сосуда (Moss et al., 1968; Buerk and Goldstick, 1982).

Напряжение кислорода в стенке сосуда является показателем, величина которого определяется балансом между интенсивностью поступления кислорода в сосудистую стенку и его потреблением. С учетом этого Buerk and Goldstick (1982) предложили оценивать состояние кислородного снабжения артериальной стенки с помощью отношения Q/Dk , где Q - интенсивность потребления кислорода в данном участке сосудистой стенки, а произведение Dk отражает количество поступающего сюда кислорода (D - коэффициент диффузии кислорода, k - коэффициент его растворимости).

Авторы установили, что отношение Q/Dk вблизи просвета аорты по меньшей мере в 5 раз выше, чем в более глубоких слоях сосуда. Для аортальной стенки собак в опытах *in vitro* это отношение составило $2,51 \times 10^5$ мм рт. ст./см², в то время как при определении его *in vivo* были получены величины $0,16-1,64 \times 10^5$ мм рт. ст./см². Отношение Q/Dk в бедренной артерии собак было намного выше, чем в аортальной стенке и составило $35-47 \times 10^5$ мм рт. ст./см². Авторы делают вывод о высокой потребности в кислороде внутренних слоев аортальной стенки и артерий, богатых гладкомышечными клетками.

Таким образом, представленные в этой главе данные позволяют прийти к выводу о том, что существует определенная зависимость между характером питания кровеносных сосудов и их резистентностью к повреждению. Как правило, сосудам, обладающим более высокой устойчивостью к действию повреждающих факторов, соответствуют более благоприятные условия трофического обеспечения и наоборот.

ГЛАВА 2 ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В СОСУДИСТОЙ СТЕНКЕ

2.1. Метаболически активные структуры сосудистой стенки

Стенка кровеносных сосудов состоит из клеток и внеклеточных структур: эластических, коллагеновых волокон и основного межклеточного вещества.

Метаболическая активность сосудистой стенки в основном определяется клеточными ее компонентами: гладкомышечными и эндотелиальными клетками, в то время как внеклеточные структуры являются метаболически инертными образованиями. Удельный вес этих образований в стенке кровеносных сосудов крупного и среднего калибра превышает 50 %, что следует учитывать при анализе показателей обмена веществ, рассчитанных на единицу массы ткани. По мнению многих авторов, при таком расчете низкие величины ряда метаболических показателей сосудистой стенки обусловлены высоким содержанием в сосудах внеклеточных структур. С целью уменьшить влияние метаболически инертных компонентов сосудистой стенки на изучаемые биохимические показатели многие исследования выполняются на препаратах интима-медиа, т.е. на сосудах, освобожденных от адвентиции - оболочки, богатой внеклеточными элементами соединительной ткани. Кроме того, расчет метаболических параметров рекомендуется, где это возможно, проводить на единицу концентрации ДНК, которая прямо пропорциональна количеству клеток в сосудистой ткани.

2.1.1. Гладкомышечные клетки

Гладкомышечные клетки (ГМК) являются основными метаболически активными структурами сосудистой стенки. В связи с тем, что масса гладкомышечных волокон в сосудах несравнимо выше, чем всех остальных клеток, принято считать, что показатели обмена веществ, определяемые в сосудистой стенке, отражают характер и интенсивность метаболизма сосудистых гладких мышц.

Гладкомышечные клетки сосудов неоднородны по своей структурной организации, по функциональным, регуляторным,

фармакологическим, а следовательно, и метаболическим свойствам.

Существуют разные подходы к классификации ГМК сосудов.

Фенотипически различают два основных типа гладкомышечных клеток: сократительные (контрактильные, к-форма) и метаболические (синтетические, модифицированные, активированные, m-форма) (Chamley-Campbell et al., 1982; Staubesand, 1982; Gotlieb, 1983; Paule et al., 1976).

Указанные типы клеток существенно различаются по морфологическим, функциональным и биохимическим характеристикам. Основным свойством сократительных ГМК является их способность отвечать на электрические, механические, нервные и гуморальные стимулы сокращением. Это свойство обеспечивается наличием в клетках миофибрилл. Обмен веществ в таких ГМК обеспечивает энергией взаимодействие сократительных белков и связанные с сокращением процессы активного транспорта ионов.

В отличие от сократительных, метаболические ГМК не имеют большого количества миофибрилл, однако способны проявлять целый ряд специфических функций, требующих затрат энергии (рис. 2).

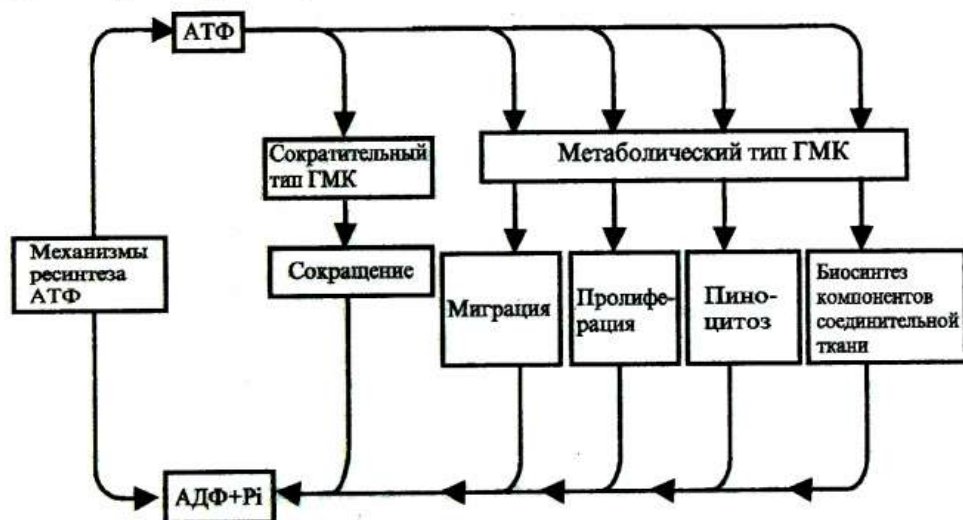


Рис. 2. Основные типы гладкомышечных клеток сосудистой стенки и их наиболее важные функции

В настоящее время доказана возможность фенотипической трансформации сократительных ГМК в метаболические. Это происходит в основном при действии на сосудистую стен-

ку витамина Д, механической травмы, гипоксии и др.) (Weiss, 1968). Превращение сократительных ГМК в метаболические происходит и в процессе культивирования ГМК *in vitro*. При этом отмечается потеря клетками миофиламентов, увеличение количества митохондрий, рибосом, лизосом и пиноцитарных везикул (Paule et al., 1976). Показано, что для такой трансформации ГМК необходима индукция активности орнитиндекарбоксилазы и связанного с этим ферментом синтеза полиаминов. О важной роли полиаминов в регуляции фенотипа ГМК свидетельствует тот факт, что применение ингибиторов синтеза этих соединений полностью предупреждает переход ГМК в метаболический тип (Thyberg and Fredholm, 1987).

Сократительные ГМК сосудов, в свою очередь, являются неоднородными по функциональным свойствам и характеристикам.

Golenhofen (1974) выделяет три группы гладких мышц сосудов: 1) гладкие мышцы, состоящие из ГМК, обладающих миогенной автоматией и способных как генерировать возбуждение, так и осуществлять его проведение; 2) гладкие мышцы, среди которых часть ГМК генерирует возбуждение, а другие ГМК осуществляют функцию проведения; 3) гладкие мышцы, не обладающие миогенной автоматией.

По проявлениям электрической и сократительной активности выделяют две разновидности сосудистых ГМК: фазные и тонические (Р.Л. Орлов, 1975; С.А. Берштейн с соавт., 1984; Movsesian, 1982; Somlyo et al., 1982). Для фазных ГМК характерными являются спонтанная сократительная активность, способность отвечать на растяжение сокращением. Инициатором сократительного процесса является потенциал действия, а сопряжение возбуждения с сокращением осуществляется за счет внеклеточного кальция. Тонические ГМК не обладают спонтанной сократительной активностью, запуск сокращения осуществляется медленной деполяризацией мембраны с участием депонированных в клетке ионов кальция. Один и тот же кровеносный сосуд содержит как фазные, так и тонические ГМК, однако соотношение их в разных сосудах неодинаковое. Преобладание одних или других мышечных волокон определяет функциональные свойства сосудистой стенки в целом. Классическим примером кровеносных сосудов, богатых фазными ГМК, является воротная вена, тогда как в аорте и легочной артерии значительно преобладают тонические ГМК. Следует отметить, что существенные функциональные различия фазных и тонических ГМК находят свое отражение и в ряде

метаболических особенностей, которые будут описаны в настоящей монографии.

Метаболические ГМК также, по-видимому, неоднородны. При культивировании клеток интимы аорты человека Lazzarini-Robertson (1968) выделил две разные популяции ГМК: 1) *атерофилы* - клетки с высокой активностью кислой фосфатазы и ферментов цикла Кребса содержат много митохондрий, рибосом и сократительных элементов, быстро инкорпорируют внеклеточные липиды, при неблагоприятных внешних и метаболических условиях превращаются в "пенистые" клетки; 2) *фиброфилы* - характеризуются пониженной способностью инкорпорировать внеклеточные липиды; синтезируют гликозаминогликаны и коллаген *in vitro*.

В зависимости от морфологических особенностей выделяют дифференцированные и недифференцированные ГМК (Lindner, 1969); медициты интимоциты (миоинтимальные клетки) (O'Neal, 1977). Hadjiisky et al. (1980) различают нормальные, атипичные и 5 разновидностей трансформированных клеток.

Особенности иннервации ГМК положены в основу классификации Burnstock and Costa (1976), в соответствии с которой существует 3 типа гладких мышц: 1) с высокой плотностью адренергической иннервации и узкощелевыми нервно-мышечными синапсами; 2) с ассиметрической иннервацией; 3) с низкой плотностью адренергической иннервации и широкими синаптическими щелями.

Вывод, который следует из представленного здесь многообразия классификаций гладких мышц, состоит в том, что данные о структурной, функциональной и регуляторной неоднородности ГМК сосудов необходимо учитывать при анализе видовых, возрастных и регионарных различий метаболизма сосудистой стенки в условиях нормы и патологии.

2.1.2. Эндотелиальные клетки

Эндотелиальные клетки, хотя и составляют несущественный по своей массе компонент сосудистой стенки, являются высоко активными с функциональной и биохимической точки зрения образованиями.

В соответствии с расчетами, выполненными для человека массой 70 кг, общая площадь сосудистой поверхности, которую выстилают эндотелиальные клетки, составляет 700 м², а общая масса эндотелия равна 1000-1500 г, что вполне сопоставимо с массой печени (Gerlach et al., 1985).

Изучение обмена веществ в эндотелиальных клетках связано с большими методическими трудностями, поскольку применение традиционных биохимических методов исследования в силу недостаточной массы эндотелия является ограниченным. Поэтому часто пользуются косвенными оценками метаболической активности эндотелия, многие из которых основаны на данных современных электронномикроскопических методов исследования и на изучении эндотелиальных клеток в культуре ткани.

В настоящее время принято считать, что для эндотелиальных клеток характерна высокая интенсивность обмена веществ. Об этом, в частности, свидетельствуют данные о том, что повреждение эндотелиальных клеток в процессе приготовления сосудистых препаратов существенно уменьшает интенсивность энергетического обмена сосудистой стенки в целом (A.D. Morrison et al., 1976). Уже в первые минуты гипоксии отмечаются выраженные электронномикроскопические признаки повреждения эндотелиоцитов, в то время как в гладкомышечных клетках подобные признаки возникают гораздо позже (Jellinek, 1977).

Высокая интенсивность обмена веществ в эндотелиальных клетках становится понятной, если учесть то многообразие функций, которое выполняет эндотелий кровеносных сосудов. В таблице 2 обобщены имеющиеся сведения о функциональной и метаболической активности сосудистого эндотелия.

Таблица 2

Функции эндотелиальных клеток

I. Барьерные функции:

1. Поддержание целостности эндотелиальных клеток - физиологическая регенерация;
2. Репарация поврежденного эндотелия - пролиферация эндотелиальных клеток;
3. Синтез и секреция компонентов базальной мембраны и соединительного матрикса (коллагена, эластана, гликозаминогликанов, фибринектина, ламинина);
4. Участие в гемостазе - синтез фактора Виллебранда, V фактора свертывания крови, тканевого тромбопластина, тромбоспондина.

II. Транспортные функции:

1. Микровезикулярный транспорт — эндо- и экзоцитоз;
2. Образование межэндотелиальных каналов или увеличение

просвета уже существующих за счет контрактильных элементов эндотелиальных клеток.

III. Поддержание тромборезистентности:

1. Образование и освобождение простаглицлина;
2. Образование аденозина;
3. Расщепление тромбоцитарной АДФ мембранной АДФ-азой;
4. Активация протеина С эндотелиальным тромбомодулином;
5. Синтез гепариноподобных мембранных протеогликанов;
6. Секреция активатора плазминогена.

IV. Метаболические функции:

1. Синтез рениноподобного фермента и образование ангиотензина I;
2. Превращение ангиотензина I в ангиотензин II с помощью ангиотензинпревращающего фермента эндотелиоцитов;
3. Расщепление физиологически активных полипептидов (ангиотензина II, кининов);
4. Разрушение биогенных аминов (катехоламинов, гистамина, серотонина);
5. Синтез и освобождение хемотаксического фактора для моноцитов;
6. Гидролиз липопротеидов мембранной липопротеидлипазой.

V. Взаимодействие с гладкомышечными клетками:

1. Регуляция тонусов сосудов путем синтеза и освобождения эндотелийзависимого релаксирующего фактора, фактора гиперполяризации, эндотелия;
2. Регуляция пролиферативной активности ГМК путем синтеза фактора роста эндотелиального происхождения и ингибиторов пролиферации ГМК.

Обращает на себя внимание, что многие специализированные функции эндотелиальных клеток являются энергозависимыми. Это прежде всего относится к функциям, связанным с контрактильным аппаратом клеток (сокращение эндотелиоцитов, эндо- и экзоцитоз), а также с их синтетической активностью (синтез компонентов базальной мембраны и соединительнотканного матрикса, синтез факторов свертывания крови и веществ, обладающих антиагрегаторной активностью; образование ферментов метаболизма физиологически активных веществ и др.)

Необходимо отметить, что эндотелиальные клетки одного и того же сосуда, как и гладкомышечные, неоднородны по своим структурным, функциональным, регуляторным, а следо-

вательно, и биохимическим свойствам (В.С.Репин с соавт., 1983; Lindner, 1978; Gerlach et al., 1985). В то же время показано, что все эндотелиальные клетки располагают ферментными системами, обеспечивающими функционирование известных сегодня путей обмена углеводов, жиров, белков и нуклеиновых кислот (Gerlach et al., 1985).

2.2. Пути освобождения энергии в сосудистой стенке

2.2.1. Источники энергии

В настоящее время накоплено большое количество данных, свидетельствующих о том, что источниками энергии в стенке сосудов могут быть все классы питательных веществ (углеводы, жиры, белки), а также промежуточные продукты их метаболизма (рис. 3).

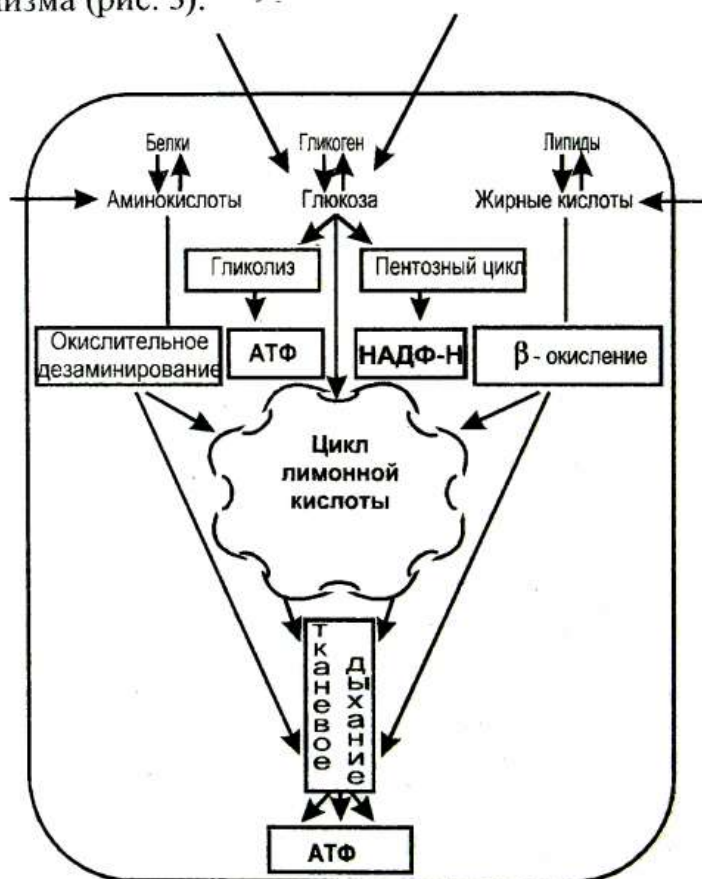


Рис. 3. Основные пути освобождения свободной энергии питательных веществ

Однако вопрос о значении каждого из названных классов веществ в энергообеспечении сосудов остается открытым, поскольку в литературе приводятся данные, существенно противоречащие друг другу. Нет единой точки зрения и по вопросу о роли экзогенных и эндогенных субстратов в энергетическом снабжении сосудов.

Значение разных источников энергии в метаболизме сосудистой стенки чаще всего оценивают по величине дыхательного коэффициента, а также по способности субстратов восстанавливать сократительную активность сосудистых полосок с истощенными эндогенными источниками энергии. Кроме того, для этих целей используют информацию об интенсивности утилизации экзогенных субстратов, которую получают в опытах по изучению скорости их поглощения и окисления сосудистой стенкой.

Углеводы

В 50-60 годы сформулировано положение о том, что основным источником энергии в сосудистой стенке являются углеводы. Такой вывод был сделан на основании определения дыхательного коэффициента, который у большинства кровеносных сосудов оказался равен величине 0,9 - 1,0 (Howard and Sears, 1964; Kosan and Burton, 1966; Lundholm et al., 1974).

В выполненных нами собственных исследованиях был определен дыхательный коэффициент артериальных и венозных сосудов кроликов при инкубации их полосок в растворе Кребса, содержащем глюкозу (10 ммоль/л). Оказалось, что значения дыхательных коэффициентов равны: в грудной аорте - 0,96; брюшной аорте - 0,91; общей сонной артерии - 0,95; легочной артерии - 0,95; задней полой вене - 0,94; воротной вене - 0,96.

Таким образом, полученные нами данные также свидетельствуют о том, что основным источником энергии в сосудистой стенке могут быть углеводы. Однако, подобный вывод, по всей вероятности, является справедливым только для условий *in vitro*, когда экзогенные энергетические субстраты в среде инкубации либо вообще отсутствуют, либо в качестве таковых используется глюкоза. Во всяком случае, представленные ниже данные (E.S. Morrison et al., 1972, 1977; Chace and Odessey, 1981) позволяют думать, что в условиях *in vivo*, когда сосудистая стенка имеет возможность "выбирать" энергетические субстраты, роль углеводов как источников энергии в сосудах ниже, чем следовало полагать на основании приведенных величин дыхательного коэффициента.

В качестве источника энергии сосудистая стенка может использовать как эндогенные запасы углеводов в виде гликогена, так и глюкозу, поглощаемую из внеклеточной среды.

Гликоген закономерно обнаруживается в стенке кровеносных сосудов с помощью гистохимических (Lojda, 1966; Fruschelli and Comparini, 1967; Cannon et al., 1982) и биохимических методов исследования (Pantesco et al., 1962; Needleman and Blehm, 1970; Arngqvist et al., 1976). Содержание гликогена в сосудистой стенке весьма изменчиво и в среднем составляет 130-250 мг/100г сырой ткани (Mandel, 1962; Furchgott, 1966; Somlyo and Somlyo, 1968). В интиме сосудов гликоген почти не обнаруживается. Этим, по-видимому, можно объяснить величину дыхательного коэффициента 0,59, определяемую во внутреннем слое сосудов (Kirk et al., 1954) В гладкомышечных клетках сосудов выявляется активность ферментов, участвующих как в синтезе, так и в расщеплении гликогена (гликогенсинтаза, фосфорилаза и др.).

Долгое время считалось, что эндогенные запасы гликогена являются основным источником энергии сосудистой стенки (Furchgott, 1966; Somlyo and Somlyo, 1968). Об этом свидетельствовал, в частности, тот факт, что добавление в инкубационную среду глюкозы не стимулирует тканевое дыхание цельных сегментов сосудов, а величина интенсивности потребления кислорода при этом приближается к величинам эндогенного дыхания (В.В.Креслов, 1968; Ю.В.Быць, 1973; Chattopadhyay, 1962; Henry et al., 1967).

Однако целый ряд фактов поставил под сомнение вывод об исключительности гликогена в качестве источника энергии. С одной стороны, было непонятным, почему запасы гликогена в гладкомышечной ткани сосудов полностью неистощимы. (В.В.Креслов, 1968; Coe et al., 1968; Hellstrand, 1977). Во всяком случае, через 8 часов инкубации сосудистых полосок в среде без субстрата гликогенолиз полностью прекращается, хотя содержание гликогена остается еще довольно большим (Lundholm and Mohme-Lundholm, 1960). С другой стороны, расчеты показали, что в бескислородной среде исходного количества гликогена, при условии, что он единственный источник энергии, должно хватить на 7-10 мин. поддержания сократительной активности сосудистых полосок. На самом деле, даже через 20 мин. аноксии в сосудистой стенке еще остается 36% от исходного содержания гликогена (Paul and Hellstrand, 1984), а продукция лактата и сократительная активность сосудистых полосок сохраняются даже через 1 час инкубации в анаэробных условиях (Lundholm and Mohme-Lundholm, 1960).

В дальнейшем было показано, что в среде, которая не содержит каких-либо экзогенных источников энергии, на утилизацию гликогена идет не более 20% потребляемого сосудистой стенкой кислорода, а при добавлении в среду глюкозы использование гликогена гладкомышечными клетками сосудов вообще прекращается (Odessey and Chace, 1982).

Таким образом, стало очевидным, что поступающая извне глюкоза является более доступным источником для сокращения, чем эндогенные запасы гликогена.

Литературные данные об интенсивности поглощения глюкозы стенкой сосудов разных видов животных весьма многочисленны. Они отражают высокую вариабельность этого показателя. Величина его зависит как от типа изученных сосудов, так и от условий проводимых опытов. Установлено, что интенсивность поглощения глюкозы линейно возрастает по мере увеличения ее концентрации в среде с 1 до 10 мМ (Chobanian et al., 1974). Поглощение глюкозы зависит от температуры и не зависит от содержания в среде ионов натрия, а также не подавляется оубаином (Vinters et al., 1985). По данным одних авторов, рассматриваемый показатель существенно возрастает в анаэробных условиях (Kirk et al., 1954), по данным других - потребление глюкозы сосудистой стенкой в аэробной и анаэробной среде практически одинаково (Winegrad et al., 1965).

С помощью радиоизотопных методов исследования показано, что поглощенная сосудистой стенкой глюкоза подвергается катаболическим превращениям с образованием молочной кислоты и CO_2 , а также используется в анаболических процессах: синтезе гликогена, липидов, аминокислот, белков, нуклеиновых кислот, гликозаминогликанов (E.S.Morrison et al., 1972; Newmark et al., 1972; Chobanian et al., 1974; E.S.Morrison and Scott, 1974).

Основное количество поглощенной глюкозы используется непосредственно на энергетические потребности сосудистой стенки. По данным разных авторов от 80% до 95% глюкозы подвергается катаболическим превращениям (гликолиз, полное окисление до CO_2 и H_2O , пентозный цикл), остальные 5-20% используются в анаболических процессах.

Одной из особенностей метаболизма сосудистой стенки как брандитрофной ткани является очень высокий удельный вес гликолиза и соответственно низкий - полного окисления в утилизации глюкозы. Представленные в табл.3 данные свидетельствуют о том, что в аорте и хрусталике основное количество поглощенной глюкозы подвергается гликолитическому рас-

Таблица 3

Соотношение гликолиза и полного окисления (%) в утилизации глюкозы стенкой кровеносных сосудов некоторых млекопитающих

Вид животных	Кровеносный сосуд или орган	Возраст	Гликолиз	Полное окисление	Литературный источник
Крысы	аорта		81	19	Mandel, 1962
	хрусталик		75	25	Mandel, 1962
	диафрагма		35	65	Mandel, 1962
	легкие		14,5	85,5	Mandel, 1962
	кора головного мозга		38,5	61,5	Mandel, 1962
	почки		32,3	67,6	Mandel, 1962
Кролики	аорта		75,0	25,0	Pantesco et al., 1962
	аорта		80,0	20,0	Mandel, 1962
	грудная аорта		84,0	16,0	Jensen, 1967
	толстая кишка		75,4	24,6	Arnqvist, 1973
Собаки	артерии		98,0	2,0	Beaconsfield 1962b
Крупный рогатый скот	аорта (интимма+внутренняя часть меди)	молодые	82,5	17,5	Fontaine et al., 1968
		старые	85,6	14,4	
	аорта	молодые	74,0	26,0	Pantesco et al., 1962
		старые	83,0	17,0	
	нижняя полая вена	молодые	57,0	43,0	Pantesco et al., 1962
		старые	72,0	28,0	
	аорта	старые	90,5	9,5	Mandel, 1962
артерии		60,0	40,0	Kresse et al., 1970	
вены		20,0	80,0	Kresse et al., 1970	
брыжеечные артерии		36,9	73,1	Arnqvist, 1973	
Человек	артерии		91,0	9,0	Kirk, 1969
	артерии		69,3	30,7	Fontaine et al., 1960
	печень		37,0	63,0	Fontaine et al., 1960
	большая подкожная вена		81,3	18,7	Laszt, 1971

щеплению до молочной кислоты, в то время как в диафрагме и паренхиматозных органах главный путь деградации глюкозы - ее полное окисление до CO_2 и H_2O .

В табл. 4 представлены данные литературы об изоферментном составе одного из ферментов гликолиза - лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сосудистой стенки. Процентное содержание изоферментов ЛДГ, как известно, косвенно отражает соотношение между аэробными и анаэробными процессами в тканях (Dawson et al., 1964). Показано, что преобладание анодных фракций (ЛДГ₁, ЛДГ₂) является признаком преимущественно аэробного типа обмена, тогда как высокое содержание катодных фракций (ЛДГ₄, ЛДГ₅) свидетельствует об интенсивно протекающих реакциях анаэробного гликолиза.

Представленные данные позволяют прийти к заключению, что в стенке артериальных сосудов, в отличие от тканей сердца, легких, венозных сосудов, процессы анаэробного гликолиза существенно преобладают над реакциями, в которых участвуют "аэробные" изоферменты ЛДГ.

Завершая анализ работ, посвященных углеводам как источнику энергии в сосудистой стенке, следует отметить, что ведущая роль этих соединений в энергообеспечении сосудов в условиях *in vivo* ставится некоторыми авторами под сомнение. Так, Chace and Odessey (1981) показали, что в присутствии физиологических концентраций других субстратов (аминокислот, свободных жирных кислот, кетоновых тел) на окисление глюкозы приходится только 5% потребляемого кислорода, а доля гликолиза в общей продукции АТФ составляет всего лишь 23%. По данным E.S. Morrison et al. (1972) в аорте кроликов, свиней и обезьян только 4-14% общего количества поглощаемого кислорода идет на окисление глюкозы в цикле Кребса, следовательно остальные 86-96% кислорода используются на окисление неуглеводных субстратов.

Жиры

Наряду с углеводами важным источником энергии в сосудистой стенке могут быть и свободные жирные кислоты, как эндогенные, так и поступающие в сосудистую стенку извне (Coe et al., 1968). Hashimoto and Dayton (1971) установили целый ряд закономерностей утилизации экзогенных жирных кислот аортальной стенкой крыс в условиях инкубации *in vitro*. Используя меченые углеродом жирные кислоты с разной длиной цепи, они определили интенсивность их поглощения по суммарной скорости включения ^{14}C в $^{14}\text{CO}_2$, липиды и водо-

Таблица 4
Изоферментный спектр лактатдегидрогеназы в сосудистой стенке
и некоторых тканях разных видов животных (%)

Вид животных	Кровеносный сосуд или орган	ЛДГ ₁	ЛДГ ₂	ЛДГ ₃	ЛДГ ₄	ЛДГ ₅	Литературный источник
Крысы	грудная аорта	7,3	39,0	29,0	21,1	3,5	Wohlrab and Götze, 1974
	брюшная аорта	6,7	30,3	27,3	32,2	3,4	
	аорта	4,4	32,5	36,0	23,2	3,9	Lojda and Fric, 1966
Морские свинки	аорта	26,7	30,8	33,1	9,4	0	
Кролики	аорта	39,2	45,2	14,4	1,2	0	Hellung-Larsen et al., 1968
	дуга аорты	35,0	40,0	23,0	2,0	0	
	грудная аорта	40,0	42,0	17,0	1,0	0	
	брюшная аорта	34,0	40,0	19,0	7,0	0	
	сердце	95,0	5,0	0	0	0	
	легкие	25,0	34,0	30,0	10,0	1,0	
	печень	6,0	12,0	23,0	33,0	26,0	
Собаки	аорта	5,6	24,6	33,2	22,3	14,3	Zemplenyi and Blankenhorn, 1972
	нижняя полая вена	23,9	31,4	27,9	11,1	5,7	
Свиньи	аорта	15,6	28,3	41,6	13,3	1,2	
	нижняя полая вена	49,9	31,9	17,9	0	0	
Человек	аорта (интима)	1,0	8,0	9,0	47,0	35,0	Lojda and Fric, 1968
	аорта (медиа)	1,0	8,0	8,0	43,0	40,0	

растворимые продукты. Оказалось, что интенсивность поглощения жирных кислот обратно пропорциональна длине их цепи и убывает в такой последовательности: октаноат, деканоат, миристанат, лаурат, пальмитат, стеарат. Имеют место существенные различия в дальнейшей утилизации поглощенных жирных кислот. Так, основная масса среднецепочечных жирных кислот (от 85 до 99,97%) подвергается полному окислению до CO_2 , в то время как для жирных кислот с большой длиной углерод-

ной цепи аналогичный показатель составляет 33-64%. В соответствии с этим включение свободных жирных кислот в триглицериды и фосфолипиды путем эстерификации возрастает с увеличением длины углеродной цепи. По данным Chase and Odessey (1981), при инкубации грудной аорты кроликов в течение 5 часов в среде с мечеными длинноцепочечными жирными кислотами 90-100% метки включается в их эфиры, причем доля ди- и триглицеридов составляет 75-80%, а фосфолипидов - 15-20%. Высказана точка зрения, согласно которой эстерификация жирных кислот в связи с существующей компартментализацией жирового обмена является необходимым этапом вовлечения свободных жирных кислот в окислительные процессы (Odessey and Chase, 1982).

Эндогенные жирные кислоты, запасаемые в виде триглицеридов, являются главным источником энергии в покоящихся гладкомышечных клетках артерий. К такому выводу пришли Odessey and Chase (1982) при изучении утилизации жирных кислот аортальной стенкой кроликов. Авторы установили, что суммарная скорость окисления экзогенного пальмитата и эндогенных жирных кислот равна 0,236 мкМ/г.час., что эквивалентно потреблению кислорода - 5,43 мкМ/г.час. Поскольку фактическая интенсивность поглощения кислорода аортальной стенкой составила в среднем 6,02 мкМ/г.час, то был сделан вывод о том, что на окисление свободных жирных кислот расходуется 90 % потребляемого кислорода.

За счет эндогенных липидов сосудистая стенка может поддерживать свою жизнеспособность в среде без субстратов в течение 2 часов и более, т.е. даже тогда, когда деградация гликогена и гликолиз полностью прекращаются (Hellstrand, 1977).

Аминокислоты

Кроме углеводов и свободных жирных кислот, третьим источником энергии в сосудистой стенке теоретически могут быть аминокислоты. Для удовлетворения энергетических потребностей стенки сосудов в принципе могут использоваться как аминокислоты, поступающие извне, так и освобождающиеся непосредственно из клеточных белков в процессе протеолиза.

Роль экзогенных аминокислот в энергоснабжении сосудистой стенки изучалась с помощью меченых по углероду соединений. Оказалось, что не все аминокислоты поглощаются стенкой сосудов. Это относится к таким аминокислотам, как

гистидин, тирозин, лизин, аргинин, глицин, фенилаланин (E.S.Morrison et al., 1977; Chace and Odessey, 1981). Измерение концентрации $^{14}\text{CO}_2$ показало, что интенсивность окисления аминокислот в аортальной стенке свиньи убывает в такой последовательности: глутамин, глутамат, серин, аспартат, аланин. Остальные поглощаемые аминокислоты: лейцин, изолейцин, валин, пролин - подвергаются окислению в очень малой степени (E.S.Morrison et al., 1976). В противоположность этому, Chace and Odessey (1981) показали, что в грудной аорте кроликов аминокислоты с разветвленной цепью (лейцин и валин) окисляются со скоростью, которая приближается или превышает скорость окисления глюкозы, а интенсивность окисления глутамина и аспартата составляет 1/2 - 1/4 скорости окислительного расщепления глюкозы.

Установлено, что скорость окисления ряда аминокислот увеличивается с увеличением их концентрации в инкубационной среде. По мнению E.S.Morrison et al. (1976), высокие концентрации свободных аминокислот, определяемые в аортальной стенке, могут свидетельствовать о важной роли их окисления в энергообеспечении сосудов.

Вторым источником аминокислот в сосудистой стенке могут быть процессы гидролитического расщепления поглощаемых сывороточных белков и эндогенных белков клеток.

Odessey and Chace (1982) предприняли попытку оценить энергетический вклад эндогенных белков сосудистой стенки в условиях ее 4-х часовой инкубации в среде, лишенной субстратов. Оказалось, что скорость спонтанного протеолиза, определяемая по выделению неметаболизируемой аминокислоты - тирозина, составляет от 0,023 до 0,033 мкМ/г.час. Если предположить, что освобождение аминокислот в процессе протеолиза идет пропорционально их соотношению в белках гладкомышечных клеток, то можно подсчитать, сколько освобождается способных к окислению аминокислот. При проведении подобных расчетов было установлено, что для окисления освободившихся аминокислот необходимо 0,44-0,63 мкМ/г.час кислорода, что соответствует 7-10% общего количества кислорода, потребляемого аортальной стенкой. Однако, при внесении в среду ингибитора окислительного дезаминирования аминокислот - аминооксиацетата, отношение АТФ/АДФ не меняется. На основании этого был сделан вывод о том, что аминокислоты не являются важным эндогенным источником энергии в покоящихся гладкомышечных клетках сосудов.

Промежуточные продукты метаболизма

Сосудистая стенка может использовать в качестве источника энергии и промежуточные продукты обмена веществ, поступающие из крови: лактат, пируват, кетоновые тела. Было показано, что указанные метаболиты эффективно восстанавливают сократительную способность сосудистых полосок после предварительного истощения эндогенных источников энергии (Furchgott, 1966; Coe et al., 1968).

Kutchai et al. (1978) установили, что l- и d-лактат проникают из инкубационной среды в артериальную стенку крыс и там метаболизируются до конечных продуктов H_2O и CO_2 . Поглощение лактата клетками происходит только при наличии в среде кислорода и глюкозы. Это свидетельствует о том, что поступление лактата в клетки не является процессом простой диффузии, а опосредовано энергозависимой системой транспорта.

Кетоновые тела (ацетоацетат, β -оксибутират), но не ацетон, способны окисляться в артериальной стенке, причем со скоростью, которая превышает скорость окисления глюкозы (Chace and Odessey, 1981). На окисление кетоновых тел в сосудистой стенке может расходоваться 8-16% потребляемого кислорода.

Экзогенные интермедиаты цикла Кребса, в частности сукцинат, способны восстанавливать сократительную способность артериальных гладкомышечных клеток с предварительно истощенными эндогенными источниками энергии (Furchgott, 1966). В то же время Coe et al. (1968) не обнаружили подобного эффекта при внесении в среду цитрата, α -кетоглутарата, сукцината, фумарата, малата. Только оксалоацетат частично восстанавливал сократительную способность сосудистых полосок. На основании результатов этих исследований авторы пришли к заключению, что экзогенные интермедиаты цикла Кребса не способны проникать через плазматическую и митохондриальную мембраны клеток.

Следует однако отметить, что такой вывод противоречит хорошо известным фактам о том, что добавление в среду промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот стимулирует тканевое дыхание сосудистой стенки (Ю.В.Быць, 1973; А.И.Смикодуб, 1976; Majer and Haimovici, 1965).

Представленные в главе 17 данные собственных исследований о влиянии энергетических субстратов на метаболизм сосудистой стенки свидетельствуют о том, что интермедиаты цикла Кребса (цитрат, α -кетоглутарат, сукцинат, малат), а так-

же пируват способны повышать интенсивность потребления кислорода изолированными полосками артерий и вен собак при внесении этих субстратов в инкубационную среду.

2.2.2. Гликолиз и гликогенолиз

Гликолиз - расщепление глюкозы до молочной кислоты, - является одним из центральных метаболических путей сосудистой стенки.

Характерной особенностью гликолиза сосудистой стенки является то, что он интенсивно протекает даже в аэробных условиях, т.е. тогда, когда у большинства тканей происходит выраженное угнетение гликолитических процессов.

Как уже отмечалось, в стенке артериальных сосудов гликолитическому расщеплению в аэробных условиях подвергается в среднем 60-80% поглощаемой из среды глюкозы, что намного больше, чем в скелетных мышцах, миокарде и паренхиматозных органах.

Кроме глюкозы, поступающей в сосудистую стенку из окружающей среды, бескислородному расщеплению могут подвергаться и гликозильные остатки, освобождающиеся из эндогенного гликогена в процессе его фосфоролиза. Такой путь катаболизма углеводов получил название гликогенолиза. Начиная с глюкозо-6-фосфата - одного из начальных промежуточных продуктов - процессы гликолиза и гликогенолиза протекают идентично. По данным Lundholm and Mohme-Lundholm (1960) интенсивность гликогенолиза, определяемая по убыли гликогена, зависит от времени года и находится в пределах от 35 до 75 мг на 100 г сырой массы в час.

В стенке кровеносных сосудов с помощью биохимических и гистохимических методов исследования обнаруживается полный набор ферментов гликолиза и гликогенолиза (Fontaine et al., 1960; Kittinger et al., 1962; Mandel, 1962; Winegrad et al., 1965; Lojda, 1966; Adams, 1967; Rubinstein et al., 1968; Kresse and Wessels, 1969; Wahl and Sanwald, 1969; Masumura et al., 1979). Исчерпывающая информация о гликолитических ферментах сосудистой стенки представлена в монографиях Zemplenyi (1968) и Kirk (1969).

Показано, что наибольшая активность ферментов гликолиза определяется, как правило, в средней оболочке артерий, а именно в средней трети меди - зоне, которая, как уже отмечалось, находится в самых неблагоприятных условиях трофического обеспечения (Zemplenyi, 1974).

Одним из интегральных показателей, характеризующих активность гликолитических процессов в сосудистой стенке, является интенсивность образования в ней молочной кислоты.

Образовавшаяся в процессе гликолиза молочная кислота должна покинуть клетки. Это происходит только после того, как концентрация лактата в гладкомышечных клетках сосудов станет в 60-70 раз больше, чем во внеклеточной среде (Lundholm and Mohme-Lundholm, 1960). До достижения высоких концентраций молочной кислоты в клетках ее свободная диффузия через неповрежденные плазматические мембраны не происходит, поскольку молочная кислота находится в ионизированном состоянии - в виде аниона лактата. Furchgott and Wales (1951) полагают, что только недиссоциированная форма лактата может покинуть клетки. При уменьшении pH в цитоплазме, обусловленном накоплением молочной кислоты, концентрация недиссоциированного лактата возрастает и он приобретает способность переходить во внеклеточное пространство. Вопрос о механизмах трансмембранного транспорта лактата остается открытым. В целом ряде работ постулируется существование особых транспортных систем, обеспечивающих перенос лактата из цитоплазмы во внеклеточную среду (Ленинджер, 1985).

Каков бы ни был механизм трансмембранного транспорта лактата, доказанным считается тот факт, что существует порог концентрации молочной кислоты в сосудистой стенке, выше которого весь образующийся лактат выходит в инкубационную среду, а концентрация его в тканях остается постоянной (Peterson and Paul, 1974). Благодаря этому оказалось возможным определять интенсивность образования молочной кислоты сосудистой стенкой в условиях ее длительной инкубации по приросту лактата в инкубационной среде. Литературные данные таких исследований представлены в табл. 5.

Как следует из таблицы, кровеносные сосуды разных видов животных способны продуцировать молочную кислоту в аэробных условиях инкубации. Интенсивность образования лактата зависит от целого ряда факторов и находится в пределах от 1,5 до 36 мкМ/г/ч. Следует отметить, что свойство продуцировать лактат в аэробных условиях инкубации характерно для небольшого числа типов клеток: кроме гладкомышечных клеток сосудов, для эритроцитов, клеток почек и опухолевых клеток (Paul, 1983). Lehninger (1959) считает, что благодаря интенсивному аэробному гликолизу в толще артериальной

Таблица 5

Продукция молочной кислоты (Улакт.) в стенке кровеносных сосудов некоторых видов животных и человека в аэробных условиях (мкМ/г./ч⁻¹.)

Вид животных	Кровеносный сосуд	Улакт.	Литературный источник
Крысы	легочная артерия	12,54	Paul, 1983
	грудная аорта	6,72	Garwitz et al., 1984
	воротная вена	15,0	Hellstrand and Paul, 1983
Кролики	грудная аорта	5,0	Stange and Papenberg, 1978
	брюшная аорта	5,3	
	грудная аорта	4,83	Fontaine et al., 1968
	грудная аорта	3,40	E.S.Morrison et al., 1972
	грудная аорта	8,6	Chace and Odessey, 1981
	легочная артерия	10,62	Paul, 1983
Куры	дуга аорты	20,0	Rifkind and Munro, 1963
	грудная аорта	13,3	
	брюшная аорта	14,4	
Собаки	легочная артерия	7,38	Paul, 1983
Свиньи	грудная аорта	13,0	Pettersson and Lundholm, 1985
	брюшная аорта	11,0	
	сонная артерия	15,0	
	брыжеечная артерия	3,0	
	почечная артерия	3,0	
Крупный рогатый скот	аорта	7,52	Mandel, 1962
	брыжеечная артерия	12,0	Lundholm et al., 1960
	вены	2,24	Pantesco et al., 1962
Обезьяны	аорта	4,87	E.S.Morrison et al., 1972
Человек	артерии	2,22	Fontaine et al., 1960
	подкожная вена	5,0	Laszt, 1971

стенки создается низкое рН, что предохраняет сосудистую ткань от отложения солей кальция и кальцификации.

В анаэробных условиях инкубации молочная кислота является практически единственным метаболитом глюкозы. Долгое время считалось, что для сосудистой стенки характерен ослабленный эффект Пастера, либо полное его отсутствие. Об этом свидетельствовал сравнительно небольшой процент (17-50%) прироста лактата при переходе от аэробных условий инку-

Таблица 6

Эффект Пастера в стенке кровеносных сосудов некоторых видов животных

Литературный источник	Кровеносный сосуд	% увеличения интенсивности гликолиза при переходе от аэробных к анаэробным условиям инкубации
ОСЛАБЛЕННЫЙ ЭФФЕКТ ПАСТЕРА		
Kirk et al., 1954	аорта собак	27
	аорта человека	30
Beaconsfield, 1962	аорта собак	17
Chattopadhyay, 1962	аорта кроликов	28
Savino et al., 1965	аорта крыс	50
ВЫРАЖЕННЫЙ ЭФФЕКТ ПАСТЕРА		
Lundholm and Mohme-Lundholm, 1962	брыжеечные артерии быка	500
Pettersson and Paul, 1974	брыжеечные артерии быка	280
Arnqvist et al., 1976	грудная аорта быков	100
	сонная артерия быков	200-300
	брыжеечные артерии быков	400
A.D.Morrison et al., 1976	грудная аорта кроликов	383
Kutchai and Geddis, 1984	грудная аорта крыс	447
Scott et al., 1970	грудная аорта свиньи	160
Hellstrand, 1977	воротная вена крыс	270
Pettersson and Lundholm, 1985	грудная аорта свиньи	100
	брюшная аорта свиньи	150
	сонная артерия свиньи	145
	брыжеечные артерии свиньи	300
	почечные артерии свиньи	350

бации к анаэробным (табл. 6). Относительная независимость гликолиза от напряжения O_2 ставила сосудистую стенку в один ряд с сетчаткой глаза и опухолевой тканью, в отношении которых давно был известен факт угнетения эффекта Пастера.

Однако позже были выполнены работы, в которых удалось продемонстрировать выраженный эффект Пастера в сосу-

дах разных видов животных. Ранее полученные результаты стали объяснять методическим несовершенством проводимых опытов, а именно предварительным охлаждением сосудов и их повреждением в процессе приготовления препаратов (Scott et al., 1970; A.D.Morrison et al., 1976; Pettersson and Lundholm, 1985).

Регуляция гликолиза и гликогенолиза в сосудистой стенке подчиняется общим закономерностям регуляции этого процесса (Г. Малер и Ю. Кордес, 1970; Э. Гоффман, 1971; Э. Ньюхолм и К. Старт, 1977; А. Ленинджер, 1985). В условиях достаточного количества субстратов и НАД регуляторные влияния осуществляются с помощью положительных и отрицательных модуляторов через четыре аллостерических фермента: фосфорилазу, гексокиназу, фосфофруктокиназу и пируваткиназу. Kutchai and Geddis (1970) показали, что скорость гликолиза в артериальной стенке регулируется концентрацией АДФ и неорганического фосфата, которые являются активаторами вышеперечисленных ферментов. Поскольку концентрация АДФ определяется скоростью гидролиза АТФ, то в конечном счете активность процессов утилизации АТФ определяет интенсивность гликолитических процессов в сосудистой стенке.

2.2.3. Цикл лимонной кислоты

Полное окисление питательных веществ до конечных продуктов CO_2 и H_2O происходит при участии цикла лимонной кислоты, реакции которого осуществляются с помощью соответствующих ферментов и мультиферментных комплексов.

С точки зрения резистентности сосудов к развитию склеротических поражений важным является вывод, к которому пришли Zemplenyi and Rosenstein (1975) на основании сравнительного изучения пируват- и-кетоглутаратдегидрогеназных комплексов аортальной стенки. Авторы установили, что наследственно обусловленные или приобретенные нарушения активности дигидролипоилдегидрогеназы - одного из компонентов указанных комплексов - сочетаются с повышенной чувствительностью аорты к спонтанным и индуцированным атеросклеротическим поражениям. Повышенная уязвимость артерий с дефектами дигидролипоилдегидрогеназы обусловлена, по мнению авторов, угнетением реакций цикла Кребса и, как следствие, нарушениями ресинтеза АТФ в сосудистой стенке.

Довольно подробно изучена в сосудистой стенке еще одна мультиферментная система, получившая название "сукцинатоксидаза" (Kirk, 1969). В состав сукцинатоксидазного комплек-

са входят фермент сукцинатдегидрогеназа, молекула которого содержит ковалентно связанный ФАД; промежуточные переносчики электронов (убихинон, цитохромы в, с1, с) и фермент цитохромоксидаза. Активность сукцинатоксидазы сосудистой стенки оценивают манометрическим методом по потреблению кислорода сосудистой тканью в условиях ее инкубации с сукцинатом. В многочисленных исследованиях было показано, что сукцинатоксидазная система в сосудистой стенке очень активна. Об этом свидетельствуют опыты, в которых показано, что интенсивность потребления кислорода стенкой разных сосудов от 2 до 20 раз выше в среде с сукцинатом по сравнению с эндогенным дыханием или с дыханием в присутствии глюкозы (Brahen and Krantz, 1955; Chattopadhyay, 1961; Whereat, 1961; Laszt, 1976). Внесение в среду малоната полностью угнетает сукцинатоксидазную активность сосудистой стенки (Zemplenyi, 1968).

Остальные ферменты цикла Кребса (цитратсинтаза, аконитаза, изоцитратдегидрогеназа, фумараза, малатдегидрогеназа) также постоянно обнаруживаются в стенке сосудов как с помощью биохимических, так и гистохимических методов исследования (Ю.В.Постнов, 1967; В.Анестиади и С.Руссу, 1973; Adams, 1967; Zemplenyi, 1968; Kirk, 1969). Следует отметить, что минимальная активность дегидрогеназ цикла Кребса определяется в средней трети меди артерий - зоне, наиболее подверженной артериосклеротическим поражениям.

2.2.4. Тканевое дыхание

Тканевое (клеточное) дыхание - один из основных механизмов энергопродукции - протекает с потреблением кислорода. Поэтому в качестве одного из показателей интенсивности рассматриваемого процесса давно используется интенсивность поглощения кислорода соответствующими биологическими объектами, в том числе и сосудистой стенкой.

В связи с этим всегда возникает вопрос, в какой степени величины потребления кислорода изучаемыми структурами отражают интенсивность протекающего в них тканевого дыхания. Правомочность постановки такого вопроса основана на том, что тканевое дыхание является не единственным потребителем кислорода в клетке. Существует целый ряд химических реакций, протекающих в клетках с потреблением кислорода (А.И.Арчаков с соавт., 1973; Л.Д.Лукьянова с соавт., 1982; Г.Малер и Ю.Кордес, 1970; А.Ленинджер, 1985).

Суммируя данные разных авторов, можно выделить следующие типы кислородзависимых процессов, происходящих в клетках:

1. Тканевое или клеточное дыхание. Протекает в митохондриях с участием ферментов, локализованных во внутренней митохондриальной мембране. Восстановление кислорода обеспечивается ферментом цитохромоксидазой. Тканевое дыхание является универсальным источником энергии для ресинтеза АТФ и единственным механизмом использования кислорода для этих целей.

2. Микросомальное окисление. Осуществляется в эндоплазматическом ретикулуме клеток. В реакциях микросомального окисления происходит непосредственное соединение кислорода с соответствующими субстратами под действием ферментов оксигеназ. Описаны 2 разновидности оксигеназ: диоксигеназы - обеспечивают включение двух атомов кислорода в субстрат и монооксигеназы (они же гидроксилазы) - осуществляют включение в субстрат только одного атома кислорода, а второй при этом восстанавливается в H_2O . Микросомальное окисление является элементом вторичных метаболических путей, основные функции которых состоят в биотрансформации вредных для клетки и организма соединений, а также в синтезе целого ряда физиологически активных веществ, в том числе и гормонов.

3. Перекисьгениерирующие процессы. Осуществляются в различных клеточных структурах, но главным образом в пероксисомах (Ф. Панченко с соавт., 1981). Сопровождаются образованием гидроперекисей и перекиси водорода под действием ферментов оксида. Обеспечивают деградацию целого ряда соединений, в том числе аминокислот и пуринов. В макрофагах существуют специализированные перекисьгениерирующие системы, функция которых состоит в уничтожении чужеродных биологических объектов.

4. Перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот. Является разновидностью свободнорадикального окисления. Значение этого процесса для нормальной жизнедеятельности клеток изучено недостаточно. В условиях патологии перекисное окисление липидов является универсальным механизмом повреждения клеточных мембран.

Вопрос о соотношении тканевого дыхания и альтернативных кислородутилизирующих процессов в сосудистой стенке остается открытым.

В лаборатории Benditt была впервые продемонстрирована возможность микросомального окисления в стенке кровеносных сосудов. Так в гомогенатах аортальной ткани человека, обезьян, кроликов и кур была выявлена постоянная, хотя и низкая, монооксигеназная активность при использовании в качестве субстратов бензпирена и диметилбензантрацена. В аортальной ткани обезьян обнаружен цитохром P_{450} - один из центральных компонентов ферментативной системы микросомального окисления. В культуре гладкомышечных клеток артерий человека показана возможность превращения полициклических ароматических углеводородов в различные метаболиты с помощью соответствующих ферментных систем (Benditt and Gown, 1980).

Переокисляющие процессы в сосудистой стенке могут быть обусловлены макрофагами, поступающими сюда из протекающей по сосудам крови. Появление моноцитов в стенке сосудов и высокая их функциональная активность часто отмечаются в условиях развития патологии, в частности при атеросклерозе (Habenicht et al., 1984).

Что касается перекисного окисления липидов в сосудистой стенке, то интенсивность этого процесса в естественных условиях трудно оценить. Однако хорошо известно, что активация перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот закономерно происходит в условиях антиоксидантной недостаточности и может быть одним из патогенетических механизмов ангиосклероза (О.Н.Воскресенский, 1981).

Таким образом, мы не располагаем сегодня данными, которые позволили бы количественно оценить вклад вторичных метаболических путей в потребление кислорода сосудистой стенкой. Однако, если исходить из того, что даже в паренхиматозных клетках с хорошо развитыми альтернативными механизмами утилизации кислорода около 90% потребляемого кислорода используется в процессах тканевого дыхания, то правомерным является положение о том, что и в сосудистой стенке основная масса поглощаемого кислорода восстанавливается в митохондриях благодаря функционированию дыхательной цепи, а следовательно, для оценки интенсивности тканевого дыхания сосудистой стенки может быть использован показатель интенсивности потребления кислорода.

В настоящее время накоплен обширный фактический материал об интенсивности потребления кислорода стенкой разных сосудов у разных видов животных. Имеющиеся в литературе сведения по этому вопросу обобщены в табл. 7.

Следует отметить, что на интенсивность потребления кислорода сосудистой стенкой оказывает влияние целый ряд методических особенностей проводимых опытов.

Одним из факторов, который должен учитываться при анализе метаболической активности сосудистой стенки, является способ забоя подопытного животного. Существующие способы (декапитация, воздушная эмболия, воздействие электрическим током и др.) сопровождаются развитием более или менее длительного агонального состояния, в течение которого могут иметь место сложные нейрогенные и гуморальные влияния на сосуды. Вопрос о выраженности таких влияний на метаболизм сосудистой стенки остается открытым. Тем не менее ряд авторов предлагает осуществлять наркотизацию животных перед их забоем или же введение седативных препаратов и α -адреноблокаторов (A.D. Morrison et al., 1976). Однако тут возникает и другой вопрос: какое из воздействий оказывает большее влияние на метаболизм сосудов - сам способ умерщвления или вводимые животным фармакологические препараты? Во всяком случае А. Лабори (1970) считает, что результаты, полученные на сосудах наркотизированных животных, следует рассматривать как артефакт.

Время преинкубации и хранения сосудистых образцов также является важным фактором, который необходимо учитывать при оценке окислительной активности сосудистой стенки. Brigs et al. (1949) впервые показали, что в течение первых трех часов величина потребления кислорода аортальной стенкой остается постоянной. Через 8 часов инкубации окислительная активность сосудистой стенки составляет 70% от исходной (Paul and Peterson, 1975). Пребывание артерий в растворе Кребса-Хензелята при $t=5^{\circ}\text{C}$ в течение 1, 2, 3 суток мало отражается на функциональной и метаболической активности сосудистых препаратов (Peterson and Gluck, 1982). При хранении артериальных сосудов собак в растворе Тироде с антисептиком и антибиотиками при $t=1-4^{\circ}\text{C}$ в течение 10 дней 80% сосудистых образцов потребляют кислород с интенсивностью более 40% от исходной. 50% образцов сохраняют респираторную активность и через 3-4 недели хранения (Hierton, 1952). Kirk (1969) обнаружил потребление кислорода аортальной тканью человека через 50 дней, а в отдельных случаях и через 64 дня после смерти при условии хранения сосудов в стерильных условиях при $t=4^{\circ}\text{C}$.

По мнению многих авторов, наиболее приемлемыми для изучения энергетического обмена сосудистой стенки являются

Таблица 7

Интенсивность потребления кислорода стенкой кровеносных сосудов некоторых видов животных и человека (в мкл O_2 /мг сухой ткани/час)

Вид животных	Кровеносный сосуд	Субстрат окисления	Потребление кислорода	Литературный источник
Голуби	аорта		0,9-1,2	Santerre et al., 1974
Куры	дуга аорты, грудная	сукцинат	0,29-0,38	Rifkind and Munro, 1963
Крысы	грудная аорта		2,43	Henderson and McDougall, 1956
	грудная аорта		1,73	Munro et al, 1961
	грудная аорта	глюкоза	1,22-1,49	Wahl and Sanwald, 1963
	грудная аорта	глюкоза без субстрата	1,3-3,5	Malinow and Wagner, 1966
	дуга аорты, грудная	сукцинат	0,9-2,2 1,43-2,11	Simard-Duquesne and Allard, 1967
	брюшная аорта			
Кролики	грудная аорта		0,76	Costa et al., 1950
	грудная аорта		1,1	В.С.Даниленко, 1966
	дуга аорты, грудная	сукцинат	2,10-2,21	Maier and Haimovici, 1957
	брюшная аорта			
	грудная аорта	глюкоза	1,58	Hendersson and McDougall, 1956
	грудная аорта		0,78	Henry et al., 1968
Кошки	грудная аорта	глюкоза	1,25-1,31	Ф.Б.Тринус, 1963
	бедренная артерия	сукцинат	0,52 0,70	А.И.Смикодуб, 1976
Собаки	аорта	глюкоза	0,24	Hierton, 1952
	дуга аорты	сукцинат	2,84	Maier and Haimovici, 1957
	грудная аорта	сукцинат	2,59	Maier and Haimovici, 1957
Овцы	брюшная аорта	сукцинат	1,87	Maier and Haimovici, 1957
	грудная аорта		0,55	Hendersson and McDougall, 1956
Свиньи	грудная аорта		0,43	
Крупный рогатый скот	артерии		0,40	Kresse et al., 1970
	вены		0,72	
Человек	аорта		0,37	Field, 1948
	аорта	глюкоза	0,26	Kirk, 1969
	дуга аорты	сукцинат	0,44-1,0	Maier and Haimovici, 1957
	грудная аорта	сукцинат	0,50-1,17	
	брюшная аорта	сукцинат	0,53-0,72	
	нижняя полая вена	сукцинат	1,54-1,66	
	подкожная вена	глюкоза	0,325	Laszt, 1971

продольные, спиральные или циркулярные полоски препаратов интима-медиа, в которых удалена метаболически относительно инертная адвентиция, а оставшиеся эндотелий и гладкомышечная ткань остаются интактными (Wolinsky and Daly, 1970).

Во многих исследованиях определению интенсивности потребления кислорода предшествует помещение сосудов в холодный инкубационный раствор ($t=1-4^{\circ}\text{C}$), в котором проводят приготовление препаратов. По мнению Somlyo and Somlyo (1968), такая преинкубация приводит к получению завышенных величин потребления кислорода. Авторы указывают, что в охлажденных сосудах увеличивается внутриклеточная концентрация ионов натрия. Помещение таких сосудов в инкубационную среду с $t=37,4^{\circ}\text{C}$, при которой ведется регистрация респираторной активности, включает работу Na^+-K^+ -насоса, изгоняющего ионы натрия из клеток. При этом расход энергии резко увеличивается, что должно стимулировать, по мнению авторов, потребление кислорода сосудистыми препаратами.

Однако, предположение Somlyo and Somlyo (1968) не нашло своего экспериментального подтверждения. Более того, оказалось, что предварительная инкубация артериальной ткани в охлажденных растворах, во всяком случае в течение 30 мин, в 4-5 раз уменьшает интенсивность потребления кислорода по сравнению с сосудами, препараты которых готовились при $t=37^{\circ}\text{C}$ (Scott et al., 1970).

Определение интенсивности энергетического обмена сосудистой стенки требует учета и функционального состояния гладкомышечных клеток. Интенсивность потребления кислорода зависит от многих функциональных параметров сосудистой стенки, среди которых важное значение имеют величина изометрического напряжения, степень пассивного растяжения полосок, наличие или отсутствие спонтанной сократительной активности (Ф. П. Тринус, 1963; Kosan and Burton, 1966; Somlyo and Somlyo, 1968; Arner and Hellstrand, 1983; Hellstrand and Paul, 1983; Krisanda and Paul, 1983; Paul, 1983).

Большое влияние на интенсивность потребления кислорода сосудистой стенкой оказывает электролитный состав инкубационной среды. В частности показано, что при увеличении концентрации K^+ и уменьшении концентрации Na^+ существенно угнетается респираторная активность гладкомышечной ткани (Hideaki et al., 1982).

Много работ посвящено влиянию напряжения кислорода в инкубационной среде на энергетический обмен сосудистой стенки. Используя полярографические методы исследования, Simard-Duquesne and Allard (1967) показали, что существует критический уровень напряжения кислорода (pO_2), ниже которого отмечается прямая зависимость между pO_2 и интенсивностью потребления кислорода. По данным авторов, таким уровнем является концентрация кислорода в среде, равная 3,5 мкл/мл. С помощью манометрических методов исследования было установлено, что интенсивность потребления кислорода расслабленными гладкими мышцами артерий начинает уменьшаться при $pO_2 < 12$ мм рт. ст. При сокращении гладкой мускулатуры сосудов этот критический уровень, очевидно, выше (Howard et al., 1965; Detar and Bohr, 1968). При инкубации сосудистых полосок в течение 4 часов в среде, газовую фазу которой составляет воздух, максимальное уменьшение pO_2 в среде равно 2%, что не оказывает какого-либо существенного влияния на интенсивность потребления кислорода (Jensen, 1967).

Респираторная активность сосудистой ткани зависит от субстрата окисления и его концентрации в среде. Максимальная интенсивность потребления кислорода определяется в среде с сукцинатом. Как уже отмечалось, величины QO_2 в этих условиях, по данным разных авторов, в 2-20 раз превышают интенсивность эндогенного дыхания. Ряд компонентов плазмы крови, в частности альбумин, обладают способностью стимулировать потребление кислорода сосудистой стенкой (E.S. Morrison et al., 1978).

Наиболее распространенными методами определения интенсивности тканевого дыхания сосудистых препаратов являются манометрический и полярографический. Сравнительные данные о величинах QO_2 , полученных с помощью этих методов, в литературе отсутствуют.

Для анализа метаболической активности сосудов важное значение имеет выбор единиц, по отношению к которым проводится расчет показателя потребления кислорода. Поскольку в сосудистой стенке более 50% массы составляют внеклеточные компоненты соединительной ткани (Svejcar et al., 1962; Kresse et al., 1970; Buddecke, 1976), то наиболее правильным является расчет респираторной активности сосудов на единицу ДНК, концентрация которой пропорциональна количеству клеток (Leninger, 1959; Somlyo and Somlyo, 1968;). Однако, число работ, в которых используется подобный расчет, небольшое.

Результаты исследований по метаболизму сосудов свидетельствуют об очень низкой интенсивности тканевого дыхания в артериальной стенке, если сравнивать ее с паренхиматозными органами и другими типами мышц. Показатель QO_2 аортальной ткани многих видов животных составляет $1/5 - 1/20$ от интенсивности потребления кислорода такими органами, как печень и почки (табл.8).

Таблица 8

Интенсивность потребления кислорода аортальной стенкой и некоторыми органами и тканями крыс
(в мкл O_2 /мг сухой ткани/час)

Орган или ткань	Потребление кислорода	Литературный источник
Почки	19,73	А.И.Зотин, 1974
	18-24	Howard et al., 1965
Селезенка	8,10	А.И.Зотин, 1974
Печень	5,52	А.И.Зотин, 1974
	8,40	Briggs et al., 1949
Мозг	4,86	А.И.Зотин, 1974
Сердце	10,0	Howard et al., 1965
Семенники	3,98	А.И.Зотин, 1974
Скелетные мышцы	3,70	А.И.Зотин, 1974
Кишечник	3,35	А.И.Зотин, 1974
Кожа	0,50	А.И.Зотин, 1974
Хрящ	0,30	А.И.Зотин, 1974
Аорта	1,06	Briggs et al., 1949
	0,77	Rifkind and Munro, 1963
	1,49	Simard-Duquensne and Allard, 1967
	1,03	Krantz et al., 1951
	1,37	Loomejer and Ostendorf, 1959

Из таблицы следует, что только такие брадитрофные ткани, как кожа и хрящ, в какой-то степени подобны аортальной стенке. Следует, однако, отметить, что вывод о малой интенсивности потребления кислорода стенкой сосудов сделан на основании анализа показателей QO_2 , рассчитанных на единицу сухой массы органов и тканей. Если же проводить расчет показателя QO_2 на количество клеток или концентрацию ДНК,

то различия между потреблением кислорода артериальной стенкой и другими метаболически активными тканями не будут столь разительными.

Тезис о незначительном потреблении кислорода гладкой мускулатурой сосудов подвергается сомнению, в частности в работах М.И.Гуревича и С.А.Берштейна (М.И.Гуревич и С.А.Берштейн, 1984; С.А.Берштейн с соавт., 1984). Используя литературные источники, авторы сопоставили показатели потребления кислорода сосудистой гладкой и скелетными мышцами и пришли к выводу, что гладкие мышцы сосудов потребляют кислорода даже в несколько раз больше, чем скелетные мышцы в покое. Следует, однако, отметить, что правомочность выполненных авторами сопоставлений окислительной активности работающей мышцы сосудов и покоящейся скелетной мышцы при измерениях разными методами далеко не бесспорна (Руководство по физиологии: Физиология кровообращения, 1984).

В гладкомышечных и эндотелиальных клетках кровеносных сосудов с помощью биохимических и гистохимических методов идентифицирован ряд окислительно-восстановительных ферментных систем, участвующих в транспорте электронов. Среди них НАД- и НАДФ-диафоразы - ферменты, катализирующие окисление НАДН и НАДФН в присутствии акцепторов электронов; цитохром-с-редуктаза - фермент, обеспечивающий перенос электронов от НАДН на окисленный цитохром С с восстановлением последнего; и цитохромоксидаза - последний фермент дыхательной цепи, осуществляющий транспорт электронов от восстановленного цитохрома С на кислород (Ю.В.Постнов, 1967; В.Анестиади и Е.Руссу, 1973; Lojda, 1962; Kirk, 1963, 1969; Saudek et al., 1966; Adams, 1967; Zemplenyi, 1968; Stavrou and Dahme, 1971). Применение в качестве субстрата окисления р-фенилендиамина позволяет по интенсивности потребления кислорода оценивать активность цитохромоксидазы сосудистой стенки (Maier and Haimovici, 1957, 1965).

Наибольшая активность окислительно-восстановительных ферментов дыхательной цепи определяется в гладкомышечных клетках меди. По данным Lojda (1962), гистохимические методы, в отличие от биохимических, не позволяют выявить в сосудах цитохромоксидазную активность. Однако в целом ряде работ этот вывод был опровергнут (Sotonyi et al., 1965; Cannon et al., 1982).

Для оценки эффективности окислительного фосфорилирования используется показатель P/O, который в идеальном

случае равен трем, что соответствует синтезу трех молекул АТФ при переносе пары электронов от интермедиатов цикла Кребса (кроме сукцината) на кислород. Исследования, выполненные *in vitro*, показали, что показатель P/O в митохондриях гладкомышечных клеток равен 2,3 (Stephens and Wroegeman, 1970; Peterson and Paul, 1974). Henry et al., (1968), Somlyo and Somlyo (1968), Lundholm et al. (1974) приводят величины P/O артериальной стенки равные 1,5-2,0, что, однако, ненамного ниже, чем в печени и ткани мозга.

Важным регулятором интенсивности тканевого дыхания является состояние системы митохондриальных адениновых нуклеотидов. Уменьшение в митохондриях концентраций АТФ и увеличение содержания АДФ и неорганического фосфата является очень мощным фактором, стимулирующим процессы биологического окисления. Способность адениновых нуклеотидов регулировать интенсивность тканевого дыхания оценивается по т.н. коэффициенту акцепторного контроля, который рассчитывают как отношение интенсивности дыхания в состоянии 3 (в присутствии акцептора фосфата - АДФ) к интенсивности потребления кислорода в состоянии 4 (в отсутствие АДФ после истощения его эндогенных запасов). В различных тканях животных и человека величина коэффициента акцепторного контроля равна около 10 (Ленинджер, 1985). В митохондриях, выделенных из сосудистой стенки, как это следует из табл.9, дыхательный контроль ослаблен. Величина коэффициента акцепторного контроля в сосудах, по данным разных авторов, зависит от субстрата окисления и не превышает 4,5.

Окислительное фосфорилирование является основным, но не единственным энергопотребляющим механизмом митохондрий. В настоящее время описан ряд альтернативных путей использования энергии транспорта электронов. К таким путям относятся :

- 1) перенос ионов через внутреннюю мембрану митохондрий против концентрационных и электрических градиентов;
- 2) обращение транспорта электронов в дыхательной цепи;
- 3) трансгидрогеназная реакция, то есть восстановление окисленного НАДФ за счет восстановленного НАД;
- 4) сокращение митохондрий;
- 5) образование КоА-производных жирных кислот, предшествующее процессу-окисления;
- 6) синтез митохондриальных белков (А.Д.Виноградов, 1971; Малер и Кордес, 1970).

Таблица 9

Коэффициенты акцепторного контроля в митохондриях сосудистых гладких мышц некоторых видов животных

Вид животных	Кровеносный сосуд	Субстрат	Коэффициент акцепторного контроля	Литературный источник
Голуби	грудная аорта	сукцинат	1,93-2,18	Santerre et al., 1974
	брюшная аорта	сукцинат	1,05-1,56	Santerre et al., 1974
Крысы	аорта		1,58	Simard-Duquesne, 1969
Кролики	аорта	сукцинат (10 мМ)	2,79	E.S.Morrison et al., 1973
		глутамат (10 мМ)	4,38	E.S.Morrison et al., 1973
Свиньи	дуга аорты и верхняя часть грудной аорты	сукцинат (10 мМ)	2,33	E.S.Morrison et al., 1973
		глутамат (10 мМ)	3,70	E.S.Morrison et al., 1973
	нижняя часть грудной и брюшной аорты	сукцинат (10 мМ)	1,92	E.S.Morrison et al., 1973
		глутамат (10 мМ)	2,81	E.S.Morrison et al., 1973

Из известных сегодня альтернативных путей использования энергии транспорта электронов по дыхательной цепи в сосудистой стенке описана и изучена трансгидрогеназная реакция, сведения о которой будут изложены в последующих главах (Kalra and Brodie, 1974; Hajjar and Smiht, 1980).

2.2.5. Пентозный цикл

Наряду с гликолизом и полным окислением деградация глюкозы в сосудистой стенке может осуществляться и путем прямого окисления через пентозный цикл.

Доказательства функционирования пентозного цикла в артериальной ткани были получены в опытах с использованием меченых по 1-му и 6-му атомам углерода глюкозой. Оказалось, что количество $^{14}\text{CO}_2$, освобождающегося из /1- ^{14}C /-глюкозы, существенно выше по сравнению с количеством $^{14}\text{CO}_2$, образующимся за счет окисления /6- ^{14}C /-глюкозы. Данный факт рассматривается многими как свидетельство активно функционирующего пентозного цикла в артериальной стенке. В табл. 10

представлены литературные данные об отношении концентраций $^{14}\text{CO}_2$, образующихся из меченой по 1-му и 6-му атомам углерода глюкозы. Более высокие величины указанного отношения свидетельствуют о более интенсивно протекающем пентозном цикле.

Таблица 10

Отношение концентрации 1- ^{14}CO и 6- $^{14}\text{CO}_2$, образующихся в стенке сосудов некоторых видов животных при инкубации с [1- $^{14}\text{CO}_2$] и [6- $^{14}\text{CO}_2$]-глюкозой

Вид животных	Кровеносный сосуд	1- $^{14}\text{CO}_2$	Литературный источник
		6- $^{14}\text{CO}_2$	
Голуби	аорта	2,8	Lofland and Clarkson, 1965
Крысы	аорта	0,57	Savino et al., 1965
	грудная аорта	2,0	Wertheimer and Bentor, 1962
Морские свинки	грудная аорта	6,6	Sbarra et al., 1960
Кролики	аорта	1,8	Ritz, 1968
Собаки	аорта	1,5	Beaconsfield, 1962
	подколенная артерия	3,1	Beaconsfield, 1962
Крупный рогатый скот	аорта	5,6	Mandel and Kempf, 1963
	аорта	5,7	Ritz, 1968

Удельный вес пентозного цикла в утилизации глюкозы артериальной стенкой, по данным разных авторов, неодинаков. Самые низкие величины - 0,2% для аорты кролика приводит Ritz (1968). По данным Mandel and Kempf (1962), доля пентозного цикла в деградации глюкозы тканью бычьей аорты составляет 83%, то есть намного больше, чем удельный вес гликолиза и полного окисления вместе взятых.

Следует отметить, что интенсивность функционирования пентозного цикла в артериальной стенке непостоянна - она во многом определяется соотношением окисленных и восстановленных форм НАДФ. Показано, что при добавлении в среду окисленного НАДФ доля пентозного цикла в утилизации глюкозы артериальной стенкой возрастает более чем в 10 раз (Ritz, 1968).

Артериальные сосуды довольно хорошо обеспечены ферментами пентозного цикла. Здесь с помощью биохимических

и гистохимических методов исследования обнаружены ферменты как окислительного, так и неокислительного этапов рассматриваемого метаболического пути. К первым относятся глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа и 6-фосфоглюконатдегидрогеназа (А.С.Алексеева, 1964; Ю.В.Постнов, 1967; В.Анестиади и С.Руссу, 1973; Kittinger et al., 1960, 1962; Mandel, 1962; Kirk, 1963, 1969; Lojda, 1966; Wahl and Sanwald, 1969; Stavrou and Dahme, 1971; Zemplenyi, 1974; Pearson et al., 1979; Orbetsova, 1981; Cannon et al., 1982; Doebler et al., 1982) Ко вторым - рибозо-5-фосфатизомераза, транскетолаза, трансальдолаза (М.Г.Крицман и А.С.Конилова, 1968; Kirk 1969; Wahl and Sanwald, 1969; Zemplenyi, 1974).

Известно, что существует высокая корреляция между интенсивностью прямого окисления глюкозы и биосинтезом липидов в тканях. Так в скелетных мышцах, в которых синтез жирных кислот выражен слабо, пентозофосфатный путь практически отсутствует (Ленинджер, 1985). В то же время высокая, по сравнению с другими органами, интенсивность пентозного цикла в артериальной стенке свидетельствует о высоких биосинтетических возможностях сосудов, в частности об их способности синтезировать те классы липидов, с накоплением которых связано развитие атеросклероза (Sbarra et al., 1960; Beaconsfield, 1962).

2.3. Макроэргические фосфаты

Содержание макроэргических фосфатов в сосудистой стенке является одним из наиболее важных валовых показателей энергетического обмена в сосудах. Основным макроэргическим соединением сосудистой стенки, как и других органов и тканей, является АТФ.

За счет энергии АТФ в стенке сосудов осуществляются следующие процессы:

1) механическая работа, выполняемая гладкомышечными, эндотелиальными и соединительнотканными клетками (сокращение, миграция, пиноцитоз, фагоцитоз);

2) активный транспорт веществ (работа Na^+ - K^+ - и Ca^{2+} -насосов);

3) биосинтез веществ (белков, липидов, углеводов, нуклеиновых кислот);

4) активация субстратов, поступающих на пути катаболизма (фосфорилирование глюкозы, фруктозо-6-фосфата, образование КоА-производных жирных кислот);

5) фосфорилирование ферментов и неферментных белков с изменением функциональных свойств их молекул (образование активной фосфоорилазы "а", фосфорилирование ядерных белков-репрессоров, белков ионных каналов и др.);

6) образование универсального внутриклеточного посредника- цАМФ.

Кроме того показано, что в стенке сосудов АТФ может выполнять функцию медиатора, освобождаясь из нервных окончаний при электрической стимуляции соответствующих нервов (Sneddon and Burnstock, 1984; Westfall et al., 198).

В табл. 11 суммированы литературные данные о содержании основных макроэргических фосфатов в стенке кровеносных сосудов, а также в некоторых органах и тканях разных видов животных. Анализ приведенных данных свидетельствует о том, что обеспечение стенки сосудов высокоэнергетическими фосфатами имеет ряд особенностей.

Первая из них состоит в том, что содержание АТФ в стенке сосудов намного ниже по сравнению со скелетной мышцей, миокардом и паренхиматозными органами. Впервые к такому выводу пришли в лаборатории Fontaine на основании изучения свободных адениновых нуклеотидов в артериальных сосудах и в некоторых паренхиматозных органах крупного рогатого скота. Было показано, что содержание АТФ, а также суммарная концентрация свободных адениновых нуклеотидов в артериальной ткани очень низки - намного ниже, чем в печени и мозгу (Mandel, 1962; Fontaine et al., 1968; Pantesco et al., 1962). Даже если взять за основу для сравнения усредненные Somlyo and Somlyo (1968) показатели концентрации АТФ (0,4 - 0,9 мкМ/г сырой ткани), то все равно они будут составлять лишь 1/5 - 1/10 того, что мы наблюдаем в печени, мозгу, сердце, скелетной мышце. Такие низкие величины в организме человека и животных определяются еще только в хрусталике - типичной бради-трофной ткани (Mandel, 1962).

Не удивительно, что именно артерии и хрусталик характеризуются относительно ранним старением, ранним развитием дегенеративных изменений.

Слабые энергетические ресурсы артериальной стенки представляют собой постоянную опасность снижения энергетического обмена до такого уровня, при котором имеющаяся энергия будет недостаточна для поддержания нормальной обменной активности.

Однако не все авторы разделяют подобную трактовку имеющихся данных. Дело в том, что в подавляющем большин-

Таблица 11

Содержание свободных адениновых нуклеотидов и креатинфосфата в сосудистой стенке и в некоторых органах и тканях разных видов животных (мкм/г. сырой ткани)

Вид животных	Орган или ткань	АМФ	АДФ	АТФ	Креатинфосфат	Литературный источник
Крысы	артерии			0,4-0,9	0,2-0,8	Somlyo and Somlyo, 1968
	скелетные мышцы				10-30	
	сердце				2,0	Zemplenyi, 1968
	аорта	0,84	0,38	0,20		И.Г.Быченко, 1984
	воротная вена	0,13	0,36	1,21	1,64	Hellstrand and Paul, 1983
	сердце	0,62	2,14	4,06		Н.Н.Зайко с соавт., 1987
	скелетные мышцы	0,12	0,31	7,57		Kirpesar and Levis, 1959
	аорта	0	0,246	0,147		Henry and Gautheron, 1965
	грудная аорта	0,346	0,371	0,542		Ю.В.Быць, 1973
	воротная вена	0,2	0,7	2,3	0,7	Voth and Lell, 1973
Кролики	сердце	0,951	1,422	3,070		Ю.В.Быць, 1973
	скелетная мышца	0,71	0,55	3,96		В.И.Коркач, 1971
	бедренная артерия	0,324	0,502	0,452		А.И.Смикодуб, 1976
Кошки	бедренная артерия	0,61	0,43	0,31	0,80	А.В.Атаман, 1980
	бедренная вена	0,41	0,40	0,21	0,54	А.В.Атаман, 1980
Собаки	сонная артерия	0,06	0,21	0,57	0,77	Krisanda and Paul, 1983
	брюшная аорта	0,52	0,33	0,37	0,25	
Крупный рогатый скот	сонная артерия	0,82	0,63	0,91	0,78	Daemers-Lambert, 1964
	коронарная артерия	0,34	0,33	0,52	0,31	
	брыжеечная артерия	1,24	0,92	0,72	0,56	
	подкожные вены	0,053	0,21	0,55		Angelini et al., 1985

стве работ расчет концентрации свободных адениновых нуклеотидов проводился на единицу массы сырой ткани. Сосудистая же стенка, как известно, характеризуется большим содержанием метаболически инертных компонентов соединительной ткани (коллагена, эластина, основного вещества), в связи с чем результаты подобного рода определений в малой степени отражают истинную концентрацию адениновых нуклеотидов в клетках. Выполненный Somlyo and Somlyo (1968) пересчет концентрации АТФ на массу гладких мышц стенки сосуда показал, что значение этого показателя - 0,5-1,8 мкМ/г ткани не намного ниже величины 2,0-2,5 мкМ/г ткани, определяемой в портняжной мышце лягушки. Более того, показано, что в культивируемых эндотелиальных клетках коронарных артерий концентрация АТФ почти в 3 раза выше, чем в миокардиоцитах (Gerlach et al., 1985). Такого высокого содержания адениновых нуклеотидов не имеет ни один из типов клеток млекопитающих, за исключением тромбоцитов, в которых, однако, большая часть этих соединений хранится в виде метаболически неактивного пула.

Тем не менее, следует признать, что с учетом высокой скорости утилизации АТФ запасы макроэргических фосфатов в сосудистой стенке весьма незначительны. Об этом, в частности, свидетельствует тот факт, что наличный пул макроэргических соединений полностью истощается за 2 мин. при обычной скорости утилизации АТФ (Paul, 1983), а в условиях адреналинового воздействия его хватает на 1-7 мин. изометрического сокращения в зависимости от типа сосуда (Daemers-Lambert, 1964; Beviz et al., 1965, 1969). По данным Peterson and Paul (1974), в условиях нарушенного ядами энергообеспечения имеющихся запасов АТФ достаточно на поддержание сократительной активности гладкомышечных клеток в течение времени менее 1 мин. и недостаточно для того, чтобы достичь максимума изометрического напряжения у большинства сосудистых препаратов.

Второй важной особенностью энергообеспечения сосудистой стенки является низкая относительная концентрация АТФ в системе адениновых нуклеотидов, что обусловлено высоким содержанием в сосудах продуктов гидролитического расщепления АТФ - АМФ и АДФ. Если у большинства активно функционирующих клеток на долю АТФ приходится 80% и более общего количества адениновых нуклеотидов (Ленинджер, 1985), то в сосудистой стенке этот показатель не превышает 60%.

Соотношение высоко- и низкоэнергетических свободных адениновых нуклеотидов является очень важным гомеостатическим показателем клетки, который поддерживается на относительно постоянном уровне благодаря тонкой координации процессов утилизации и ресинтеза АТФ. В основе такой координации лежит принцип обратной связи, который реализуется через аллостерические эффекты АМФ, АДФ, АТФ на ключевые ферменты катаболических путей. АТФ и продукты ее гидролиза обладают разнонаправленным действием на процессы катаболизма - АМФ и АДФ активируют, а АТФ, наоборот, подавляет активность реакций, в ходе которых происходит освобождение свободной энергии.

Для характеристики энергетического состояния клеток наиболее часто используют два показателя: отношение действующих масс - $[АТФ]/[АДФ] \times [P_i]$ и т.н. энергетический заряд - $[АТФ] + 1/2 [АДФ]/[АТФ] + [АДФ] + [АМФ]$ (Atkinson, 1977).

Поскольку относительная концентрация АТФ в сосудистой стенке низка, а содержание продуктов ее гидролиза высоко, то и величины отношения действующих масс и энергетического заряда в стенке сосудов намного ниже по сравнению с метаболически активными органами и тканями.

Такое положение может быть обусловлено, по крайней мере, двумя обстоятельствами: либо высокой скоростью гидролитического расщепления АТФ в сосудистой стенке, либо недостаточной мощностью механизмов, обеспечивающих ее ресинтез. Как будет видно из дальнейшего изложения, в сосудистой стенке имеет место и то, и другое.

Следующей особенностью энергообеспечения сосудистой стенки является крайне низкое содержание в ней креатинфосфата. Его концентрация в гладкой мышце сосудов (0,2-0,8 мкМ/г ткани) примерно в 6 раз меньше, чем в миокарде, и в 20-40 раз меньше, чем в скелетной мышце.

Функциональное значение креатинфосфата состоит в том, что это соединение, являясь аккумулятором энергии в клетках и донором высокоэнергетических фосфатных групп, обеспечивает поддержание постоянства концентрации АТФ в клетках (Ленинджер, 1985). Кроме того, было установлено, что в ткани миокарда креатинфосфат выполняет важную транспортную функцию, осуществляя перенос энергии из митохондрий к местам ее утилизации в цитоплазме (В.А.Сакс с соавт., 1977; А.В.Розенштраух с соавт., 1977). Кроме креатинфосфата система транспорта энергии в миокардиоцитах включает креатин,

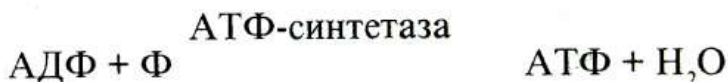
освобождающийся в цитоплазме из креатинфосфата и поступающий отсюда в митохондрии, а также митохондриальные и цитоплазматические изоферменты креатинкиназы, осуществляющие соответственно перенос фосфатной группы от АТФ на креатин в митохондриях и от креатинфосфата на АДФ в местах утилизации энергии (миофибриллах, саркоплазматическом ретикулуме). Вопрос о транспортной функции креатинфосфата в гладкомышечных клетках сосудов остается открытым.

На том основании, что содержание креатинфосфата в сосудистой стенке гораздо меньше, чем в во многих других органах, делается вывод о незначительном вкладе креатинфосфата в энергообеспечение сосудов. Однако, как это следует из работ Weston (1971), значение креатинфосфата для сосудистой стенки нельзя недооценивать. Было показано, что на максимуме напряжения полосы аорты, вызванного фенилэфедрином, количество АТФ не уменьшается. Сокращение в анаэробных условиях инкубации также не затрагивает резервов АТФ, но приводит к уменьшению количества креатинфосфата. Лишь при полном истощении запасов гликогена и в бескислородной среде обнаруживается потребление АТФ на сокращение (Namm and Zucker, 1973).

Еще одна особенность энергообеспечения сосудистой стенки состоит в том, что помимо АТФ и креатинфосфата гладкая мышца сосудов содержит в значительных количествах некоторые другие высокоэнергетические фосфаты: гуанозинтрифосфат (ГТФ), уридинтрифосфат (УТФ), которые почти не выявляются в скелетной мышце (Mandel, 1962; Daemers-Lambert, 1964; Somlyo and Somlyo, 1968). По мнению ряда авторов, эти соединения, подвергаясь гидролизу, могут обеспечивать энергией сокращение сосудистых гладких мышц. Однако, наиболее вероятно, что вышеназванные нуклеотид-трифосфаты используются преимущественно в различных биосинтетических реакциях, активно протекающих в сосудистой стенке: в синтезе фосфолипидов и нуклеиновых кислот, в образовании гликозаминогликанов.

Ресинтез АТФ в сосудистой стенке осуществляется с помощью пяти механизмов, неравнозначных по своему значению для энергообеспечения сосудов.

1. Окислительное фосфорилирование

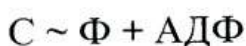


Осуществляется в митохондриях АТФ-синтетазной системой с использованием энергии, освобождающейся в процессе переноса электронов по дыхательной цепи.

Окислительное фосфорилирование наряду с гликолитическим является важным источником АТФ в сосудистой стенке, о чем свидетельствует факт уменьшения концентрации АТФ в стенке сосудов при длительной их инкубации в гипоксических условиях (Lundholm and Mohme-Lundholm, 1960; Arnqvist et al., 1976). На долю этого механизма приходится от 50 до 90% ресинтезируемой АТФ в стенке кровеносных сосудов.

Процессы окислительного фосфорилирования являются основным источником АТФ, используемой сократительными механизмами гладкомышечных клеток.

2. Гликолитическое фосфорилирование



где С - субстрат.

Является разновидностью фосфорилирования на уровне субстрата. Осуществляется в процессе гликолиза путем переноса высокоэнергетической фосфатной группы от субстрата (3-фосфоглицероилфосфата и фосфоенолпирувата) непосредственно на АДФ.

Роль гликолитического фосфорилирования в энергообеспечении сосудистой стенки велика. Об этом свидетельствуют, в частности, данные о том, что при инкубации в анаэробных условиях содержание АТФ в сосудистых полосках уменьшается в меньшей степени, чем следовало бы ожидать. Так содержание АТФ в сосудистых гладкомышечных клетках начинает уменьшаться лишь после падения pO_2 ниже 14 мм.рт.ст. (Namm and Zucker, 1973), а перфузия полностью лишенным кислородом буферным раствором только спустя 20 мин. приводит к падению концентрации АТФ в сосудистой стенке и то лишь на 33%. По данным ряда авторов, содержание АТФ в артериальных полосках, инкубируемых в течение 1 часа в анаэробных условиях, составляет от 55 до 95% от концентрации АТФ, определяемой через 1 час после инкубации полосок в присутствии кислорода (Kresse et al., 1969; Pettersson and Lundholm, 1985).

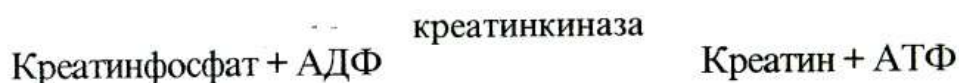
В анаэробных условиях на долю гликолитического фосфорилирования приходится от 10 до 50% ресинтезируемой АТФ (Kirk et al., 1954; Scott et al., 1970; E.S.Morrison et al., 1973;

Peterson and Paul, 1974; Arnqvist et al., 1976; Hellstrand, 1977; Hellstrand and Paul, 1983).

Показано, что полное выключение тканевого дыхания с помощью цианидов уменьшает включение меченого фосфора в АТФ артериальной стенки только на 50%. В то же время по-авляющий эффект фтористого натрия - одного из ингибиторов гликолиза - более выражен (Sasaki et al., 1965).

Важное значение гликолитического фосфорилирования в энергоснабжении сосудистой стенки определяется тем, что этот процесс, как это будет показано ниже, является ведущим в обеспечении АТФ механизмов активного транспорта ионов в гладкомышечных клетках.

3. Креатинкиназная реакция

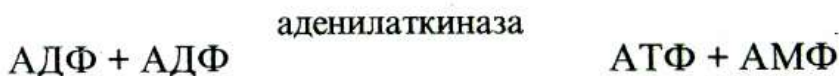


— Синтез АТФ за счет креатинфосфата (реакция Ломана) осуществляется в клетках непосредственно в местах утилизации АТФ под действием цитоплазматических изоферментов креатинкиназы. Этот фермент закономерно обнаруживается в гладкомышечной ткани сосудов, хотя активность его здесь незначительна по сравнению с другими типами мышц (Kirk, 1963; Zemplenyi, 1968; Fronck 1983).

Креатинкиназная реакция в связи с низким содержанием креатинфосфата в гладких мышцах сосудов вряд ли является важным самостоятельным источником АТФ в сосудистой стенке.

Синтез АТФ за счет креатинфосфата приводит к быстрому истощению запасов последнего. Восполнение пула креатинфосфата происходит в обратной креатинкиназной реакции, требующей энергии и фосфатной группы АТФ. В связи с этим креатинфосфат рассматривается не как самостоятельный источник АТФ, а лишь как буфер, обеспечивающий кратковременное поддержание концентрации АТФ в условиях резкого повышения ее утилизации или нарушения образования.

4. Аденилаткиназная реакция



Синтез АТФ за счет переноса высокоэнергетической фосфатной группы от одной молекулы АДФ на другую является, по-видимому, одним из резервных механизмов поддержания концентрации АТФ в клетке. По мнению ряда авторов, этот механизм включается в экстремальных условиях, когда другие источники энергии не в состоянии обеспечить необходимую скорость фосфорилирования АДФ (Zemplenyi, 1968).

Возможность осуществления аденилаткиназной реакции в стенке сосудов подтверждается целым рядом работ, в которых показано присутствие аденилаткиназы в сосудистой ткани и определена активность этого фермента (Carr et al., 1954, 1955; Kirk, 1969; Agren and Arnqvist, 1981).

5. Нуклеозиддифосфокиназная реакция

нуклеозиддифосфокиназа

Нуклеотид-5-трифосфаты + АДФ (УТФ, ГТФ, ЦТФ)

Нуклеотид-5-дифосфаты + АТФ
(УДФ, ГДФ, ЦДФ)

Возможность осуществления этого механизма ресинтеза АТФ в сосудистой стенке обусловлена высокой, по сравнению с другими органами и тканями концентрацией нуклеотид-5-трифосфатов в сосудистой стенке (Mandel, 1962; Daemers-Lambert, 1964). Поскольку образование большинства нуклеотид-5-трифосфатов происходит в обратной нуклеозиддифосфокиназной реакции за счет АТФ, то вряд ли рассматриваемый механизм имеет важное значение для энергообеспечения сосудов в обычных условиях. Его реализация, по всей вероятности, возможна только в тех крайних ситуациях, которые требуют срочной мобилизации всех механизмов ресинтеза АТФ.

Суммарная интенсивность ресинтеза АТФ в покоящихся гладкомышечных клетках сосудов зависит от вида животного, типа сосуда и составляет от 10 до 230 мкМ/г ткани. час (табл. 12). Стимуляция сократительной активности сосудистых гладких мышц увеличивает интенсивность образования АТФ почти в 2 раза.

Таблица 12

Интенсивность ресинтеза АТФ (i АТФ) в стенке кровеносных сосудов некоторых видов животных (мкМ/г.ч.)

Вид животных	Кровеносный сосуд	Условия определения	i АТФ	Литературный источник	
Крысы	системные артерии		26,4	Paul, 1983	
	легочная артер.		21,3		
	грудная аорта		базальный уровень	85	Garwitz and Paul, 1984
			стимуляция КС	146	
	грудная аорта		72	Arner and Hellstrand, 1981; 1980	
	воротная вена		150		
	воротная вена		234		
	воротная вена		138	Johansson, 1984	
	воротная вена		базальный уровень	168	Arner and Uvelius, 1981
изометрическое сокращение			300		
Кролики	системные артерии		12	Paul, 1983	
	легочная артерия		17,4		
Собаки	системные артерии		10,2		
	легочная артерия		13,8		
Свиньи	системные артерии		12		
	легочная артерия		10,7		
	сонная артерия		базальный уровень	44,88	Pettersson and Glück, 1982
			стимуляция КС	89	
	сонная артерия		базальный уровень	36	Krisanda and Paul, 1983
изометрическое сокращение			72		
Крупный рогатый скот	брыжеечные артерии		30	Arnqvist et al., 1976	
	брыжеечные вены		38,22	Pettersson and Paul, 1974	

2.4. Пути утилизации энергии макроэргических фосфатов

2.4.1. АТФ-азная активность сосудистой стенки

Энергия, накопленная в макроэргических связях АТФ в процессе катаболических превращений питательных веществ, используется клеточными структурами сосудистой стенки для выполнения трех видов работы: механической, осмотической и химической.

Освобождение и трансформация энергии АТФ в сосудистой стенке осуществляется благодаря соответствующим ферментам, обеспечивающим гидролиз АТФ - АТФ-азам.

Впервые АТФ-азная активность сосудистой стенки была изучена группой венгерских исследователей, которые установили, что гидролиз АТФ в гомогенатах артериальной ткани человека осуществляется с помощью двух разных АТФ-аз (Balo et al., 1948; Banga and Novotny, 1951). Первый фермент связан с сократительными белками гладкомышечных клеток и проявляет оптимум действия при $pH=7$. Активность этого фермента, по данным авторов, сопоставима с активностью соответствующего фермента поперечно-полосатых мышц. Активность второго фермента, расщепляющего АТФ, обнаружена только в артериальной ткани. Поскольку в катализируемой им реакции образуются АМФ и пирофосфат, рассматриваемый фермент был назван аденилпирофосфатазой. Аденилпирофосфатаза является растворимым ферментом, максимальная его активность определяется при $pH=9$ и концентрации ионов $Mg=1,0$ мМ. Позже было показано, что аденилпирофосфатаза способна отщеплять ортофосфат как от АТФ, так и от АДФ. Средняя активность этого фермента в бедренной артерии человека составляет 0,180 мМ неорганического фосфата на 1 г сырой массы за 1 час (Kirk, 1963).

Кроме сократительных и растворимых цитоплазматических белков, АТФ-азной активностью обладают митохондриальные и микросомальные фракции гладкомышечных клеток артериальной стенки (Прайсс с соавт., 1978). Активность обнаруженных здесь ферментов стимулируется ионами Са и Mg и является максимальной при их концентрации 2-4 мМ. Более высокие концентрации этих ионов вызывают торможение активности рассматриваемых ферментов. Есть основания считать, что микросомальные и митохондриальные АТФ-азы гладких мышц сосудов имеют общий центр связывания ионов Са и

Mg, что отличает эти ферменты от соответствующих ферментов скелетных мышц.

Гидролиз АТФ в сосудистой стенке осуществляется и под действием ферментов, локализованных в плазматической мембране гладкомышечных и эндотелиальных клеток. К таким ферментам относятся: транспортные АТФ-азы, щелочная фосфатаза и экто-АТФ-азы.

Функция транспортных АТФ-аз плазматической мембраны тесным образом сопряжена с работой насосных механизмов клетки, речь о которых пойдет позже.

Экто-АТФ-азы - это встроенные в плазматическую мембрану ферменты, обеспечивающие гидролиз экзогенного АТФ во внеклеточной среде. Экто-АТФ-азы являются частью системы эктонуклеотидаз сосудистой стенки (рис.4). Активность компонентов этой системы характеризуется такой последовательностью: АТФ-аза > АДФ-аза >> АМФ-аза (Garleton et al., 1979; Pearson, 1985). Экто-АТФ-азная активность сосудистой стенки, особенно ее эндотелия, очень высока. Этим объясняется тот факт, что вводимый с лечебной целью АТФ быстро подвергается гидролизу в просвете кровеносных сосудов, не достигая клеток-мишеней. Функциональное значение эктонуклеотидаз сосудистой стенки неизвестно. Весьма вероятно, что рассматриваемые ферменты имеют отношение к системе тромبوцитарно-сосудистого гемостаза.

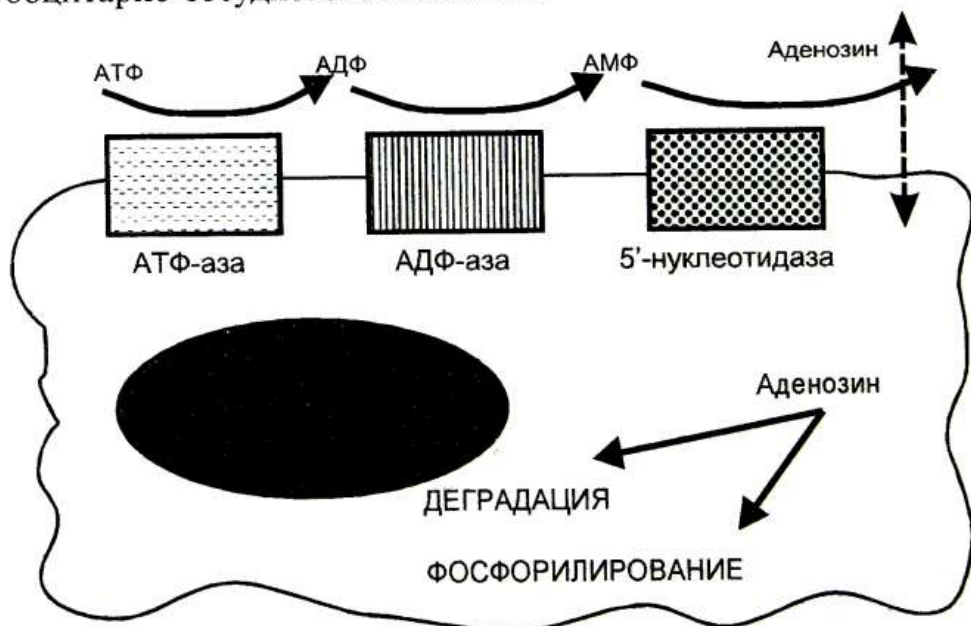


Рис. 4. Эктонуклеотидазный каскад на поверхности эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов.

К обмену свободных адениновых нуклеотидов сосудистой стенки имеет отношение еще один локализованный в плазматической мембране фермент – 5'-нуклеотидаза, обеспечивающий гидролитическое расщепление АМФ с образованием аденозина. Аденозин, как известно, являясь блокатором кальциевых каналов в плазматической мембране сосудистых гладких мышц, вызывает уменьшение базального тонуса сосудов и их релаксацию. Впервые о присутствии 5-нуклеотидазы в артериальной стенке человека сообщил Reis (1951). Впоследствии было установлено, что активность этого фермента в артериальной ткани такая же, как и в окостеневающем хряще, и в 15 раз выше, чем в скелетной мышце (Kirk, 1963).

Данные биохимического изучения ферментов, принимающих участие в гидролизе АТФ, дополняются результатами многочисленных гистохимических исследований. В стенке кровеносных сосудов с помощью гистохимических методов закономерно выявляются АТФ-аза и 5'-нуклеотидаза (Ю.В. Постнов, 1967; В.Анестиади и С.Руссу, 1973; Lojda, 1962; Adams et al., 1963, 1967; Higginbotham et al., 1963; Stavrou and Dahme, 1971; Cannon et al., 1982). Показано, что АТФ-азная активность сосудистой стенки связана с гладкомышечными и эндотелиальными клетками. Имеются указания на то, что некоторые области артериальной стенки с пониженной АТФ-азной активностью соответствуют областям, наиболее часто поражаемым атеросклерозом (Higginbotham et al., 1963).

2.4.2. Механическая активность

Механическая активность сосудистых гладких мышц является одной из важных статей расхода энергии макроэргических соединений в сосудистой стенке. В широком понимании эта активность, помимо собственно сокращения гладкомышечных клеток, включает и другие процессы, связанные с сократительными белками, а именно - миграцию клеток, процессы эндо- и экзоцитоза.

Энергетическая эффективность сокращения гладких мышц сосудов оценивается по отношению уровня развиваемого ими напряжения к величине поглощаемой при этом энергии. Следует отметить, что попытки сопоставить этот показатель, рассчитанный для гладкой мышцы сосудов и поперечнополосатой мышцы, не привели к однозначным выводам.

Широкое распространение получила точка зрения, согласно которой сократительные механизмы гладкой мышцы

сосудов более эффективны и экономичны. На обработанных глицерином препаратах гладких мышц артерий показано, что соотношение между развиваемым напряжением и количеством расщепленной АТФ в гладкой мышце сосудов значительно выше, чем в аналогично обработанных препаратах поперечно-полосатой мышцы (Burnstock and Prosser, 1960; Somlyo and Somlyo, 1968; Ruegg, 1971). Gluck and Paul (1977) приводят данные о том, что на единицу развиваемого напряжения гладкомышечные клетки сонной артерии свиньи расходуют АТФ в 300 раз меньше, чем скелетные мышцы.

Следует, однако, отметить, что не все исследователи разделяют положение о высокой экономичности сокращений сосудистых гладких мышц. М.И.Гуревич и С.А.Берштейн в своих работах приводят литературные данные о том, что максимальное изометрическое напряжение, развиваемое скелетной и гладкой мышцами, вполне сопоставимы по величине, а расход АТФ на один цикл актомиозинового взаимодействия в скелетной, сердечной и гладкой мышцах одинаков. С учетом того, что на сокращение гладких мышц сосудов расходуется не только имеющаяся в наличии АТФ, а и вновь синтезируемая в процессе самого сокращения, энергетическая стоимость сокращения сосудистых гладких мышц, по оценке ряда авторов, почти в 2,5 раза выше, чем в скелетных. Другими словами, при развитии сопоставимых по величине напряжений гладкие мышцы сосудов расходуют в 2,5 раза больше АТФ, чем поперечнополосатые (М.И.Гуревич и С.А.Берштейн, 1984; С.А.Берштейн с соавт., 1984).

Особенности сократительных характеристик гладких мышц сосудов во-многом связаны с биохимическими свойствами их сократительных белков. Установлено, что АТФ-азная активность актомиозина сосудистых гладких мышц составляет 1/10 - 1/100 АТФ-азной активности актомиозина скелетных мышц (В.П.Кулагина, 1980; Hamoir et al., 1965; Mallin, 1965; Higginbotham and Higginbotham, 1968; Sparrow et al., 1970). Этим, по-видимому, объясняется тот факт, что скорость сокращения гладких мышц сосудов не превышает 1/10 скорости сокращения поперечнополосатых мышечных волокон (С.А.Берштейн с соавт., 1984).

Сокращение сосудистых гладких мышц активируется более низкими, по сравнению с поперечнополосатыми мышцами, концентрациями ионов Ca^{+} . АТФ-азная активность актомиозина проявляется только в присутствии ионов Ca^{+} . В гладких мышцах сосудов, по сравнению со скелетными, чувстви-

тельность актомиозина к кальцию находится в большей зависимости от рН. Отличие состоит и в том, что в гладких мышцах сосудов значительно медленнее осуществляется диссоциация комплекса АТФ с актомиозином, обуславливающая расслабление мышц.

Показано, что в течение первых минут изометрического сокращения гладких мышц сосудов в них происходит интенсивный гидролиз АТФ, пропорциональный силе и продолжительности сокращений. Причем гидролиз АТФ выше в период укорочения, чем в процессе поддержания напряжения (Lundholm et al., 1974). По данным Daemers-Lambert (1967), развитие в течение 20 сек. напряжения в гладких мышцах сонной артерии быка требует 0,35 мкМ АТФ на 1 г ткани, в то время как на поддержание напряжения расходуется 0,22 мкМ АТФ на 1 г ткани в мин. В силу малой скорости сокращений существенная доля АТФ в сосудистых гладких мышцах синтезируется в процессе самого сокращения (Somlyo and Somlyo, 1968). С учетом этого, сокращение сосудистых гладких мышц в значительно большей степени, чем поперечнополосатых, зависит от постоянной выработки энергии. Стимуляция сократительной активности сосудов с помощью механических, электрических и фармакологических воздействий способна увеличивать в 2-3 раза интенсивность энергетического обмена по сравнению с базальным его уровнем (Paul, 1983). На поддержание спонтанной сократительной активности в сосудах, обладающих этим свойством, расходуется около 30% образующейся АТФ (Hellstrand, 1977).

2.4.3. Активный транспорт

Вторым главным потребителем энергии АТФ в сосудистой стенке являются процессы активного транспорта веществ из просвета в стенку сосуда, из межклеточного пространства в клетку, из цитоплазмы во внутриклеточные отсеки и во внеклеточную среду. Исследованиями Sawyer and Valmont (1961) было показано, что транспорт электролитов через стенку сосудов происходит от интимы к адвентиции в аорте, в обратном направлении через стенку вен. Транспорт электролитов через сосудистую стенку не может объясняться только процессами простой диффузии. Он требует затрат энергии для совершения работы против электрохимических градиентов (Burton and Godfraind, 1972; Edwards, 1977).

Поддержание внутриклеточного электролитного гомеостаза в сосудистых гладких мышцах происходит за счет трех

видов энергии: 1) энергии гидролиза АТФ; 2) энергии электрохимических градиентов; 3) энергии транспорта электронов по дыхательной цепи.

Энергия гидролиза АТФ используется гладкомышечными клетками для поддержания концентраций ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} в цитоплазме и связанного с ними электрического мембранного потенциала. Это достигается благодаря ферментативной функции Na^+ -К и Ca^{2+} -АТФ-аз - основных компонентов Na^+ - K^+ и Ca^{2+} -насосов. Установлено, что на долю АТФ-аз, участвующих в обеспечении энергией активного транспорта электролитов в сосудистой стенке, приходится около 1/3 общей АТФ-азной активности, в то время как в сердечной и скелетной мышце этот показатель составляет 6% и 3,2% соответственно (Bonting et al., 1961).

В настоящее время накоплен большой экспериментальный материал по основным биохимическим и функциональным характеристикам Na -К-АТФ-азы гладкомышечных клеток сосудов (Searle et al., 1983; Allen et al., 1986; Carverhill et al., 1985; Lynch et al., 1986; Manjeet and Sim, 1987). Благодаря созданию градиентов концентрации ионов K^+ и Na^+ по обе стороны плазматической мембраны этот насос обеспечивает создание электрического мембранного потенциала, т.е. является электрогенным.

За счет энергии АТФ обеспечивается также удаление ионов Ca из цитоплазмы гладкомышечных клеток во внеклеточное пространство и внутриклеточные депо. Это достигается благодаря АТФ-азам Ca -насосов плазматической мембраны и саркоплазматического ретикулума (Fitzpatrick et al., 1972; Baudoin-Legres and Meyer, 1973; Ford, 1980; Kreye and Schlicker, 1980; Ford and Hess, 1982; Mulvany, 1983; Grover and Samson, 1986). Сопоставление Ca -АТФ-аз саркоплазматического ретикулума гладких мышц аорты, скелетных мышц и миокарда показало, что кинетические и структурные свойства этих ферментов почти идентичны. Однако, активность Ca^+ -АТФ-азы саркоплазматического ретикулума гладкомышечных клеток аорты не регулируется ни цАМФ-зависимым, ни кальмодулин-зависимым механизмами (Chieli et al., 1984).

Для поддержания внутриклеточного электролитного гомеостаза гладкие мышцы сосудов могут использовать также энергию электрохимических градиентов. Эта энергия может обеспечивать перенос ионов Ca^{2+} и H^+ через плазматические мембраны благодаря существующим Na^+ - Ca^{2+} - и Na^+ - H^+ -обменным механизмам (Blaustein, 1977; Mulvany, 1983; Chiesi et al.,

1984; Matlib et al., 1985; Little et al., 1986; Aalkjer and Mulvanу, 1987). Поскольку данные механизмы используют энергию концентрированного градиента Na^+ , то они, в конечном счете, также являются АТФ-зависимыми, так как поддержание необходимого градиента ионов Na^+ обеспечивается энергией АТФ.

И, наконец, третий вид - энергия, освобождающаяся при переносе электронов по дыхательной цепи, - может быть непосредственно использован для активного транспорта ионов Са из цитоплазмы внутрь митохондрий (т.н. кальцийаккумулирующая функция митохондрий). Поскольку транспорт Са в митохондрии является альтернативным по отношению к окислительному фосфорилированию путем использования энергии биологического окисления, то активация кальцийаккумулирующей функции митохондрий всегда сопровождается уменьшением ресинтеза АТФ на фоне повышения интенсивности тканевого дыхания, что равнозначно использованию соответствующего количества АТФ.

2.4.4. Биосинтез веществ

Биосинтетические процессы в сосудистой стенке, также как и механическая ее активность и активный транспорт веществ, нуждаются в свободной энергии. Эта энергия доставляется в реакции биосинтеза посредством основного макроэргического соединения - АТФ, а также в форме НАДФН, который образуется в пентозном цикле.

Основным анаболическим процессом углеводного обмена в сосудистой стенке является биосинтез гликогена из глюкозы. В стенке аорты животных и человека обнаружен ряд ключевых ферментов гликогенеза: фосфоглюкомутаза, УДФ-глюкозопирофосфорилаза, гликогенсинтетаза (Kittinger et al., 1962; Kirk, 1969). По оценкам Lynch and Paul (1985) интенсивность синтеза гликогена в гладких мышцах сосудов составляет 0,004 мкМ/г.мин.

С помощью радиоизотопных методов исследований продемонстрирована способность сосудистой стенки синтезировать разные классы липидов: свободные жирные кислоты, триглицериды, фосфолипиды, свободный холестерин и его эфиры (Chernick et al., 1949; Siperstein et al., 1951; Marco and Van Bruggen, 1962; Stein and Stein, 1962; Newman et al., 1966; Parker et al., 1966; Eisenberg et al., 1967; Kirk, 1969; Kresse et al., 1969; C.F.Howard, 1971; Chobanian et al., 1974).

Синтез свободных жирных кислот в артериальной стенке осуществляется двумя путями: 1) синтез de novo в цитоплазме

и 2) элонгация цепей жирных кислот в митохондриях (E.F. Howard, 1968; Vost, 1969).

Внутримитохондриальный синтез жирных кислот в артериальной стенке имеет свои особенности. Если в других органах и тканях этот процесс требует в качестве восстановителя НАДФН, а скорость его определяется отношением НАДФН/НАДФ, то в артериальной стенке синтез жирных кислот происходит за счет НАДН и скорость его регулируется отношением НАДН/НАД. Если этот показатель возрастает, то увеличивается интенсивность синтеза жирных кислот и наоборот (Whereat, 1967; Zemplenyi, 1974).

Из всех интермедиаторов цикла Кребса только сукцинат выраженно активизирует синтез жирных кислот. Это связано со способностью сукцината восстанавливать НАД путем обращения тока электронов в дыхательной цепи. Другие продукты цикла Кребса стимулируют синтез жирных кислот только при условии нарушения окисления НАДН, в частности при гипоксии (Whereat, 1967).

— Вопросы биосинтеза разных классов липидов в сосудистой стенке подробно изложены в целом ряде работ, к которым мы и отсылаем читателя (Wahl and Sanwald, 1969; St. Clair, 1976; Benditt et al., 1980). Здесь хотелось бы только отметить, что в периартериальной жировой ткани скорость синтеза липидов за счет перфузируемых глюкозы и свободных жирных кислот в 30-400 раз выше, чем в меди и интима артерий (Vost, 1969).

В стенке кровеносных сосудов довольно интенсивно протекают процессы биосинтеза внутриклеточных белков. Об этом, в частности, свидетельствуют работы, в которых изучалось включение в белки целого ряда меченых аминокислот: ^{35}S -метионина, ^{35}S -цистеина, ^{14}C -аланина, ^{14}C -лейцина (Mandel, 1962; Ben-Tor and Wertheimer, 1964; Kirk, 1969).

Синтез внеклеточных компонентов сосудистой стенки (коллагена, эластина, гликозаминогликанов), представляя особый интерес в связи с его значением в патогенезе ангиосклероза, выходит за рамки настоящей монографии.

2.5. Функциональная компартиментализация энергетического обмена

Изложенные в этой главе данные о низком содержании макроэргических фосфатов в сосудистой стенке и высокой скорости их утилизации однозначно указывают на то, что должно существовать очень высокое сопряжение процессов образова-

ния энергии с механизмами ее утилизации. Изучение основных факторов такого сопряжения привело к выводу о том, что в гладкомышечных клетках сосудов имеет место не только пространственное, но и функциональное разделение двух основных источников энергии - гликолиза и тканевого дыхания, то есть т.н. функциональная компартиментализация (Paul et al., 1979; Lynch and Paul, 1982, 1985; Paul, 1983; Hellstrand et al., 1984).

В основу представлений о функциональной компартиментализации энергетического обмена в гладких мышцах сосудов были положены многочисленные эксперименты, результаты которых суммированы в табл. 13.

Таблица 13

Изменение функциональной и метаболической активности гладких мышц сосудов при некоторых воздействиях (по Paul, 1983)

Воздействие	Изометрическое напряжение	Интенсивность $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -транспорта	Потребление кислорода	Продукция молочной кислоты
KCl, 80 мМ	↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑
Оубаин, 10^{-5} М	↑	↓ ↓	↑	↓ ↓
Изопротеренол 10^{-6} М	—		—	↑
KCl + изопротеренол	↓	↑	↓	↑ ↑

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в гладких мышцах сосудов существует сопряжение между работой $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -насоса и аэробным гликолизом, с одной стороны, и механической активностью сосудов и тканевым дыханием, с другой. Подавление или активация $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -транспорта сопровождается, соответственно, угнетением или активацией аэробного гликолиза, а стимуляция или подавление сократительной активности гладких мышц - соответственно повышением и уменьшением интенсивности тканевого дыхания.

Наряду с приведенными фактами были установлены различия не только в механизмах энергоснабжения, но и в источниках энергии для ионных транспортных насосов и сократительного аппарата гладких мышц сосудов. Было показано, что существует выраженная корреляция между интенсивностью функционирования $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -насосов и интенсивностью поглощения глюкозы сосудистой стенкой. В то же время показатели механической и окислительной активности сосудистых гладких мышц коррелируют с интенсивностью расщепления эндо-

генного гликогена - т.е. гликогенолизом (Lynch and Paul, 1983). Приведенные данные позволяют предположить существование пространственной компартментализации ферментных систем аэробного гликолиза и гликогенолиза.

С учетом изложенного, концепция о функциональной компартментализации энергетического обмена в гладкомышечных клетках сосудов может быть представлена в виде следующих положений:

1. Два основных механизма энергообеспечения сосудистых гладких мышц - аэробный гликолиз и тканевое дыхание относительно независимы друг от друга и не являются взаимозаменяемыми.

2. Аэробный гликолиз обеспечивает энергией АТФ работу Na^+ - K^+ -насосов гладкомышечных клеток сосудов. Источником энергии для этих целей является поступающая из внеклеточной среды глюкоза, транспорт которой в клетку, в свою очередь, сопряжен с функцией Na^+ - K^+ -насосов.

3. Окислительное фосфорилирование является механизмом энергоснабжения сократительной функции гладкомышечных клеток. Ресинтез АТФ для этих целей осуществляется за счет свободных жирных кислот и эндогенных запасов гликогена.

ГЛАВА 3

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ У ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ И ОТНОСИТЕЛЬНО РЕЗИСТЕНТНЫХ К АРТЕРИО-АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЯМ ВИДОВ ЖИВОТНЫХ

3.1. Различия в резистентности разных видов животных к дегенеративным и склеротическим поражениям сосудов

Дегенеративные и склеротические поражения кровеносных сосудов широко распространены в животном мире и могут быть обнаружены у многих представителей позвоночных. Поражения коронарных сосудов в виде утолщения интимы, дистрофических изменений гладкомышечных и эндотелиальных клеток, липидной инфильтрации соединительнотканного матрикса описаны у некоторых видов рыб и рептилий (Grecham, 1983). Однако, наиболее подвержены артериосклерозу пти-

цы и млекопитающие. В естественных условиях обитания признаки атеросклеротических поражений могут быть обнаружены практически у всех представителей этих классов (Lindsay and Chaikoff, 1963; Detweiler et al., 1968; Strong et al., 1968; Finlayson, 1983; Grechem, 1983).

Следует, однако, отметить, что частота и выраженность таких поражений у разных видов животных неодинаковы, что дало повод выделить виды, чувствительные и относительно резистентные к атеросклерозу. Из наиболее изученных представителей к первым относятся куры, голуби, кролики, свиньи, крупный рогатый скот, обезьяны и человек. Ко вторым - мыши, крысы, кошки, собаки.

У восприимчивых видов животных дегенеративные и склеротические поражения сосудов, как правило, легко моделируются и в эксперименте. Давно известно, что эти животные весьма чувствительны к продолжительному холестеринovому воздействию, которое вызывает у них явления липидной инфильтрации артерий и ряд других признаков атеросклероза. Артерии этой группы животных в такой же высокой степени чувствительны и к действию других повреждающих факторов (адреналина, витамина Д, метаболических ядов), индуцирующих развитие формы атеросклероза, аналогичной той, которая была впервые описана на примере артерий нижних конечностей человека Менкебергом (Menckeberg, 1903).

Виды животных, относительно резистентные к спонтанным дегенеративным и склеротическим поражениям сосудов, проявляют довольно высокую устойчивость и по отношению к экспериментальным воздействиям. Так введение этим животным одного лишь холестерина не приводит к развитию липидоза артериальной стенки. Признаки атеросклероза могут быть воспроизведены у них только путем сочетания холестериновой нагрузки и дополнительных воздействий: подавления функции щитовидной железы, введения желчных кислот, применения специальных рационов с большим содержанием насыщенных жирных кислот, повреждения эндотелия артерий и др. (Hartroft and Thomas, 1963; Wissler and Vesselinovitch, 1968; Kritchevsky, 1974; Clarkson et al., 1976; Luginbuhl et al., 1977; Brinkhous and Bowie, 1978; Vesselinowitsch, 1979; Grechem, 1983; Muller and Kiessig, 1983; Jokinen et al., 1985). Дистрофически-склеротические поражения артерий менкеберговского типа воспроизводятся у этих животных с помощью тех же агентов, которые используются для моделирования этой патологии у восприимчивых животных, однако для получения сопостави-

мых эффектов требуется применение значительно больших доз повреждающих факторов и увеличение продолжительности их воздействия.

Следует отметить, что в пределах одного и того же вида устойчивость животных к атеросклерозу может существенно отличаться. В настоящее время известны породы голубей, индюков и чистые линии мышей с высокой и низкой чувствительностью к дегенеративным и склеротическим поражениям сосудов.

3.2. Факторы разной резистентности животных к атерогенным воздействиям

Вопрос о причинах видовых различий в чувствительности артериальной стенки к развитию дегенеративных и склеротических поражений остается открытым.

Все многообразие факторов, которые анализируются с позиции их возможного влияния на видовую резистентность к атеросклерозу, можно условно разделить на две группы: общие и местные сосудистые.

Анализ общих факторов видовой резистентности к атерогенным воздействиям должен обязательно учитывать основные положения аутоиммунной теории патогенеза атеросклероза (А.Н.Климов, 1974, 1987). Исходя из этой теории можно предположить, что высокая чувствительность некоторых видов животных к атеросклерозу связана либо с высокой чувствительностью их липопротеидов к модифицирующим влияниям и приобретением в связи с этим аутоантигенных свойств, либо с особенностями функционирования иммунной системы, в частности с легко возникающей под действием различных факторов отменой иммунологической толерантности к нативным апо- β -содержащим липопротеидам.

Анализ ряда других общих факторов (особенности поведенческих реакций, характер питания, подвижность, domestication, особенности гемодинамики) не позволил обнаружить какую-либо зависимость между этими факторами и видовой устойчивостью к атеросклерозу.

Среди местных сосудистых факторов устойчивости животных к склеротическим поражениям сосудов большое значение придают следующим:

1) особенностям структуры артериальной стенки, и в частности толщине интимы артерий.

Проведенные Сиси (1980) сравнительные исследования коронарных артерий у представителей разных классов позвоночных позволили обнаружить такую закономерность: чем выше относительная толщина интимы артерий, тем выше восприимчивость данного класса и вида животных к развитию артериосклеротических поражений;

2) степени васкуляризации артериальной стенки (см. главу 1);

3) особенностям обмена компонентов соединительно-тканного матрикса стенки артерий.

Jayakumari et al. (1982) установили, что у резистентных к атеросклерозу животных (крыс) активность ферментов деградации гликозаминогликанов и гликопротеидов (β -N-ацетил-глюкозаминидазы, β -галактозидазы, β -фукозидазы, катепсина Д, арилсульфатазы) намного выше, чем у чувствительных животных (кроликов и кур);

4) липолитической активности артериальной стенки и активности в ней ферментов, участвующих в обмене холестерина.

Показано, что у резистентных к атеросклерозу животных (крыс) липолитическая активность аортальной стенки существенно выше, чем у восприимчивых животных (кроликов, морских свинок, кур) (Zemplenyi, 1968; Jayakumari et al., 1982). Такая же зависимость обнаружена и при изучении активности фермента - холестеролэстергидролазы (Kuthai et al., 1970; Bonner et al., 1972). Установлено, что в аорте человека и плотоядных животных (собаки, кошки, бабуины) отсутствуют ферменты синтеза собственного холестерина из ацетата, тогда как в аортальной ткани травоядных животных (морские свинки, кролики, свиньи, крупный рогатый скот) возможность осуществления этого процесса существует (Kirk, 1969);

5) особенностям энергетического обмена стенки артерий.

На фактах, свидетельствующих о существовании зависимости между энергообеспечением артериальной стенки и устойчивостью разных видов животных к артериосклерозу, остановимся подробнее.

3.3. Энергетический обмен сосудистой стенки чувствительных и резистентных к артериосклерозу видов животных

Анализ сведений литературы свидетельствует о том, что основные показатели, характеризующие интенсивность энергетического обмена, в аорте резистентных к атеросклерозу крыс

существенно выше, чем у типичных представителей восприимчивых животных - кроликов. Что касается собак, артерии которых также проявляют высокую устойчивость к повреждающим воздействиям, то по данным одних авторов интенсивность энергообеспечения аортальной стенки этих животных выше, чем у кроликов (Maier and Naimovici, 1957), а по данным других - ниже (Paul, 1983). Здесь следует иметь в виду тот факт, что расчет показателей энергетического обмена в цитируемых работах проводился на единицу массы сосудистой стенки. Поскольку относительное содержание метаболически инертных внеклеточных компонентов соединительной ткани в аорте собак намного выше, чем у кроликов, то полученные авторами данные об интенсивности энергообеспечения аортальной стенки собак, по всей вероятности, являются заниженными, что необходимо учитывать при их сопоставлении с показателями энергетического обмена сосудов других видов животных.

Многие исследователи отмечают очень низкие, по сравнению с животными, величины показателей энергообеспечения аортальной стенки человека. Однако, интерпретация этих данных требует большой осторожности, поскольку наряду с уже упоминавшимися различиями в соотношении клеточных и внеклеточных элементов сосудистой стенки у разных видов, необходимо также учитывать и время, прошедшее с момента смерти до забора материала и определения показателей. Оно при изучении человеческих образцов всегда во много раз больше, чем в экспериментальных исследованиях.

В выполненных нами собственных исследованиях был сопоставлен ряд показателей энергетического обмена аортальной стенки у некоторых представителей относительно резистентных (крысы) и чувствительных к атеросклерозу (голуби, морские свинки, кролики) животных.

Представленные в табл. 14 данные об интенсивности потребления кислорода аортальной стенкой свидетельствуют о том, что окислительная активность аорты резистентных к атеросклерозу крыс в 2-3 раза выше по сравнению с аналогичным показателем восприимчивых животных (голубей, морских свинок, кроликов). Статистические различия между отдельными представителями последней группы животных оказались недостоверными.

Сопоставление целого ряда показателей катаболизма глюкозы показало, что интенсивность процессов энергообразования в аортальной стенке крыс существенно выше, чем у кроликов (табл. 15).

Таблица 14

Интенсивность потребления кислорода изолированными полосками грудной аорты некоторыми видами животных (в мкл O_2 /мг сухой ткани /ч⁻¹)

Вид животных (n)	$M \pm m$	P_1	P_2	P_3	P_4
Голуби (10)	1,01±0,21		<0,001	>0,05	>0,05
Крысы (33)	3,20±0,27	<0,001		<0,001	<0,001
Морские свинки (10)	1,54±0,22	>0,05	<0,001		>0,05
Кролики (11)	1,12±0,08	>0,05	<0,001	>0,05	

Примечание: показатели P_1 — P_4 отражают вероятность различий при сопоставлении с грудной аортой голубей (P_1), крыс (P_2), морских свинок (P_3), кроликов (P_4). В скобках — количество животных.

Таблица 15

Показатели интенсивности катаболизма глюкозы в стенке грудной аорты кроликов и крыс ($M \pm m$)

Показатели	Крысы (8)	Кролики (6)	P
Поглощение глюкозы (мкМ/г ¹ /ч ⁻¹)	14,13±1,19	9,60±0,14	<0,01
Продукция молочной кислоты	12,52±0,80	8,50±0,27	<0,01
Потребление кислорода	29,36±2,45	9,67±1,10	<0,001
Продукция АТФ	156,38±11,4	56,31±5,65	<0,001
Утилизация глюкозы			
-вклад гликолиза (%)	56,14±3,50	72,74±1,74	<0,01
-вклад полного окисления (%)	43,86±3,50	27,26±1,74	<0,01

Примечание: P — вероятность различий показателей у кроликов и крыс. В скобках — количество животных.

Для изолированных аортальных полосок крыс характерны более высокие значения экто-АТФ-азной активности, рассчитанной как на единицу массы ткани, так и на единицу площади поверхности сосуда. Так интенсивность гидролиза экзогенного АТФ стенкой аорты крыс была в 4-7 раз выше при расчете на единицу массы ткани и в 2,5-4 раза выше при расчете на единицу площади поверхности по сравнению с сосудами голубей, морских свинок и кроликов. Различия экто-АТФ-азной активности аорт трех последних видов животных оказались статистически недостоверными.

В связи с тем, что изучаемые процессы энергетического обмена осуществляются в клеточных элементах сосудистой стенки, а расчет показателей метаболизма проводился с учетом всей массы ткани, которая содержит и метаболически инертные компоненты (волокнистые структуры, основное межклеточное вещество), возникла необходимость в выяснении относительного содержания клеток в стенке сопоставляемых сосудов разных видов животных.

Информацию об этом можно было получить, используя показатель содержания ДНК в сосудистой ткани.

Выполненное нами определение концентрации ДНК в стенке кровеносных сосудов и соответствующие расчеты показали, что обнаруженные видовые различия в интенсивности энергетического обмена аортальной стенки носят истинный характер и не связаны с разным содержанием в ней клеточных элементов.

3.4. Особенности метаболизма артериальной стенки пород голубей, чувствительных и резистентных к атеросклерозу

В 1959 году Clarkson et al. впервые описали спонтанный атеросклероз аорты у голубей. Они установили, что есть породы голубей чувствительные и устойчивые к склеротическим поражениям сосудов. Наиболее типичным представителем первых являются голуби породы White Carneau (WC), а вторых – голуби породы Show Racer (SR). У чувствительных к атеросклерозу голубей WC в возрасте 3 года 100% особей имеют выраженные атеросклеротические изменения в аортальной стенке и 70% – особей в коронарных артериях. Причем морфологические характеристики таких поражений почти идентичны тем изменениям, которые наблюдаются в артериях человека. У резистентных к атеросклерозу голубей SR в таком же возрасте только у одной из каждых 12 особей отмечаются минималь-

ные атеросклеротические изменения в аорте и описаны птицы, у которых были бы какие-либо признаки поражений коронарных артерий. В более раннем возрасте склеротические поражения артерий легко моделируются у голубей WC с помощью экзогенного холестерина, в то время как голуби SR остаются резистентными к экспериментальным атерогенным воздействиям (Kritchevsky, 1974; Kottke and Subbian, 1978; Zemplenyi et al., 1975; St.Clair, 1983; Jokinen et al., 1985).

Особый интерес, который привлекают к себе рассматриваемые породы голубей, объясняется еще и тем, что липидный и липопротеидный состав плазмы их крови не имеет каких-либо количественных или качественных различий. Более того, при попытке моделировать атеросклероз путем введения холестерина уровень его в плазме крови возрастает в одинаковой степени (в 5 раз) как у чувствительных голубей WC, так и резистентных SR, без каких-либо изменений в сосудах последних. На основании приведенных данных был сделан вывод, что причины разной устойчивости голубей WC и SR к спонтанному и индуцированному атеросклерозу следует искать среди местных сосудистых факторов. Результаты многочисленных исследований позволяют предположить, что таковыми являются наследственно обусловленные различия в метаболизме артериальной стенки, в частности, в ее энергетическом обмене.

В настоящее время установлено, что у чувствительных к атеросклерозу голубей WC имеют место нарушения энергообеспечения артериальной стенки, которые обнаруживаются у молодых особей задолго до появления первых морфологических признаков атеросклероза.

В процессе поиска первичных наследственно обусловленных дефектов в системах энергообеспечения сосудов голубей WC были обнаружены изменения, которые, по мнению многих авторов, играют важную патогенетическую роль в развитии атеросклероза. К таким изменениям относятся следующие.

1. Наследственно обусловленный дефект дигидролипоилдегидрогеназы (липоамиддегидрогеназы) (Zemplenyi et al., 1975; Zemplenyi and Rosenstein, 1975). Этот фермент является компонентом пируватдегидрогеназного и α -кетоглутаратдегидрогеназного комплексов. Показано, что активность этого фермента в аорте чувствительных к атеросклерозу голубей WC во много раз меньше, чем у резистентных голубей SR. Это значит, что в аортальной стенке голубей WC нарушено вовлечение пирувата в цикл Кребса, а следовательно, и образование АТФ в митохондриях, что, по мнению авторов, со временем

приводит к развитию дистрофических изменений в сосудистой стенке с последующим ее склерозированием.

2. Недостаточность глицерофосфатного челночного механизма митохондрий (Kalra et al., 1973; Kalra and Brodie, 1974).

Глицерофосфатная челночная система обеспечивает перенос восстановительных эквивалентов (водорода) от цитоплазматического НАДН в митохондрии, что позволяет использовать образующийся в процессе гликолиза НАДН для генерирования энергии и образования АТФ внутри митохондрий.

Данные сравнительных исследований показали, что в аорте молодых голубей WC, в отличие от голубей SR, нарушено внутримитохондриальное окисление глицерол-3-фосфата, в связи с чем страдает энергообеспечение сосудистой стенки. Опыты на изолированных митохондриях, полученных из аортальной ткани, показали, что при использовании в качестве субстрата глицерол-3-фосфата наряду с низкой скоростью его окисления имеют место отсутствие дыхательного контроля и нарушение сопряженного с окислением глицерол-3-фосфата синтеза АТФ. Применение антимицина А на 100% подавляет окисление глицерол-3-фосфата в митохондриях аорты голубей SR, в то время как у голубей WC - только на 50-60%. Это значит, что окисление глицерол-3-фосфата в митохондриях аортальной стенки голубей WC идет в обход основной респираторной цепи через иной путь транспорта электронов. Следует отметить, что недостаточность глицерофосфатного челночного механизма отмечается только в аортальной ткани голубей и отсутствует в других тканях (печень, скелетные мышцы) этих животных.

3. Разобщение окисления и фосфорилирования в митохондриях (Santerre et al., 1974; Kottke and Subbiah, 1978; Hajjar and Smith, 1980).

О разобщении окисления и фосфорилирования в митохондриях аортальной стенки голубей WC свидетельствуют результаты исследований, в которых показано нарушение дыхательного контроля при использовании разных субстратов окисления, уменьшение отношения P/O, уменьшение активности митохондриальной АТФ-азы и сукцинатдегидрогеназы, нарушения сопрягающего фактора F_1 АТФ-азы митохондрий. Вследствие разобщения окисления и фосфорилирования возникает постоянный дефицит АТФ в аортальной стенке голубей WC, что со временем приводит к ее повреждению и развитию дегенеративных и склеротических изменений.

4. Нарушение регуляции трансгидрогеназной реакции (Kalra and Brodie, 1974; Hajjar and Smith, 1980).

Трансгидрогеназная реакция НАДН + НАДФ - НАД + НАДФН осуществляется в митохондриях и является одним из альтернативных путей использования энергии транспорта электронов по дыхательной цепи. Интенсивность этой реакции регулируется в обычных условиях концентрацией внутримитохондриальной АТФ, в отсутствие которой восстановление НАДФ за счет НАДН не происходит.

Установлено, что в митохондриях аортальной ткани голубей WC, в отличие от голубей SR, трансгидрогеназная реакция является АТФ-независимой, то есть протекает и в отсутствие АТФ. Разобшающие агенты, в частности 2,4-динитрофенол, не влияют на интенсивность этой реакции.

Описанный дефект может иметь, по крайней мере, два следствия. Одно из них состоит в том, что в силу увеличения отношения НАДФН/НАДФ происходит активация биосинтеза липидов в артериальной стенке. Это, в свою очередь, может быть причиной развития липоидоза аортальной стенки - весьма характерного признака атеросклеротических поражений у голубей WC. Второе следствие состоит в том, что использование энергии транспорта электронов для восстановления НАДФ сопровождается уменьшением окислительного ресинтеза АТФ. Дефицит же АТФ, как уже отмечалось, является одним из факторов развития дегенеративных изменений в сосудистой стенке и ее склерозирования.

5. Активация гликолиза (Zemplenyi et al., 1975; Zemplenyi and Rosenstein, 1975; St. Clair, 1983).

В аортальной ткани чувствительных к атеросклерозу голубей WC процессы гликолиза протекают более интенсивно, чем в аорте резистентных к атеросклерозу голубей SR. Об этом, в частности, свидетельствует тот факт, что концентрация продуктов гликолиза в аортальной ткани голубей WC гораздо выше по сравнению с сосудистой стенкой голубей SR (глицерол-3-фосфата - в 4-6 раз, молочной кислоты - в 1,8 - 2,3 раза). Кроме того, показано, что в сосудах голубей WC активность ключевого фермента гликолиза - фосфофруктокиназы намного выше, чем в аортальной ткани резистентных к атеросклерозу голубей SR.

Активация гликолиза в артериях голубей WC имеет, по всей вероятности, вторичный характер и, являясь по существу защитно-компенсаторной реакцией, обусловлена первичными нарушениями окислительного ресинтеза АТФ в митохондриях.

Кроме описанных дефектов энергетического обмена, которым придают важное значение в патогенезе спонтанного атеросклероза у голубей WC, следует отметить также более низкую активность креатинкиназы их аортальной стенки и более интенсивно протекающее в их сосудах прямое окисление глюкозы (пентозный цикл) (Lofland and Clarkson, 1965; Zemplenyi and Rosenstein, 1975).

В заключение главы следует отметить, что представленные в ней факты позволяют выделить важную закономерность. Не претендуя на установление причинно-следственных отношений, можно сказать, что у резистентных к артериосклеротическим поражениям видов животных и пород внутри одного и того же вида интенсивность энергетического обмена артериальной стенки выше, чем у видов и пород, склонных к спонтанному и индуцированному артериосклерозу.

ГЛАВА 4

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В СОСУДИСТОЙ СТЕНКЕ

4.1. Возраст как фактор риска сосудистых поражений

Проблема возраста и склеротических поражений сосудов имеет два аспекта. Один из них состоит в том, что в процессе старения организма постоянно развиваются изменения артериальной стенки, получившие название возрастных. Характерными чертами таких изменений являются диффузное равномерное утолщение интимы, уменьшение количества гладкомышечных клеток в средней оболочке артерий, усиленное образование гликозаминогликанов, качественные изменения коллагеновых и эластических волокон, отложение в сосудистой стенке солей кальция, повышение содержания в ней липидов (эфиров холестерина и сфингомиелина) (Bierman and Ross, 1977).

Развитие описанных выше изменений в артериальной стенке давно считается неизбежным спутником старения. Еще в XVII веке Thomas Sydenham (1624-1689) писал: "Возраст человека определяется возрастом его артерий" (цит. по Lazzarini-Robertson, 1978).

Второй аспект рассматриваемой проблемы состоит в том, что с возрастом существенно повышается частота и выраженность атеросклероза и основных его клинических проявлений.

Вопрос о взаимоотношении возрастных и атеросклеротических изменений сосудов до сих пор является предметом научных дискуссий. Существуют две крайние точки зрения по этому вопросу. Согласно одной из них атеросклероз является закономерным проявлением естественно протекающего процесса старения, поэтому ошибочно противопоставлять атеросклеротические поражения сосудов возрастным (И.В.Давыдовский, 1966).

Сторонники противоположной точки зрения приводят экспериментальные доказательства того, что атеросклероз представляет собой самостоятельную нозологическую единицу и его не следует отождествлять с возрастными сосудистыми изменениями (Н.Н.Горев с соавт., 1972). Во всяком случае в классификации артериосклеротических поражений, предложенной группой экспертов ВОЗ, атеросклероз и возрастные изменения стенки сосудов рассматриваются как самостоятельные формы сосудистых поражений.

Не менее сложным является вопрос о механизмах влияния возраста на сосудистую стенку. Сегодня накоплен обширный материал, свидетельствующий о том, что такое влияние может осуществляться опосредованно через сопряженные с возрастом факторы риска - артериальную гипертензию, гиперлипотеинемию, гипергликемию (Bierman and Ross, 1977). Вместе с тем не вызывает сомнений и роль собственно старения сосудистой стенки в развитии артериосклеротических изменений и повышении ее чувствительности к действию факторов риска атеросклероза. Старению клеточных структур артериальной стенки придается большое значение в реализации ведущих механизмов атерогенеза - дистрофии и пролиферации гладкомышечных клеток (Martin et al., 1975). Повышение уязвимости стареющих гладкомышечных клеток сосудов к действию патогенных факторов, по-видимому, является частным проявлением общей закономерности старения - уменьшения мощности защитно-приспособительных механизмов клеток (В.В.Фролькис, 1988). Поскольку многие из этих механизмов являются энергетически зависимыми, то одним из факторов их возрастных нарушений может быть расстройство энергообеспечения стареющих клеток. В связи с этим представляется очень важным изучение изменений энергетического обмена сосудистой стенки в процессе ее старения.

4.2. Влияние возраста на энергетический обмен сосудистой стенки

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о выраженном влиянии возраста на интенсивность энергетического обмена сосудистой стенки.

4.2.1. Энергетический обмен сосудистой стенки у молодых неполовозрелых особей.

Сопоставление ферментативной активности аортальной стенки детей и взрослых (рис. 5) позволяет прийти к выводу о том, что с возрастом повышается активность ферментов гликолиза и пентозного цикла и уменьшается активность ферментов цикла Кребса. Подобный сдвиг в активности ферментов может означать уменьшение с возрастом интенсивности окислительных процессов - наиболее эффективных механизмов генерации энергии.

Этот вывод находит свое подтверждение и в экспериментальных исследованиях. Показано, что интенсивность потребления кислорода аортальной стенкой неполовозрелых крыс, кроликов и телят существенно выше, чем у взрослых половозрелых особей (Wertheimer and Ben-Tor, 1960, 1961; Hevelke and Goldhahn, 1959).

4.2.2. Энергетический обмен кровеносных сосудов в процессе старения.

В процессе старения организма отмечается падение интенсивности энергетического обмена сосудистой стенки. Об этом свидетельствуют данные литературы, суммированные в табл. 16.

Выполненные нами собственные исследования подтверждают положение о том, что с возрастом происходит постепенное уменьшение окислительной активности сосудистой стенки. В опытах на кроликах разных возрастных групп (неполовозрелые - 1 и 2 мес., молодые половозрелые - 6-8 мес., старые - 4 года) с помощью манометрического метода (Ф.П.Тринус, 1963) был изучен один из наиболее важных показателей энергетического обмена - интенсивность тканевого дыхания артериальных и венозных сосудов (табл. 17). Инкубация сосудистых полосок осуществлялась в растворе Кребса, содержание глюкозы в котором составляло 0,01 моль/л. Было установлено, что у старых кроликов интенсивность потребления кисло-

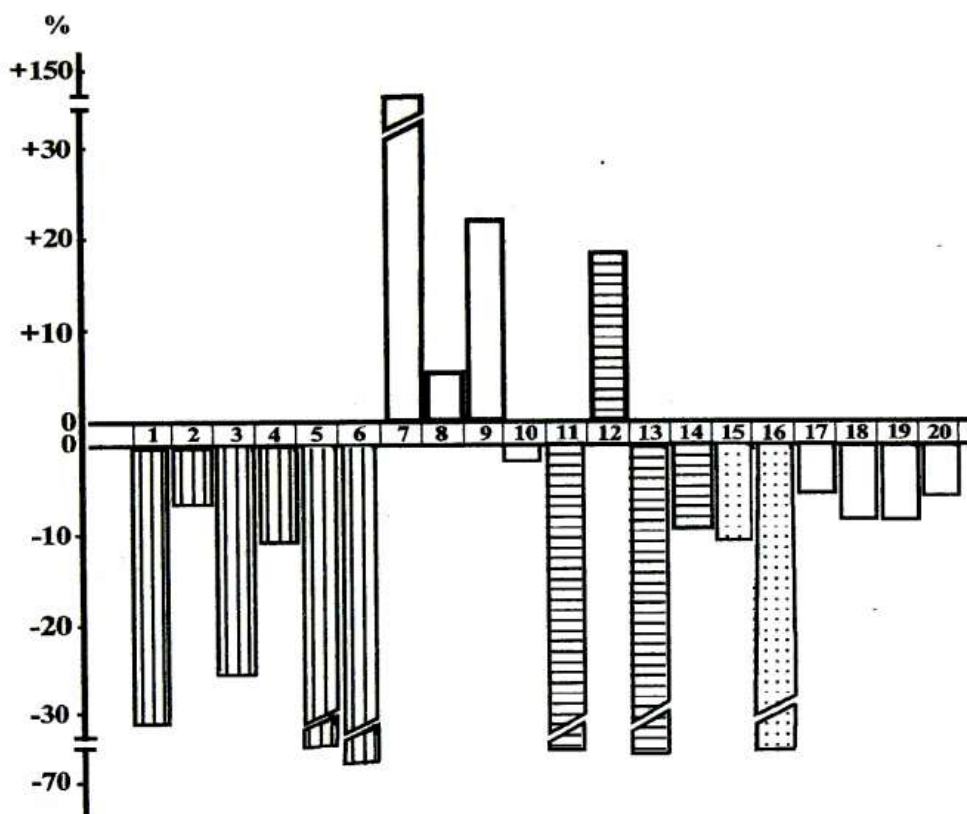


Рис. 5. Активность ферментов энергетического обмена аортальной стенки детей (0-10 лет) по сравнению со взрослыми (18-35 лет) (по данным работ Kirk и Zemlenyi).

Ферменты гликолиза (продольная штриховка):

1 - гексокиназа, 2 - гликогенфосфорилаза, 3 - фосфоглюкоизомераза, 4 - альдолаза, 5 - энлаза, 6 - лактатдегидрогеназа;

Ферменты цикла Кребса (светлые столбики):

7 - аконитаза, 8 - изоцитратдегидрогеназа, 9 - фумараза, 10 - малатдегидрогеназа;

Ферменты пентозного цикла (горизонтальная штриховка):

11 - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, 12 - 6-фосфоглюконатдегидрогеназа, 13 - рибозо-5-фосфатдегидрогеназа, 14 - транс-кетолаза;

Ферменты дыхательной цепи (столбики с точками):

15 - НАДН-цитохром-с-редуктаза, 16 - диафороза;

Ферменты обмена адениновых нуклеотидов (косая штриховка):

17 - креатинкиназа, 18 - АТФ-аза, 19 - аденилтирофосфатаза, 20 - 5-нуклеотидаза.

Таблица 16

Показатели метаболизма аортальной стенки у старых животных и человека по сравнению с молодыми половозрелыми особями

Показатели	Направленность изменений	Литературные источники
Крысы		
Потребление кислорода	↘	Л. Н. Лазовская, 1943
Продукция молочной кислоты	↘	Newmark et al., 1972
Превращение глюкозы в:		
лактат	↗	Daly, 1976
CO ₂	↗	
липиды	↗	
Включение C ¹⁴ в:	→	
лактат	↗	Newmark et al., 1972
липиды	↗	
гликоген	↗	
гликозаминогликаны	↘	
CO ₂	↘	
Интенсивность ресинтеза АТФ	↗	Sasaki et al., 1965
Содержание гликогена	↘	Newmark et al., 1972
Крупный рогатый скот		
Потребление кислорода	↗	Fontaine et al., 1968
Продукция молочной кислоты	↗	
Доглощение глюкозы	↗	
Удельный вес гликолиза в утилизации глюкозы	↗	
Удельный вес окисления в утилизации глюкозы	↘	
Содержание:	↘	
гликогена	↘	Mandel, 1963
АМФ	↘	Mandel, 1962
АДФ	↘	
АТФ	↘	
Активность ферментов:	↘	Mandel, 1962
альдолазы	↘	
лактатдегидрогеназы	↘	
малатдегидрогеназы	↘	
Человек		
Активность ферментов		
гликогенфосфорилазы	↘	Kirk, 1969
фосфоглюкомутазы	↘	
гексокиназы	→	Walsh and Sanwald, 1969
альдолазы	↗	
енолазы	→	
лактатдегидрогеназы	↗	Zemplenyi and Blankenhorn, 1972
аконитазы	→	Walsh and Sanwald, 1969
сукцинатоксидазы	↘	Maier and Haimovici, 1957
сукцинатдегидрогеназы	↘	Adams et al., 1967
фумаразы	↘	Kirk, 1969
цитохром-с-оксидазы	↘	Maier and Haimovici, 1957
цитохром-с-редуктазы	→	Kirk, 1969
глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	↘	Wahl and Sanwald, 1969
рибозо-5-фосфатизомеразы	↗	
креатинкиназы	↘	Kirk, 1969
АТФ-азы	↘	Adams et al., 1967
5-нуоклитидазы	↗	Zemplenyi, 1974

Таблица 17

Интенсивность тканевого дыхания стенок кровеносных сосудов кроликов разных возрастных групп (мкл O_2 /мг сухой ткани¹/час⁻¹)

Кровеносный сосуд	Возраст животного				P ₁	P ₂	P ₃
	1 мес. (n=4)	2 мес. (n=6)	6-8 мес. (n=11)	4 г. (n=4)			
Грудная аорта	1,40±0,06	1,27±0,20	1,12±0,08*	0,79±0,08*	>0,05	<0,05	<0,05
Брюшная аорта	-	1,78±0,26	1,80±0,13	1,22±0,24	>0,05	>0,05	0,1>P>0,05
Общая сонная артерия	-	3,15±0,44	3,34±0,28	2,33±0,16	>0,05	>0,05	<0,01
Легочная артерия	-	3,11±0,37	2,80±0,28	1,92±0,24	>0,05	<0,05	<0,05
Задняя полая вена	-	6,64±0,60	5,48±0,57	3,25±0,57	>0,05	<0,002	<0,02
Воротная вена	-	6,50±0,85	6,23±0,57	4,08±0,61	>0,05	<0,05	<0,05

Примечание: n — число животных; цифры со звездочкой — значение интенсивности, для которой $P < 0,05$ при сопоставлении с 1-месячными кроликами; P₁, P₂, P₃ — вероятность различий при сопоставлении Q_{O_2} животных разных возрастных групп: 2 мес. — 6-8 мес. (P₁); 2 мес. — 4 г (P₂); 6-8 мес. — 4 г (P₃).

рода препаратами всех изученных сосудов существенно меньше, чем у молодых животных.

Подобная картина наблюдается и при сопоставлении показателей окислительной активности артериальной и венозной стенки молодых половозрелых (6-8 мес.) и старых (27-30 мес.) крыс. Показано, что у старых крыс интенсивность потребления кислорода аортальной стенкой почти в 2,5 раза, а стенкой задней полой вены - на 20% меньше по сравнению с молодыми животными.

Существенные различия показателей энергетического обмена сосудов молодых и старых животных могут быть обусловлены возрастным увеличением содержания метаболически инертных внеклеточных компонентов сосудистой стенки (коллагена, гликозаминогликанов) и уменьшением относительно содержания гладкомышечных клеток. Однако, определение концентрации ДНК в артериальной ткани молодых и старых животных показало, что уменьшение этого показателя в процессе старения выражено в гораздо меньшей степени, чем падение интенсивности потребления кислорода сосудистой стенкой.

Для понимания возможных механизмов влияния возраста на метаболизм сосудов важное значение имеют опыты

Wertheimer and Ben-Tor (1960, 1961) с инкубацией сосудистых препаратов в сыворотке крови молодых и старых животных.

Так при инкубации полосок аорты молодых крыс в сыворотке крови, взятой от старых животных, интенсивность поглощения глюкозы и потребления кислорода существенно ниже, а анаэробная продукция молочной кислоты выше по сравнению с опытами, в которых инкубация аортальной ткани молодых крыс проводилась в сыворотке молодых животных.

Противоположная картина наблюдается при инкубации сосудов старых крыс в сыворотке молодых животных. В этом случае интенсивность поглощения глюкозы и потребления кислорода становятся выше, а продукция молочной кислоты уменьшается по сравнению с опытами, в которых инкубация этих препаратов проводилась в сыворотке старых крыс.

На основании приведенных фактов авторы делают вывод о том, что в сыворотке крови животных разного возраста содержатся факторы, существенно влияющие на интенсивность энергетического обмена сосудистой стенки.

Представленные в настоящей главе данные свидетельствуют об уменьшении с возрастом интенсивности энергетического обмена сосудистой стенки. Остается однако невыясненным, чем - причиной или следствием возрастных склеротических изменений - являются описанные нарушения энергообеспечения сосудистой стенки.

Тем не менее не вызывает сомнений тот факт, что ограниченная возможность получения энергии сосудами старых животных и человека может иметь неблагоприятные последствия в условиях действия на сосуды повреждающих факторов. В основе такого вывода лежит положение о том, что поддержание высокой устойчивости сосудов к патогенным воздействиям требует значительных затрат энергии на сохранение структурной целостности, функциональной активности и осуществления процессов активного транспорта веществ. Невозможность покрыть возрастающие затраты увеличением ресинтеза АТФ может быть одним из факторов, предопределяющих повышенную уязвимость сосудов старых животных по отношению к различным повреждающим агентам. Это обстоятельство необходимо учитывать при рассмотрении конкретных механизмов влияния возраста на развитие атеросклероза.

ГЛАВА 5

ВЛИЯНИЕ ПОЛА НА МЕТАБОЛИЗМ
АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ*5.1. Пол как фактор риска сосудистых поражений*

Принадлежность к мужскому полу является одним из наиболее доказанных, но в то же время и наименее понятных факторов риска атеросклероза у человека.

Данные многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что развитие атеросклероза и ишемической болезни сердца у мужчин начинается раньше, чем у женщин. При патологоанатомических исследованиях обнаруживаются более выраженные склеротические изменения в венечных и периферических артериях мужчин по сравнению с женщинами. Однако подобные различия отсутствуют при сопоставлении атеросклеротических изменений аортальных сосудов. Более того, показано, что у молодых женщин липидные пятна и полосы в аорте занимают большую площадь, чем у мужчин того же возраста (Ванг, 1955).

Весьма интересным является тот факт, что у представителей негритянского населения, в отличие от белых, принадлежность к мужскому полу не только не является фактором риска атеросклероза, но в какой-то степени и предохраняет от развития этого заболевания. Так показано, что частота и выраженность атеросклероза у женщин-негритянок достоверно выше, чем у мужчин-негров (McGill and Stern, 1979).

Следует отметить, что половые различия в чувствительности сосудов к атеросклерозу существенно уменьшаются после достижения возраста 50 лет.

Попытки объяснить обусловленные полом различия в поражениях артериальных сосудов влиянием эстрогенов и андрогенов на механизмы атерогенеза пока не привели к успеху. Во всяком случае в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства того, что циркулирующие половые гормоны в физиологических концентрациях усиливают или подавляют атеросклеротический процесс.

Кроме того показано, что половые различия в интенсивности влияния других факторов риска (содержание холестерина и липопротеидов в плазме крови, артериальное давление, толерантность к глюкозе, вредные привычки и др.) не столь велики, чтобы объяснить имеющиеся различия в чувствитель-

ности к атеросклерозу особой мужского и женского пола (McGill and Stern, 1979).

Недостаточная ясность в понимании механизмов влияния пола на общие факторы атерогенеза привела к появлению еще одного направления в исследованиях проблемы "пол и атеросклероз" - к поиску половых различий в структуре, функции и метаболизме самой артериальной стенки.

5.2. Половые различия энергетического обмена кровеносных сосудов животных

В табл. 18 обобщены литературные данные по некоторым показателям метаболизма артериальной стенки у животных-самок по сравнению с самцами.

Анализ представленных данных позволяет прийти к выводу о том, что интенсивность энергетического обмена в стенке артериальных сосудов самок выше, чем у самцов. Это коррелирует с более высокой чувствительностью самцов к дистрофическим и склеротическим поражениям сосудов.

Справедливости ради следует отметить, что по данным некоторых авторов крысы являются исключением из правила. У крыс-самок спонтанный артериосклероз и медиакальциноз возникают чаще, чем у самцов (Zemplenyi, 1968).

Показано, что выраженность и направленность различий в метаболизме артериальной стенки самок и самцов во многом зависит от возраста животных (Newmark et al., 1972).

5.2.1. Влияние гонадэктомии на метаболизм артериальной стенки у самок и самцов.

Установлено, что гонадэктомия сопровождается более чем в три раза повышением интенсивности потребления кислорода аортальной стенкой крыс-самок и крыс-самцов (Malinow, 1962).

По данным Newmark et al. (1972), овариэктомия у крыс приводит к уменьшению содержания гликогена и интенсивности поглощения глюкозы аортальной тканью, в то время как продукция молочной кислоты в ней существенно не меняется. Использование в опытах меченой ^{14}C -глюкозы показало, что у гонадэктомированных крыс-самок уменьшается интенсивность включения ^{14}C в гликоген и гликозаминогликаны аорты, а вовлечение ^{14}C в синтез липидов и в образование молочной кислоты и CO_2 остается на уровне контроля.

Таблица 18

Показатели метаболизма аортальной стенки у самок по сравнению с самцами

Показатели	Направленность изменений		Литературный источник
Куры			
Потребление кислорода	→		Rifkind and Munro, 1963
Продукция молочной к-ты	→		
Крысы			
Анаэробные фракции лактатдегидрогеназы	→		Mrhova, 1971
Потребление кислорода	→		Malinow, 1962
Липолитическая активность	→		Shendzikowski, 1961-1962
Активность ферментов:			Zemplenyi, 1968
лактатдегидрогеназа	→		
малатдегидрогеназа	→		
АТФ-аза	→		
5-нуклеотидаза	→		
Возраст	56-58 дней	1 год	
Содержание ДНК	→	→	Newmark et al., 1972
Содержание гликогена	→	→	
Поглощение глюкозы	→	→	
Продукция молочной кислоты			
Включение ¹⁴ C в:	→	→	
гликоген	→	→	
лактат	→	→	
СО ₂	→	→	
липиды	→	→	
гликозаминогликаны	→	→	
Свиньи			
Поглощение глюкозы	→		Clair et al., 1966
Продукция молочной кислоты	→		
Потребление кислорода	→		
% калорий, получаемых за счет гликолиза	→		
% калорий, получаемых за счет полного окисления глюкозы	→		
% использования поглощаемой глюкозы	→		

В экспериментальных исследованиях Zemplyni (1968) изучена активность целого ряда ферментов аорты крыс в разные сроки после гонадэктомии. Было показано, что через 10 недель после операции отсутствуют какие-либо изменения в активности ферментов энергетического обмена, а также лизосомальных и связанных с плазматической мембраной гидролаз. Однако уже через 18 недель после гонадэктомии авторы отметили разнонаправленные изменения ферментативной активности аортальной ткани у самок и самцов. Так в эти сроки у самцов активность малатдегидрогеназы, 5-нуклеотидазы, кислой и щелочной фосфатаз возрастает, в то время как у самок, наоборот, уменьшается.

5.2.2. Влияние половых гормонов на метаболизм артериальной стенки интактных и гонадэктомированных животных.

В опытах *in vivo* и *in vitro* показано, что женские половые гормоны оказывают непосредственное влияние на интенсивность энергетического обмена аортальной стенки интактных животных (табл. 19). Это влияние зависит от вида животных. Так у кур введение эстрогенов сопровождается существенным повышением окислительной активности аортальной ткани, в то время как у крыс и свиней наоборот, отмечается уменьшение интенсивности тканевого дыхания (Malinow, 1962; St. Clair et al., 1966).

По данным Newmark et al. (1972), введение эстрогенов интактным крысам-самкам приводит к угнетению процессов гликолиза в аортальной стенке, тогда как у свиней обнаруживают обратный эффект - повышение интенсивности образования молочной кислоты (St. Clair et al., 1966).

Влияние женских половых гормонов на метаболизм сосудистой стенки гонадэктомированных животных-самок неоднозначно. Можно выделить 4 эффекта заместительного введения эстрогенов на обмен веществ артериальной ткани.

1. Нормализация нарушенных в результате гонадэктомии показателей.

Такое влияние эстрогенов наблюдается по отношению к интенсивности потребления кислорода и содержанию гликогена в сосудистой стенке (Malinow, 1962; Newmark et al., 1972).

2. Отсутствие какого-либо влияния на нарушенные при гонадэктомии показатели.

Таблица 19

Влияние гонадэктомии и эстрогенов на метаболизм аортальной стенки у самок

Показатели метаболизма	Гонадэктомированные по сравнению с интактными	Интактные + эстрогены по сравнению с интактными	Гонадэктомированные + эстрогены по сравнению с гонадэктомированными	Литературный источник
Куры				
Потребление кислорода		↗		Malinow, 1962
Крысы				
Потребление кислорода	↗	↘	↘	Malinow et al., 1964
Поглощение глюкозы	↘	↘	→	Newmark et al., 1972
Продукция молочной кислоты	→	↘	→	
Содержание гликогена	↘	↘	↗	
Включение ¹⁴ C в:				
гликоген	↘	→	→	
лактат	→	↘	↗	
СО ₂	→	↗	↗	
липиды	→	↗	↗	
гликозаминогликаны	↘	↘	↘	
Свиньи				
Поглощение глюкозы		→		St. Clair et al., 1966
Продукция молочной кислоты		↗		
Потребление кислорода		↘		
% калорий, получаемых за счет гликолиза		↗		
% использования поглощаемой глюкозы		↘		

Примером может служить интенсивность поглощения глюкозы аортальной стенкой крыс (Newmark et al., 1972).

3. Изменение показателей, на которые гонадэктомия не оказывала какого-либо влияния.

Это прежде всего относится к интенсивности включения меченого углерода из ^{14}C - глюкозы в лактат, CO_2 и липиды аортальной стенки (Newmark et al., 1972).

4. Усиление нарушений, вызванных гонадэктомией.

В качестве примера можно привести дальнейшее уменьшение интенсивности включения ^{14}C в гликозаминогликаны артериальной ткани гонадэктомированных животных (Newmark et al., 1972).

Данные о влиянии мужских половых гормонов на энергетический обмен сосудистой стенки не столь многочисленны. Так показано, что тестостерон существенно не влияет на окислительную активность аортальной стенки интактных крыс-самцов. В то же время введение тестостерона гонадэктомированным самцам вызывает уменьшение возросшей в результате гонадэктомии интенсивности потребления кислорода. Однако полная нормализация показателя при этом все же не наблюдается (Malinow, 1962).

5.2.3. Окислительная активность артериальной стенки в разные периоды полового цикла

Вопрос о влиянии периодов полового цикла на метаболизм сосудов практически не изучен. По существу известна только одна работа аргентинской группы исследователей (Malinow et al., 1964), в которой определялась интенсивность тканевого дыхания аортальной стенки у крыс-самок в зависимости от периода полового цикла. Результаты этих исследований представлены в табл. 20.

Таблица 20

Интенсивность потребления кислорода стенкой аорты и диафрагмальной мышцей у крыс-самок в разные периоды полового цикла (в мкл O_2 /мг сухой массы $^{-1}$ /час $^{-1}$) (по: Malinow et al., 1964)

	Периоды полового цикла			
	Диэструс	Прозэструс	Эструс	Метаэструс
Аорта	2,2±0,1	1,0±0,1	0,9±0,08	1,3±0,1
Диафрагмальная мышца	3,2±0,2	3,1±0,4	3,4±0,3	3,1±0,2

Основной вывод, который следует из полученных авторами данных, состоит в том, что в аортальной стенке, в отличие от поперечно-полосатых мышц, на протяжении полового цикла имеют место существенные колебания (более чем в 2 раза) интенсивности процессов биологического окисления.

5.2.4. Энергетический обмен сосудистой стенки у многократно рожавших крыс

Интерес к данному вопросу вызван тем обстоятельством, что у многократно рожавших крыс (4-6 раз и более) в отличие от нерожавших и малорожавших часто развиваются спонтанные артериосклеротические поражения, для которых характерны дистрофические изменения в интиме и меди аорты с развитием кальцификации и слабо выраженной липидной инфильтрации. По частоте возникновения и выраженности поражений отдельные участки аорты располагаются в такой последовательности: брюшная аорта > дуга аорты > грудная аорта (Lutmer and Wexler, 1971).

При изучении некоторых показателей энергетического обмена аортальной стенки удалось установить, что выделение $^{14}\text{CO}_2$ сегментами аорты при внесении в инкубационную среду меченого пирувата у многократно рожавших крыс существенно ниже, чем у нерожавших (Lutmer and Wexler, 1971). Более того, было показано, что у повторно рожавших крыс интенсивность окислительного декарбоксилирования пирувата убывает в последовательности, обратной той, которая характеризует чувствительность разных отделов аорты к артериосклеротическим поражениям: брюшная аорта < дуга аорты < грудная аорта. Существование зависимости между уровнем метаболизма сосудов и частотой и выраженностью их поражений у многократно рожавших крыс позволяет предположить патогенетическую связь между уменьшением интенсивности энергетического обмена в артериальной стенке и развитием в ней дистрофических изменений.

На возможную роль нарушений метаболизма аортальной стенки в патогенезе сосудистых поражений указывают данные Kittinger et al. (1962) об уменьшении в процессе развития спонтанного артериосклероза у многократно рожавших крыс активности целого ряда ферментов: лактатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, фосфоглюкомутазы. В то же время было отмечено, что у этих животных активность фермента

УДФГ-пирофосфорилазы, обеспечивающего первую стадию синтеза гликозаминогликанов, существенно возрастает.

5.3. Половые различия метаболизма сосудистой стенки у человека

Наиболее полные сравнительные исследования энергетического обмена артериальной стенки у мужчин и женщин были выполнены в лабораториях Кирка (Kirk, 1969) и Земплени (Zemplenyi, 1968). Полученный в этих лабораториях фактический материал об активности основных ферментов аорты и коронарных артерий свидетельствует о том, что только по некоторым ферментам (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, 6-фосфоглюконатдегидрогеназа, 5-нуклеотидаза) обнаруживаются существенные различия между сосудами женщин и мужчин.

Представленные в настоящей главе данные еще раз подчеркивают сложность проблемы "пол и кровеносные сосуды". При сравнительном изучении метаболизма артериальной стенки иногда удается обнаружить некоторые половые различия в интенсивности энергетического обмена сосудов. Однако остается неясным, какова роль этих различий в обеспечении резистентности сосудистой стенки к склеротическим поражениям.

ГЛАВА 6

РЕГИОНАРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ МЕТАБОЛИЗМА АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ

6.1. Местные сосудистые факторы разной резистентности артерий к склеротическим поражениям

Большой интерес исследователей к регионарным особенностям метаболизма артериальной стенки во многом обусловлен тем, что разные артерии и разные сегменты одного и того же сосуда по-разному чувствительны к развитию склеротических изменений.

До сих пор открытым остается вопрос, почему мелкие артерии более устойчивы к действию повреждающих факторов по сравнению с более крупными; почему артерии малого круга кровообращения менее уязвимы, чем артерии большого круга; наконец, почему существуют выраженные различия в частоте и выраженности склеротических поражений в разных сегментах одного и того же сосуда, например аорты.

Вопрос о причинах разной чувствительности разных артерий к атеросклерозу является наиболее уязвимым аспектом плазменной концепции атеросклероза, придающей основное значение в патогенезе этого заболевания общим нарушениям липидного обмена в организме. Попытки объяснить наблюдаемые различия особенностями гемодинамики в разных сосудах (сопротивление кровотоку, трансмуральное давление, напряжение сдвига и др.) были опровергнуты серией доказательных экспериментов, показавших, что разная чувствительность артерий к атеросклерозу определяется внутренне присущими сосудистой стенке свойствами.

Известно, что у собак индуцированные атеросклеротические поражения возникают в основном в стенке брюшной аорты, в то время как грудная аорта резистентна к развитию экспериментального атеросклероза. В опытах Haimovici and Maier (1958, 1959, 1964, 1966) проводилась пересадка гомотрансплантатов грудной и брюшной аорты в грудную и брюшную аорту собак-реципиентов. Было выполнено 4 серии таких экспериментов по гомотрансплантации: 1) грудной аорты в грудную аорту реципиента, 2) грудной аорты в брюшную аорту реципиента, 3) брюшной аорты в грудную аорту реципиента и 4) брюшной аорты в брюшную аорту реципиента. Во всех сериях опы-

тов после операции животные подвергались хроническому атерогенному воздействию (холестерин + подавление функции щитовидной железы).

С помощью морфологических и биохимических методов исследования было установлено, что гомотрансплантаты грудной аорты в грудную или брюшную аорту реципиента остаются резистентными к атеросклерозу независимо от того, куда они пересажены; и наоборот, гомотрансплантаты брюшной аорты в грудную или брюшную аорту реципиента остаются очень чувствительными к атеросклерозу в любом варианте опыта.

Данные Naimovici and Maier хорошо дополняются работами Wojda et al.(1960) по перекрестной аутотрансплантации брюшной аорты и легочной артерии с последующим моделированием атеросклероза. Было показано, что при пересадке брюшной аорты в легочную артерию в аутотрансплантате возникают такие же по выраженности и распространенности поражения, как и на обычном месте. В то же время в аутотрансплантатах легочной артерии в брюшную аорту поражений нет, как их не бывает и при естественной локализации легочной артерии.

Результаты представленных выше исследований свидетельствуют о том, что регионарные различия в резистентности артериальной стенки к атеросклерозу существуют независимо от общих метаболических (гиперхолестеринемия, гиперлиппротеинемия) и гемодинамических факторов. Следовательно, причины разной чувствительности отдельных артерий и их сегментов к атеросклерозу следует искать среди местных сосудистых факторов, одним из которых является метаболизм артериальной стенки.

6.2. Регионарные особенности обмена веществ артериальной стенки у животных

В многочисленных биохимических и гистохимических исследованиях было показано, что у разных видов животных существует зависимость между интенсивностью метаболизма артериальной стенки, в частности ее энергетического обмена, с одной стороны, и предрасположенностью артерий к атеросклерозу, с другой.

Обнаруживаются значительные регионарные различия в метаболизме артериальной стенки у одного и того же вида животных. Более низкие показатели энергетического обмена определяются в сосудах с повышенной склонностью к возник-

новению спонтанных или индуцированных атеросклеротических поражений.

Показано, что интенсивность энергетического обмена мелких артерий (меньше 150 мкм в диаметре) значительно выше по сравнению с артериями более крупного калибра (от 150 до 250 мкм и от 250 до 400 мкм в диаметре) (Somlyo and Somlyo, 1970; Cannon et al., 1982). Кроме того, что мелкие артерии относительно богаче гладкомышечными элементами и относительно лучше питаются в связи с меньшей толщиной стенки, это обусловлено еще, по-видимому, и тем, что на уровне мелких артерий все отчетливее проявляет себя корреляция между метаболизмом сосудистой ткани и метаболизмом органа, между кровоснабжением органа и его метаболизмом. "Стенка микрососудов не ведет себя как брандиротфная структура. Она обладает собственной физиономией хорошо дифференцированной паренхимы" (Comel, 1962).

6.2.1. Птицы

Существуют выраженные различия в чувствительности разных сегментов аорты птиц к развитию спонтанных и индуцированных атеросклеротических поражений. Так у кур местом преимущественной локализации спонтанно возникающих фиброзных бляшек является брюшной отдел аорты, в то время как в условиях холестеринавого воздействия липидные пятна и полосы прежде всего появляются в грудной аорте (Katz and Stamler, 1953). У голубей наиболее уязвимым местом являются "мышечные подушки", находящиеся у бифуркации брюшной аорты (Kalra et al., 1963).

Среди показателей метаболизма артериальной стенки у кур наиболее изучена интенсивность тканевого дыхания. Было показано, что интенсивность поглощения кислорода стенкой брюшной аорты на 17-100% выше по сравнению с грудной аортой (Munro et al., 1961; Rifkind and Munro, 1963; Weiss et al., 1971). Интенсивность аэробного гликолиза практически одинакова в нисходящем грудном и брюшном отделах аорты и намного выше в дуге аорты (Rifkind and Munro, 1963).

Изучение активности ряда ферментов, выполненное в лаборатории Zemplenyi (1968), показало, что в более устойчивой к спонтанным поражениям восходящей аорте кур активность малатдегидрогеназы на 80%, лактатдегидрогеназы на 50%, кислой фосфатазы на 60% и щелочной фосфатазы на 30% выше по

сравнению с часто поражаемой брюшной аортой. Активность АТФ-азы в двух изученных сосудах была почти одинаковой.

Сопоставление ферментативной активности в этих же отделах аорты у уток дало несколько другие результаты. Оказалось, что в восходящей аорте уток активность малатдегидрогеназы и АТФ-азы на 30-35% ниже, чем в брюшной аорте. В то же время активность лактатдегидрогеназы восходящей аорты приблизительно на 30% выше, чем в брюшном отделе.

При изучении обмена веществ в наиболее уязвимом участке аорты голубей (область "мышечных подушек") установлены нарушения энергообеспечения аортальной стенки (разобщение окисления и фосфорилирования, недостаточность глицерофосфатного челночного механизма митохондрий и др.). Эти изменения обнаруживаются задолго до появления первых морфологических признаков атеросклероза и отсутствуют или менее выражены в других отделах аорты (Kalra et al., 1963; Hajjar and Smith, 1980).

Вывод, к которому приходят исследователи, изучавшие метаболизм артериальной стенки у птиц, состоит в том, что отделы аорты, наиболее предрасположенные к атеросклеротическим поражениям, проявляют в условиях нормы наиболее низкую метаболическую активность.

6.2.2. Крысы

Артериальные сосуды крыс, как уже отмечалось, довольно устойчивы к развитию спонтанных и индуцированных поражений. Существует точка зрения, что одним из факторов, предопределяющих высокую резистентность артерий крыс к действию повреждающих агентов, является высокая метаболическая активность сосудистой ткани. В качестве доказательства этого приводят тот факт, что только после предварительного нарушения обменных процессов в сосудистой стенке удается вызвать у крыс атеросклероз с помощью экзогенного холестерина.

В том случае, если у крыс развиваются индуцированные дистрофические и склеротические поражения в аортальной стенке, выраженность их убывает по направлению от дуги аорты к брюшному ее отделу. В этом же направлении убывает и метаболическая активность аортальной ткани. Так по мере уменьшения диаметра аортального сосуда уменьшается удельный вес аэробных процессов и возрастает роль анаэробных механизмов освобождения свободной энергии (Somlyo and

Somlyo, 1968). Об этом свидетельствует и тот факт, что интенсивность потребления кислорода стенкой брюшной аорты на 15-30% меньше по сравнению с грудной аортой (Briggs et al., 1949; Christie and Dahl, 1957; Simard-Duquesne and Allard, 1967). В стенке грудной аорты суммарная концентрация аэробных изоферментных фракций лактатдегидрогеназы (ЛДГ₁ + ЛДГ₂) больше, а содержание анаэробных фракций (ЛДГ₄ + ЛДГ₅) меньше, чем в брюшном отделе аорты (Wohlrab and Gotze, 1974).

Сопоставление интенсивности энергетического обмена крупных сосудов большого круга кровообращения и легочной артерии показало, что в отличие от других видов животных у крыс окислительная активность стенки легочной артерии и интенсивность ресинтеза АТФ меньше, чем в аортальной ткани (Paul, 1983).

6.2.3. Кролики

Кролики очень чувствительны к развитию спонтанных и индуцированных склеротических поражений. У них выявляются отчетливые различия в предрасположенности разных сосудов и отделов одного и того же сосуда к атеросклерозу. Так местом преимущественной локализации дистрофических и склеротических изменений является дуга аорты. По мере удаления от дуги аорты уменьшается частота возникновения и выраженность сосудистых поражений (Maier and Haimovici, 1965; Whereat, 1967; Maier, 1968; Gerlach et al., 1970; E.S. Morrison et al., 1974; Stange and Papenberg, 1978). Легочная, общая сонная, почечные и брыжеечные артерии кроликов более резистентны к атеросклерозу, чем аорта (Glagov and Ozoa, 1968).

Изучение регионарных особенностей метаболизма артериальной стенки у кроликов позволило прийти к выводу о том, что наиболее поражаемый сосуд - грудная аорта - характеризуется наиболее низкой по сравнению с более резистентными сосудами интенсивностью энергетического обмена. Так, по данным Sajkiewicz et al. (1968), изучавших окислительную активность ряда крупных сосудов и разных сегментов аорты у кроликов, интенсивность тканевого дыхания грудной аорты почти в 2 раза ниже по сравнению с общей сонной и общей подвздошной артериями.

Сопоставление респираторной активности разных отделов аорты кроликов, выполненное разными авторами, не позволяет прийти к однозначному выводу. Так, по данным Fischer and Geller (1960) и Whereat (1961), интенсивность тканевого ды-

хания в дуге и в брюшной аорте выше по сравнению со стенкой грудной аорты. В то же время Stange and Papenberg (1978) приводят данные о том, что интенсивность потребления кислорода тканью брюшной аорты в среднем на 30% ниже, чем грудной, а Maier and Haimovici (1957) и Sajkiewicz et al., (1968) вовсе не находят различий в окислительной активности сопоставляемых отделов аорты.

В выполненных нами собственных исследованиях был изучен ряд показателей энергетического обмена сосудистых полосок, приготовленных из грудной и брюшной аорты, а также общей сонной и легочной артерий кроликов. Представленные на рис.6 данные свидетельствуют о том, что интенсивность энергетического обмена относительно резистентных к склеротическим поражениям общей сонной и легочной артерий намного выше по сравнению с грудной и брюшной аортой. При сопоставлении грудного и брюшного отделов аорты по изученным показателям отмечается более высокая эффективность энергообеспечения стенки брюшной аорты, проявляющей более высокую устойчивость к действию повреждающих факторов. Значение аэробных механизмов в ресинтезе АТФ возрастает в такой же последовательности, как и повышение резистентности сосудов к повреждению: грудная аорта, брюшная аорта, легочная артерия, общая сонная артерия.

Полученные нами данные согласуются с данными Paul (1983) в том, что окислительная активность, интенсивность аэробной продукции лактата и интенсивность ресинтеза АТФ в стенке легочной артерии кроликов существенно выше, чем в стенке аорты.

6.2.4. Собаки

Атеросклеротические поражения артериальных сосудов у собак удается получить с помощью экзогенного холестерина на фоне подавления функции щитовидной железы. При этом наибольшая частота и выраженность поражений отмечается в периферических артериях и в брюшной аорте. Грудная аорта собак является отделом относительно резистентным к атеросклерозу (Haimovici and Maier, 1966; Maier, 1968).

Выполненное Haimovici and Maier (1966) сравнительное изучение окислительной активности разных участков аорты показало, что интенсивность потребления кислорода наиболее уязвимой брюшной аортой в среднем на 30 процентов меньше по сравнению с резистентными к атеросклерозу дугой и грудным отделом аорты.

В лаборатории Paul (1983) показано, что в устойчивой к склеротическим поражениям легочной артерии интенсивность энергетического обмена выше по сравнению с сосудами большого круга кровообращения. Так интенсивность потребления кислорода стенкой легочной артерии собак на 58%, а интенсивность ресинтеза АТФ - на 35% выше, чем в артериях большого круга. В то же время различия в интенсивности продукции молочной кислоты между сопоставляемыми сосудами незначительны.

6.2.5. Свиньи

Наиболее чувствительными к развитию спонтанного и индуцированного атеросклероза у свиней являются дуга аорты и брюшной ее отдел (E.S.Morrison et al., 1972).

Zemplenyi (1968) провел сопоставление ферментативной активности относительно резистентной к склеротическим изменениям восходящей аорты и склонной к развитию поражений брюшной аорты свиней. Оказалось, что активность всех пяти изученных ферментов в восходящей аорте существенно выше, чем в брюшной: лактатдегидрогеназы - на 25%, малатдегидрогеназы - на 30%, АТФ-азы - на 40%, кислой фосфатазы - на 30%, 5-нуклеотидазы - на 66%.

По данным Pettersson and Lundholm (1985) обеспеченность сосудистой стенки свиней основным макроэргическим соединением - АТФ убывает в такой последовательности: брыжеечные артерии, сонные артерии, грудная аорта, брюшная аорта. Наименьшая концентрация АТФ, таким образом отмечается в наиболее уязвимом сосуде - брюшной аорте. Здесь же определяется и самая высокая активность ферментов гликолиза, в частности лактатдегидрогеназы (Frith et al., 1974).

Выполненное Clair et al. (1966) сравнительное изучение ряда метаболических показателей артерий свиней показало, что самый низкий уровень энергетического обмена отмечается в венечных артериях, в которых интенсивности потребления кислорода на 24%, поглощения глюкозы на 48%, образования молочной кислоты на 41% ниже по сравнению с аортой.

Интенсивность энергетического обмена в стенке легочной артерии свиней существенно не отличается от таковой аортальной стенки (Clair, 1966; Paul, 1983). Интенсивность гликолитического расщепления глюкозы в периферических артериях (почечных, брыжеечных) свиней почти в 5 раз ниже, чем в аорте (Pettersson and Lundholm, 1985).

6.2.6. Крупный рогатый скот

У представителей крупного рогатого скота наиболее уязвимой по отношению к склеротическим поражениям является восходящая аорта.

Выполненные в лаборатории Zempenyi (1968) исследования показали, что в стенке восходящей аорты телят активность ряда ферментов (лактатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы, 5-нуклеотидазы) несколько ниже по сравнению с менее склонной к склеротическим изменениям брюшной аортой.

Изучение содержания макроэргических соединений в стенке разных артерий быков показало, что аорта является сосудом, наименее обеспеченным АТФ и креатинфосфатом. По отношению к аортальной стенке содержание АТФ и креатинфосфата в сонной артерии составляет 246% и 312%, в венечных артериях - 141% и 124%, в брыжеечных артериях - 195% и 224% (Daemers-Lambert, 1964).

В стенке аорты быков прирост молочной кислоты при переходе от аэробных условий инкубации к анаэробным (эффект Пастера) составляет 100%, в то время как в сонных артериях - 200-300%, а в брыжеечных артериях - 400% (Arnqvist et al., 1976).

6.2.7. Обезьяны

В лаборатории Zempenyi (1968) была изучена активность ряда ферментов артериальной стенки у обезьян *Macaca mulata*.

Было показано, что в стенке восходящей аорты активность ферментов цикла Кребса (сукцинатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы) существенно ниже, чем в менее уязвимой брюшной аорте. В то же время было отмечено, что активность лактатдегидрогеназы, АТФ-азы и 5-нуклеотидазы в ткани восходящей аорты выше, чем в брюшной.

6.3. Регионарные различия метаболизма артерий у человека

Проблема разной чувствительности артерий человека к атеросклерозу всегда была в центре внимания исследователей, работающих в области экспериментальной и клинической ангиологии. Накоплен большой секционный материал, свидетельствующий о том, что атеросклеротические поражения у человека возникают наиболее часто, развиваются наиболее рано и являются наиболее выраженными в брюшном отделе аорты (Maier, 1968; Zempenyi, 1968; Wolinsky and Glagov, 1969).

Грудная аорта человека более резистентна к атеросклерозу по сравнению с брюшной аортой. Легочная артерия в отличие от крупных артерий большого круга кровообращения является устойчивой к развитию атеросклеротических поражений (Glagov and Ozoa, 1968; Kirk 1969). Коронарные сосуды человека очень часто претерпевают склеротические изменения, хотя и здесь есть участки естественной резистентности к атеросклерозу. Velican and Velican (1984) отмечают, что первый сантиметр правой и левой коронарных артерий никогда не подвергается атеросклеротическим изменениям. Почечные и брыжечные артерии человека менее чувствительны к действию повреждающих факторов, чем аорта и коронарные сосуды (Glagov and Ozoa, 1968).

Поиски местных сосудистых факторов разной устойчивости артерий человека к атеросклерозу стимулировали изучение регионарных особенностей обмена веществ в сосудистой стенке. Наиболее фундаментальные исследования в этом направлении были выполнены в лабораториях Кирка (Kirk, 1963, 1969) и Земплени (Zemplenyi, 1968).

По данным этих авторов, в целом активность ферментов энергетического обмена коронарных и легочной артерий человека намного выше, чем в стенке грудной аорты. Это прежде всего относится к ферментам цикла Кребса и ферментам утилизации макроэргических соединений. За исключением глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, активность остальных ключевых ферментов пентозного цикла в коронарных артериях и легочной артерии намного выше, чем в грудной аорте.

Выполненное Zemplenyi (1968) сопоставление активности ряда ферментов в особенно чувствительном к атеросклерозу брюшном отделе аорты и в более устойчивой восходящей аорте показало, что интенсивность энергетического обмена в последней существенно выше, чем в брюшной аорте.

Представленные в настоящей главе данные о регионарных различиях метаболизма артериальной стенки животных и человека свидетельствуют о том, что существует зависимость между исходным уровнем энергетического обмена артерий и их устойчивостью к атеросклерозу. Пример такой зависимости представлен на рис.7.

Обнаруженная Zemplenyi и другими авторами закономерность позволяет прийти к такому выводу: чем выше исходный

уровень энергетического обмена артериальной стенки, тем выше ее резистентность к развитию склеротических поражений.

ЖИВОТНЫЕ	Активность ферментов цикла Кребса	Резистентность к атеросклерозу
Брюшная аорта по сравнению с восходящей аортой у уток		
Брюшная аорта по сравнению с восходящей у кур		
Брюшная аорта по сравнению с восходящей аортой у телят		
Брюшная аорта по сравнению с восходящей аортой обезьян <i>Macaca mulata</i>		
Брюшная аорта по сравнению с восходящей у свиней		
ЧЕЛОВЕК		
Брюшная аорта по сравнению с восходящей		
Грудная аорта по сравнению с лёгочной артерией		
Бедренная артерия по сравнению с плечевой		

Рис. 7. Активность ферментов цикла Кребса в артериях и аортальных сегментах с разной чувствительностью к атеросклерозу (по Zempley, 1968).

ГЛАВА 7

ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА
В ВЕНОЗНОЙ СТЕНКЕ. РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ
АРТЕРИЯМИ И ВЕНАМИ

До последнего времени большинство работ по метаболизму сосудистой стенки было посвящено изучению обмена веществ в нормальных и патологически измененных артериальных сосудах. Это объясняется большим интересом исследователей к разным аспектам жизнедеятельности артериальной стенки в связи с широкой распространенностью ее поражений. Вопросы метаболизма венозных сосудов долгое время оставались в тени. Лишь в последние десятилетия обмен веществ в венозной стенке привлек к себе внимание. Этому послужили следующие обстоятельства.

1. Известно, что венозные сосуды, в отличие от артерий, являются резистентными к атеросклерозу. До сих пор усилия многих исследователей были направлены на поиск причин высокой чувствительности артерий к атерогенным воздействиям. В то же время существует принципиально иной подход к проблеме атеросклероза. Он состоит в выявлении и изучении факторов, предопределяющих высокую резистентность вен к атеросклеротическим поражениям. Можно сказать, что ответ на вопрос, почему вены устойчивы к атеросклерозу, будет ключом к решению проблемы высокой чувствительности артерий к этому типу поражений. Очевидно, что одним из факторов резистентности вен к атеросклерозу могут быть метаболические особенности венозной стенки. Выявление таких особенностей и является в настоящее время одной из важных задач экспериментальной ангиологии.

2. Широкое использование в клинике метода трансплантации вен в артериальную систему (аорто-коронарное и другие виды шунтирования) поставило перед исследователями целый ряд вопросов, среди которых важное значение имеют методические вопросы приготовления и хранения венозных трансплантатов, а также проблема недостаточности венозных трансплантатов в связи с развитием в их стенке склеротических поражений. Несомненно, что для решения всех этих вопросов необходимы сведения об особенностях исходного метаболизма венозной стенки и его нарушениях в процессе и после трансплантации.

3. Решение проблемы метаболизма венозной стенки важно для понимания патогенеза поражений венозных сосудов, в

частности, варикозного их расширения и флебосклероза. В настоящее время есть основания полагать, что в основе развития ряда заболеваний вен человека лежат первичные нарушения обмена веществ в венозной стенке. Выяснение и изучение этих нарушений является одной из важных задач патофизиологии и патохимии сосудистой стенки.

4. Признание высокой функциональной активности вен и важного значения емкостных сосудов в осуществлении нормальной кардио- и гемодинамики ставит на повестку дня вопросы энергетического и трофического обеспечения сократительной, транспортной и других функций гладкомышечных и эндотелиальных клеток венозной стенки.

Существование в венозной стенке гладких мышц, обладающих и не обладающих спонтанной сократительной активностью, предопределяет поиск и изучение не только регуляторных, электрофизиологических, но и метаболических различий между этими двумя типами венозных гладких мышц. Исследования в данном направлении имеют важное теоретическое значение.

7.1. Различия в резистентности артерий и вен к действию повреждающих факторов

Существенные различия между артериальными и венозными сосудами обнаруживаются при сопоставлении выраженности и частоты развития в них тех или иных патологических процессов.

Проблема разной чувствительности артерий и вен к действию повреждающих факторов является одной из центральных в экспериментальной ангиологии. Сущность этой проблемы сводится к следующему: почему один и тот же повреждающий фактор, одни и те же обменные нарушения в организме, вызывая развитие выраженных патологических изменений в стенке артериальных сосудов, не оказывают подобного влияния на стенку вен. Венозные сосуды оказываются значительно более резистентными к действию многочисленных патогенных агентов по сравнению с артериями.

Известно, что вены, в отличие от артерий, никогда не поражаются атеросклерозом. Для сосудов венозного отдела кровообращения не характерны развитие липидной инфильтрации, формирование фиброзных и атероматозных бляшек. Непораженные артерии и венозные сосуды по концентрации липидов и липопротеидов в их стенке не намного отличаются друг

от друга. Однако в процессе развития атеросклероза концентрация липопротеидных комплексов в артериальной стенке возрастает в 3-5 раз, тогда как в стенке вен она остается без изменений (Gero et al., 1961).

Можно выделить наиболее распространенные объяснения высокой резистентности венозных сосудов атерогенным воздействиям.

1. Условия гемодинамики в венозных сосудах существенно отличаются от таковых в артериях. Высокое кровяное давление, а также особенности кровотока в артериальной системе способствуют повреждению эндотелиальной выстилки и создают условия для более интенсивного проникновения в артериальную стенку липопротеидов.

При этом в качестве основного доказательства такой точки зрения приводят тот факт, что вены, будучи трансплантированными в артериальную систему, наравне с артериями становятся объектом атеросклеротических поражений.

Положение о том, что резистентность вен к атеросклерозу объясняется более "благоприятными" гемодинамическими условиями в сосудах низкого давления подвергается серьезной и обоснованной критике.

Во-первых, в настоящее время отсутствуют четкие представления о механизмах влияния гемодинамических факторов на развитие атеросклеротического процесса. Во всяком случае точка зрения о том, что повреждение эндотелия способствует липидной инфильтрации сосудистой стенки существенно поколеблена. Показано, что максимальная интенсивность проникновения сывороточных белков, в т.ч. и липопротеидов, в сосудистую стенку наблюдается вовсе не в местах полной денудации эндотелия, а в тех местах сосуда, где эндотелий сохранен, либо в реэндотелизированных участках (Harker, 1981).

Во-вторых, факты об атеросклеротических поражениях венозных трансплантатов еще не доказывают значение естественных "благоприятных" условий гемодинамики для исходной резистентности вен к атеросклерозу. Дело в том, что вена и венозный трансплантат это не одно и то же. Ряд дополнительных факторов (лишение кровоснабжения через *vasa vasorum*, нарушение иннервации, механическое повреждение стенки в процессе приготовления трансплантата, а также в результате воздействия на стенку необычных гемодинамических условий, наконец, предварительное хранение) приводит к тому, что венозный трансплантат, пересаженный в артериальную сис-

тему, ведет себя не как активная венозная ткань, а как сосудистая трубка, которая претерпела тяжелые дистрофические изменения.

О том, что условия низкого кровяного давления не являются решающим фактором резистентности сосудов к атеросклерозу, свидетельствует такой факт. У гиперхолестеринемических собак пересадка наиболее чувствительного к атеросклерозу участка брюшной аорты в яремную вену никак не предотвращает развитие в артериальном трансплантате тяжелых атеросклеротических поражений (Wolynsky and Glagov, 1969).

2. К объяснению разной резистентности артерий и вен к атеросклерозу привлекают существующие структурные различия артериальной и венозной стенки.

Предполагается, что и в нормальных условиях через стенку артерий и вен в направлении адвентиции, осуществляется постоянный, хотя и медленный ток плазмы крови вместе с макромолекулярными соединениями, в т.ч. и липопротеидами. Однако, в артериальной стенке, в отличие от венозной, эти соединения проходят через мощные слои эластических, коллагеновых и мышечных волокон - своеобразные барьеры, которые задерживают поступление крупных молекул в адвентицию сосуда. К тому же артериальные сосуды располагают менее развитой, чем вены, сетью *vasa vasorum* и лимфатических сосудов, имеющих непосредственное отношение к выведению липопротеидов из сосудистой стенки (А.Н.Климов, 1977).

Одним из экспериментальных доказательств приведенной выше точки зрения являются опыты Curmi and Tedgui (1987). При окутывании брюшной аорты и нижней поллой вены кроликов полимерными мембранами, имеющими поры диаметром 5 нм, наблюдали отложение липидов как в стенке аорты, так и в стенке вены, непосредственно под мембраной. В рядом расположенных неокутанных мембраной участках венозной стенки явления жировой инфильтрации отсутствовали. Авторы пришли к выводу, что снижение макромолекулярного клиренса может привести к отложению липидов в сосудистую стенку при любом давлении в сосуде.

3. В основе разной чувствительности артерий и вен к атеросклеротическим поражениям могут лежать функциональные и метаболические различия основных клеточных элементов сосудов - эндотелия и гладкомышечных клеток.

В предохранении венозной стенки от липидной инфильтрации, по-видимому, важное значение имеет более низкая транспортная активность эндотелиальных клеток вен. Об этом,

в частности, свидетельствует тот факт, что в эндотелии вен количество плазмалеммальных везикул в 2 раза меньше, чем в эндотелиальных клетках артерий (Osterman and Born, 1986). Следует, однако, отметить, что интенсивность поглощения меченых нативных ЛПНП артериями и венами сопоставимого диаметра одинакова. В то же время интенсивность деградации ЛПНП в расчете на единицу поверхности сосуда в артериях значительно выше, чем в венах (Shafi et al., 1986, 1987).

При изучении пролиферативной активности эндотелиальных клеток в культуре ткани обнаружены существенные различия в чувствительности эндотелия артерий и вен к газовому составу инкубационной среды. Так показано, что деление эндотелиальных клеток артерий происходит только при 20%-ом содержании кислорода в среде и отсутствует, если содержание кислорода составляет 5% и 50%. Пролиферация же эндотелиальных клеток вен происходит при 5%-ой концентрации кислорода. Увеличение содержания кислорода в среде (20% и 50%) сопровождается угнетением пролиферативной активности эндотелия венозных сосудов (Lindblad et al., 1987).

Показано, что внесение в среду ЛПНП и ЛПОНП вызывает пролиферацию культивируемых эндотелиальных и гладкомышечных клеток артерий, в то время как клетки вен ведут себя как сердечные миоциты - внесенные в среду липопротеиды не активируют в них процессы клеточного деления (Lazzarini-Robertson, 1974).

По данным Hauss (1981) и Gerlach et al. (1985), скорость пролиферации венозных гладкомышечных и эндотелиальных клеток в культуре ткани всегда ниже, чем гладкомышечных и эндотелиальных клеток артерий. Гепарин оказывает ингибирующее влияние на пролиферацию культивируемых гладкомышечных клеток аорты, в то время как в отношении гладкомышечных клеток, выделенных из нижней полой вены, подобный эффект гепарина не проявляется (Thilo-Korner and Bodeker, 1985).

Помимо указанных выше факторов, при обсуждении возможных причин разной чувствительности артерий и вен к атеросклерозу должны приниматься во внимание и обсуждаемые в настоящей главе существенные различия в характере и интенсивности метаболизма артериальной и венозной стенки.

Разная резистентность артерий и вен проявляется не только в процессе развития спонтанного и индуцированного атеросклероза. Показано, что в венозной стенке, в отличие от артерий, с возрастом не происходит увеличение содержания золы,

кальция и холестерина (Hevelke, 1959; Leu, Brunner, 1992). Это указывает на высокую устойчивость вен не только к атерогенным, но и к другим типам повреждающих воздействий.

Экспериментальные доказательства данного положения были получены в многочисленных опытах по моделированию сосудистых поражений с помощью физических, химических и биологических агентов.

Так, Shimamoto (1963), изучая ранние дистрофические изменения в сосудистой стенке при действии больших доз адреналина, установил, что в отличие от артерий, в венах никогда не развиваются свойственные катехоламиновым поражениям явления отека интимы и средней оболочки сосуда. Не наблюдали каких-либо морфологических изменений венозной стенки и мы при ежедневном введении кроликам адреналина в дозе 50 мкг/кг в течение 2 недель. В стенке же артериальных сосудов (грудная и брюшная аорта, общая сонная и легочная артерии) отмечались выраженные дистрофические изменения (отек интимы, гидропическая дегенерация гладкомышечных клеток, фрагментация эластических волокон, отложение солей кальция), характерные для атеросклероза менкеберговского типа.

В 50-е годы во многих лабораториях мира проводилось интенсивное изучение патогенного действия на организм токсических доз витамина Д. В ходе этих исследований были получены очень интересные факты, которым тогда не нашлось объяснения, и они вскоре были забыты. Дело в том, что если в эксперименте вводить животным заведомо большие, токсические дозы витамина Д, то уже в течение первой недели опыта развиваются тяжелые дистрофические изменения артериальной стенки по типу медиакальциноза Менкеберга, в то время, как венозные сосуды остаются абсолютно резистентными к данному типу поражений. В 1956 году Gilbert по этому поводу писал: "Достоинством внимания является тот факт, что несмотря на обширные повреждения артерий, даже тогда, когда они сопровождаются массивным обызвествлением интимы и медиа, вены остаются необычайно свободными от подобного рода повреждений. Этот феномен ставит целый ряд вопросов, ответы на которые прольют свет на механизмы кальцификации артерий".

Выполненные нами собственные исследования полностью подтвердили сделанный три десятилетия назад вывод о высокой резистентности вен к поражениям в условиях гипервитаминоза Д. Так ежедневное введение кроликам витамина Д₂ в дозе 100000 МЕ/кг в течение 5-6 дней сопровождается развити-

ем выраженных дистрофических изменений в стенке грудной и брюшной аорты, общей сонной артерии. При гистологическом исследовании отмечаются повреждение эндотелия, отек интимы и меди, выпрямление хода эластических волокон и их разрушение, отложение солей кальция в среднюю оболочку артерий. Следует отметить, что подобные изменения артерий обнаруживаются у 100% опытных животных. В то же время ни у одного из 20 подопытных кроликов не было отмечено каких-либо морфологических изменений в стенке задней полой вены, и только у одного животного минимальная степень поражения (единичные пылевидные кальцификаты) обнаружена в стенке воротной вены.

Таким образом, положение о том, что венозные сосуды, в отличие от артерий, обладают высокой резистентностью к развитию дистрофически-склеротических поражений, в настоящее время не вызывает сомнений. Очевидно, что объяснить разную устойчивость артерий и вен к широкому спектру повреждающих воздействий особенностями гемодинамики в сосудах и различиями в их строении, как это делалось в случае атеросклероза, не представляется возможным. Причины наблюдаемого феномена, по-видимому, следует искать среди функциональных, регуляторных и метаболических различий артериальных и венозных сосудов. Причем особенности обмена веществ в венозной стенке, по всей вероятности, могут иметь решающее значение.

7.2. Различия в метаболизме артериальной и венозной стенки у животных

7.2.1. Крысы

Немногочисленные данные о характере и интенсивности метаболизма венозной стенки крыс были получены с помощью гистохимических методов исследования.

На основании результатов собственных исследований Hashimoto et al. (1979) пришли к выводу о том, что венозная стенка крыс обладает высоким уровнем энергетического обмена. Об этом, в частности, свидетельствует высокая активность фосфорилазы, УДФГ-гликогентрансферазы, УДФГ-пирофосфорилазы, глюкозо-6-фосфатазы, альдолазы, лактатдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы. Максимальная активность этих

ферментов определяется в меди венозных сосудов. В адвентиции вен изученная ферментативная активность ниже, чем в средней и внутренней оболочках. К сожалению, авторы не сопоставляют полученные результаты с данными изучения соответствующих ферментов артериальной стенки, что не позволяет сделать заключение о существовании каких-либо различий в характере и интенсивности метаболизма стенки артерий и вен.

В выполненных нами собственных исследованиях была сопоставлена интенсивность тканевого дыхания артериальной и венозной стенки. Оказалось, что интенсивность потребления кислорода стенкой задней полый вены молодых половозрелых крыс (возраст 6-8 месяцев) почти на 40% выше по сравнению с соответствующим показателем аорты. С возрастом различия в окислительной активности артерий и вен еще больше возрастают. У старых крыс (возраст 27-30 месяцев) интенсивность тканевого дыхания венозной стенки почти в 2,5 раза выше по сравнению с аортальной.

7.2.2. Кролики

В предпринятых нами исследованиях были получены сравнительные данные об интенсивности энергетического обмена артериальных и венозных сосудов кроликов (А. В. Атаман, 1987, 1988; Ю. В. Быць и А. В. Атаман, 1986).

В опытах на спиральных сосудистых полосках, приготовленных после удаления окружающей жировой ткани и адвентиции, изучали один из интегральных показателей энергообеспечения сосудов - интенсивность потребления кислорода артериальной и венозной стенкой молодых половозрелых кроликов (возраст 6-8 мес.). Объектом исследования служили грудная и брюшная аорта, общая сонная и легочная артерии, задняя полая и воротная вены. Определение потребления кислорода осуществляли манометрическим методом по Ф. П. Тринусу (1963). Этот метод, благодаря созданию пассивного растяжения сосудистых полосок, позволяет изучать тканевое дыхание в условиях, максимально приближенных к физиологическим. В качестве субстратов окисления использовали глюкозу, лактат, сукцинат (все в концентрации 0,01 моль/л). В отдельной серии экспериментов изучали эндогенное дыхание, т.е. дыхание без субстрата. Регистрацию потребления кислорода проводили в течение 2 часов. Данные об окислительной активности артерий и вен кроликов представлены в табл. 21.

Таблица 21

Интенсивность потребления кислорода тканью артериальных и венозных сосудов кроликов в условиях применения разных субстратов окисления (мкл O_2 /мг сухой ткани⁻¹/час⁻¹)

Условия эксперимента	Потребление кислорода тканью					
	аорты		артерий		вены	
	грудной	брюшной	общей сонной	легочной	задней полой	воротной
Дыхание без добавления в среду субстрата (n=4)	1,02±0,20	1,62±0,21	2,91±0,36	2,49±0,33	3,81±0,52	5,49±0,64
Дыхание при добавлении в среду субстрата (0,01 моль/л) глюкозы (n=11)	1,12±0,08	1,80±0,13	3,34±0,28	2,80±0,28	5,48±0,57	6,23±0,57
лактата (n=4)	1,10±0,13	1,71±0,14	3,02±0,30	2,90±0,19	5,69±0,59	6,93±0,66
сукцината (n=4)	2,70±0,34	3,21±0,42	3,63±0,41	3,27±0,27	6,41±0,70	7,15±0,89

По интенсивности потребления кислорода (QO_2) изученные сосуды можно условно разделить на три группы: первая - сосуды, характеризующиеся наименьшими значениями QO_2 в опытах без субстрата и при внесении в инкубационную среду глюкозы, лактата и сукцината (грудная и брюшная аорты); вторая - сосуды, обладающие наибольшей окислительной активностью (задняя полая и воротная вены); третья - сосуды, занимающие промежуточное положение между сосудами, составляющими первую и вторую группы (общая сонная и легочная артерии).

Интенсивность тканевого дыхания венозных сосудов значительно выше, чем артерий. Так значения QO_2 задней полой и воротной вены в 5-6 раз превышают соответствующее значение грудной аорты при использовании в качестве субстрата для окисления глюкозы. Приблизительно такое же соотношение наблюдается и при использовании других субстратов. Сопоставление интенсивности потребления кислорода стенкой воротной и задней полой вен, т.е. сосудов, обладающих и не обладающих спонтанной сократительной активностью, показало, что только в условиях эндогенного дыхания значение QO_2 для воротной вены выше, чем значение этого показателя для задней полой вены ($0,1 > p > 0,05$), во всех остальных случаях различия интенсивности тканевого дыхания этих сосудов не существенны.

Проведенные исследования показали, что окислительная активность сосудистой стенки сохраняется практически неизменной на протяжении первых 2 часов определения. Только в венозных сосудах и общей сонной артерии в опытах без субстрата, а также в воротной вене при использовании глюкозы отмечается значительное падение интенсивности тканевого дыхания на втором часу определения. Наблюдаемое явление может быть связано с незначительными по сравнению с артериями запасами гликогена в венозной стенке, а также с высокой интенсивностью тканевого дыхания, наблюдаемой в венах в течение первого часа опыта.

Использование ионов K^+ в концентрации, вызывающей деполяризацию и сокращение сосудистых гладких мышц в изометрическом режиме (80 ммоль/л), позволило изучить т.н. супрабазальный уровень окислительного метаболизма сосудов, отражающий максимальные возможности систем тканевого дыхания изучаемых объектов (Lynch and Paul, 1983; Paul, 1983).

Полученные данные свидетельствовали о том, что наибольший прирост в потреблении кислорода по сравнению с базальным уровнем наблюдается в воротной вене (68%), затем идут задняя полая вена (34%) и общая сонная артерия (24%). Прирост потребления кислорода стенкой крупных артерий был наименьшим и составил для легочной артерии - 20%, брюшной аорты - 19%, грудной аорты - 16%.

Таким образом, приведенные данные отражают более высокие потенциальные возможности тканевого дыхания вен кроликов по сравнению с артериями в условиях стимуляции их функциональной активности. Если учесть, что базальный уровень потребления кислорода в венах намного выше, чем в артериях, то становится понятным, что мощность окислительных систем венозной стенки в целом существенно превышает окислительную способность артериальных сосудов.

В следующей серии экспериментов нами изучены показатели, характеризующие катаболизм экзогенной глюкозы в стенке артериальных и венозных сосудов.

Полоски описанных выше артерий и вен инкубировали в течение 3 часов в растворе Кребса, концентрация глюкозы в котором составляла 0,01 моль/л. Растяжение полосок не создавали, что позволило изучать минимальный уровень энергетического обмена артерий и вен. В течение всего периода инкубации с помощью манометрического метода регистрировали потребление кислорода (J_{O_2}). По истечении трех часов определяли концентрацию глюкозы и молочной кислоты в инкубаци-

онном растворе и содержание гликогена в сосудистых полосках. Содержание глюкозы определяли орто-толуидиновым и глюкооксидазным методами, концентрацию молочной кислоты - гидрохиноновым (Dische and Zaszlo, 1927). Поглощение глюкозы сосудистой стенкой (JG) рассчитывали по разности концентраций глюкозы в растворе Кребса до и после инкубации сосудистых полосок. Продукцию молочной кислоты (GL) определяли по концентрации лактата в инкубационной среде, поскольку, как показано в целом ряде работ, поступление молочной кислоты в инкубационный раствор отражает интенсивность ее образования в сосудистой ткани (Peterson and Paul, 1974).

В основу расчета интенсивности образования АТФ (JATФ) были положены следующие положения (Peterson and Paul, 1974).

1. В условиях опыта источником энергии в сосудистой стенке являются углеводы (глюкоза). Об этом свидетельствуют определяемые нами величины дыхательного коэффициента, равного приблизительно 1 во всех изученных сосудах.

2. При гликолитическом расщеплении 1 моля глюкозы образуется 2 моля молочной кислоты. Для окисления 1 моля глюкозы до конечных продуктов CO_2 и H_2O необходимо 6 моль O_2 .

3. Весь поглощенный сосудистой стенкой кислород используется в процессах тканевого дыхания.

4. В стенке сосудов показатель P/O = 2,3, в связи с чем при окислении 1 моля глюкозы до конечных продуктов образуется 29,6 моль АТФ. При гликолитическом расщеплении 1 моля глюкозы образуется 2 моль АТФ.

В соответствии с этими положениями интенсивность образования АТФ в сосудистой стенке составляет:

$$JATP = JL + 4,9J_{\text{O}_2}$$

В табл. 22 представлены суммарные показатели, характеризующие процессы катаболизма глюкозы в сосудистой стенке. В порядке уменьшения интенсивности образования молочной кислоты исследуемые сосуды могут быть расположены в такой последовательности: легочная артерия > грудная аорта > общая сонная артерия > брюшная аорта > воротная вена > задняя полая вена. Продукция молочной кислоты в стенке крупных артерий (легочная артерия, грудная аорта) в 2-3 раза выше, чем в стенке вен.

Наименьшие величины J_{O_2} и JATP определяются в грудной и брюшной аорте - сосудах, наиболее подверженных склеро-

тическим поражениям. Общая сонная и легочная артерии характеризуются более высокими значениями J_{O_2} и JATP. Эти сосуды, в отличие от аорты, менее чувствительны к действию повреждающих факторов. Наконец, наибольшая интенсивность потребления кислорода и образования АТФ отмечается в стенке изученных вен - сосудов, отличающихся высокой резистентностью к повреждающим воздействиям. Так показатели J_{O_2} и JATP в стенке задней полой и воротной вены в 4-5 раз выше, чем в грудной и брюшной аорте, и приблизительно в 2 раза выше, чем в стенке общей сонной и легочной артерий. Таким образом, полученные результаты позволяют предположить существование прямой зависимости между интенсивностью потребления кислорода и образования АТФ, с одной стороны, и резистентностью кровеносных сосудов к действию повреждающих факторов, с другой.

Таблица 22

Некоторые показатели энергетического обмена в стенке артерий и вен кроликов (в мкл O_2 /мг сухой массы $^{-1}$ /час $^{-1}$)

Кровеносные сосуды	Продукция молочной кислоты	Потребление кислорода	Образование АТФ
n=6			
Грудная аорта	8,50±0,27	9,67±1,0	53,31±5,65
Брюшная аорта	5,08±0,25	13,99±1,37	74,15±7,02
Общая сонная артерия	6,19±0,23	24,16±2,16	125,43±10,90
Легочная артерия	10,11±0,30	23,28±2,10	124,91±10,71
Задняя полая вена	3,00±0,33	52,95±3,16	264,23±15,83
Воротная вена	4,74±0,24	43,48±3,46	216,19±17,32

Примечание: n-количество животных

Существенные различия между артериальными и венозными сосудами обнаруживаются при определении удельного веса гликолиза и полного окисления в утилизации глюкозы. По нашим данным, в стенке артериальных сосудов гликолитическому расщеплению подвергается от 44% (общая сонная артерия) до 73% (грудная аорта) глюкозы, тогда как полному окислению - 27-56%. Противоположная картина наблюдается в стенке венозных сосудов. Здесь путем гликолиза метаболизируется от 14% (задняя полая вена) до 25% (воротная вена) глюкозы, в то время как окислению до конечных продуктов подвергается 75-86% глюкозы.

Несмотря на разное соотношение гликолиза и полного окисления в утилизации глюкозы, основным источником АТФ

как в стенке артерий, так и в стенке вен являются процессы тканевого дыхания. Вклад процессов биологического окисления в ресинтез АТФ составляет от 84% в грудной аорте до 99% в стенке задней полой вены.

В табл. 23 отражены результаты выполненных нами исследований по определению содержания макроэргических фосфорных соединений в артериальной и венозной стенке в сопоставлении с миокардом. Содержание свободных адениновых нуклеотидов определяли в гомогенатах артериальных, венозных сосудов и сердечной мышцы методом электрофореза на бумаге (Sato et al., 1963), концентрацию креатинфосфата по А.М.Алексеевой (1979).

Полученные нами данные подтверждают тот факт, что содержание макроэргических фосфатов в стенке сосудов значительно ниже, чем в ткани миокарда.

Среди всех изученных сосудов особое место по обеспеченности макроэргическими соединениями занимает воротная вена, для которой характерна спонтанная сократительная активность. Проведенные исследования показали, что в стенке воротной вены содержание АТФ и креатинфосфата существенно выше, чем в остальных сосудах. Эти данные хорошо согласуются с результатами работы Voth and Lell (1973).

Таблица 23

Содержание свободных адениновых нуклеотидов и креатинфосфата в миокарде, стенке артерий и вен кроликов (мкМ/г⁻¹)

Объект исследования	АМФ	АДФ	АТФ	АМФ+АДФ+АТФ	Креатинфосфат
	n=10				n=10
Грудная аорта	0,25±0,03	0,35±0,04	0,35±0,04	0,95±0,05	0,49±0,06
Брюшная аорта	0,35±0,04	0,45±0,05	0,40±0,04	1,20±0,09	0,64±0,06
Общая сонная артерия	0,20±0,04	0,40±0,03	0,70±0,04	1,30±0,05	0,81±0,07
Легочная артерия	0,40±0,04	0,70±0,04	0,70±0,05	1,80±0,05	0,92±0,12
Задняя полая вена	0,30±0,08	0,50±0,04	0,50±0,04	1,30±0,10	0,74±0,04
Воротная вена	0,40±0,03	0,66±0,08	1,14±0,12	2,20±0,16	1,12±0,07
Миокард	0,60±0,08	1,10±0,07	2,10±0,13	3,80±0,17	1,81±0,26

Примечание: n — количество животных

Вторым отличительным свойством воротной вены является более высокий удельный вес АТФ в системе свободных адениновых нуклеотидов по сравнению с остальными сосудами. Исключением является общая сонная артерия, которая по этому показателю, как и воротная вена, может быть сопоставима с миокардом.

Данные об активности некоторых ферментов энергетического обмена в гомогенатах артериальной и венозной ткани представлены в табл. 24.

Таблица 24

Ферментативная активность гомогенатов артериальной и венозной ткани кроликов (n=5)

Ферменты	Грудная аорта	Брюшная аорта	Общая сонная артерия	Легочная артерия	Задняя полая вена	Воротная вена
Лактатдегидрогеназа (мкмоль НАДН*мг белка ⁻¹ *мин. ⁻¹)	0,082±0,009	0,065±0,005	0,086±0,011	0,135±0,02	0,048±0,005	0,186±0,021
Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа (нмоль НАДФН*мг белка ⁻¹ *мин. ⁻¹)	6,55±0,058	5,87±0,5	8,1±0,59	9,81±0,55	7,53±0,41	4,12±0,33
Креатинкиназа (в ед.*мг белка ⁻¹)	2,49±0,34	2,24±0,34	4,76±0,50	3,69±0,46	2,62±0,31	6,41±0,75
АТФ-аза (мкмоль *P _i *мг белка ⁻¹ *15 мин. ⁻¹)	0,35±0,03	0,37±0,05	0,29±0,03	0,28±0,03	0,46±0,03	0,38±0,05

Примечание: n – количество животных

Как следует из таблицы, наибольшая активность лактатдегидрогеназы обнаруживается в гомогенатах воротной вены, наименьшая - в ткани задней полой вены. Артериальные сосуды занимают по этому показателю промежуточное положение.

Все изученные сосуды характеризуются очень низкой активностью одного из ключевых ферментов пентозного цикла - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

При сопоставлении АТФ-азной активности сосудистых гомогенатов отмечается очень высокая скорость гидролиза АТФ тканью задней полой вены. Наибольшая активность креатинкиназы определяется в гомогенатах воротной вены, что хорошо согласуется с данными о высокой концентрации креатинфосфата в стенке этого сосуда.

В одной из серий экспериментов была сопоставлена эктонуклеотидазная активность цельных сосудистых полосок артерий и вен. Оценка активности эктонуклеаз проводилась по способности сосудистых полосок подвергать гидролизу внесенную в инкубационную среду АТФ, АДФ и АМФ. Об интенсивности гидролиза этих соединений АТФ судили по освобождению неорганического фосфата.

Данные, представленные в табл. 25, свидетельствуют о том, что эктонуклеотидазная активность стенки задней полой вены существенно выше, чем всех остальных сосудов.

Таблица 25

Эктонуклеотидазная активность полосок артерий и вен кроликов
(мкмоль Pi/г¹/ч⁻¹)

Кровеносные сосуды	Экто-АТФ-аза	Экто-АДФ-аза	Экто-АМФ-аза
Грудная аорта	96,2±10,8	43,9±8,8	18,1±3,5
Брюшная аорта	87,9±9	40,5±5,5	24,8±4,3
Общая сонная артерия	109,7±12	61,1±7,3	31,9±6,2
Легочная артерия	100,2±15,1	51,9±5,8	28,2±4,9
Задняя полая вена	240,1±25,7	145,2±11,9	81,9±8,2
Воротная вена	130,4±13,4	85,5±9,4	52,1±7

Большинство данных о различиях в интенсивности энергетического обмена артериальной и венозной стенки было получено при сопоставлении показателей, рассчитанных на единицу массы сухой или сырой ткани. Поскольку метаболическая активность сосудистой стенки в целом зависит от удельного веса в ней клеточных элементов, мы провели сравнительное изучение содержания ДНК в артериальной и венозной ткани - показателя, отражающего относительное содержание клеток в сосудах.

Оказалось, что концентрация ДНК, а следовательно, и удельный вес клеток в стенке венозных сосудов приблизительно такой же (воротная вена), а то и меньше (задняя полая вена), чем в стенке артерий. Это означает, что обнаруженные нами различия в интенсивности метаболизма артерий и вен не связаны с разным содержанием клеточных компонентов сосудистой стенки, а носят истинный характер.

Таким образом, результаты сравнительных исследований метаболизма артериальных и венозных сосудов у кроликов позволяют выделить важную закономерность. Венозные сосуды, отличающиеся высокой резистентностью к действию повреждающих факторов, характеризуются высокой исходной интенсивностью энергетического обмена. Наиболее уязвимые артериальные сосуды (грудная и брюшная аорта), наоборот, демонстрируют низкий уровень энергообеспечения. Наконец, общая сонная и легочная артерии - более устойчивые к поражениям, чем аорта, и менее резистентные, чем вены, - занимают по показателям метаболической активности промежуточное положение между двумя крайними типами изученных сосудов.

7.2.3. Собаки

Сравнительные данные об интенсивности энергетического обмена артериальной и венозной стенки у собак противоречивы.

В соответствии с данными одной группы исследователей метаболическая активность венозной ткани собак ниже, чем артериальной.

Так, Maier and Haimovici (1957) сообщили, что у собак, в отличие от других видов животных и человека, интенсивность потребления кислорода стенкой нижней полой вены при использовании в качестве субстрата окисления сукцината почти в 5 раз ниже по сравнению со стенкой грудной аорты. Этот же показатель, определяемый в среде с р-фенилендиамином, в венозной стенке был в 2 раза ниже, чем в аортальной.

Сопоставление некоторых показателей обмена веществ подколенных артерий и вен привело Beaconsfield (1962) к выводу о более высоком уровне энергообеспечения артериальной ткани собак по сравнению с венозной. В основу такого вывода были положены данные о том, что интенсивность поглощения глюкозы, образования CO_2 и лактата в стенке подколенной вены почти в 2 раза меньше, чем в стенке одноименной артерии. Следует, однако, отметить, что выполненные Beaconsfield сопоставления проведены без учета различий в клеточном составе изученных кровеносных сосудов.

Еще один важный вывод, к которому пришел Beaconsfield, состоит в том, что в венозной стенке собак, в отличие от артериальной, отсутствует активно функционирующий пентозный цикл. Данное положение вряд ли можно распространить на все венозные сосуды собак и вены других видов животных. Во всяком случае в стенке задней полой вены кроликов, как уже отмечалось, определяется, хотя и слабая, активность одного из ключевых ферментов пентозного цикла - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Caro et al., (1952) сообщили о полном отсутствии АТФ-азной активности в венозной стенке собак. Впоследствии результаты работ этих авторов не нашли подтверждения в более тщательно выполненных многочисленных экспериментах.

Вторая группа исследователей приводит данные о том, что венозная стенка собак обладает высокой интенсивностью обменных процессов. По некоторым показателям метаболическая активность венозной ткани выше по сравнению с артериальной.

Так Zemplenyi and Blankenhorn (1972), анализируя изоферментный спектр лактатдегидрогеназы, показали, что в стенке нижней полой вены собак преобладающими являются аэробные фракции этого фермента (ЛДГ₁ и ЛДГ₂), в то время как в стенке грудной аорты - анаэробные изоферменты (ЛДГ₃, ЛДГ₄ и ЛДГ₅). Подобный факт может свидетельствовать о том, что в венозной стенке значение аэробных процессов энергообеспечения существенно выше, чем в стенке аорты.

В выполненных нами исследованиях были сопоставлены некоторые интегральные показатели энергетического обмена бедренной артерии и бедренной вены собак. Сравнительные данные, характеризующие энергообеспечение этих сосудов, представлены в табл. 26.

Таблица 26

Некоторые показатели энергетического обмена бедренных артерий и вен собак

Показатели	Количество животных	Бедренная артерия	Бедренная вена	P
Содержание свободных адениновых нуклеотидов (мкмоль/г ⁻¹):				
АМФ	6	0,61±0,04	0,41±0,03	<0,05
АДФ		0,43±0,04	0,40±0,04	>0,05
АТФ		0,31±0,02	0,21±0,03	<0,05
АМФ+АДФ+АТФ		1,34±0,09	1,01±0,08	<0,05
Содержание креатинфосфата (мкмоль/г ⁻¹):	6	0,80±0,11	0,54±0,08	0,1>p>0,05
АТФ-азная активность гомогенатов (мкмоль Р/мг белка ⁻¹ /15 мин ⁻¹)	6	0,78±0,07	0,93±0,07	>0,05
Содержание гликогена (мг/г ⁻¹)	6	0,77±0,07	0,37±0,03	<0,01
Содержание молочной кислоты (мг/г ⁻¹)	6	2,56±0,22	1,11±0,19	<0,01
Интенсивность потребления кислорода полосками сосудов (мкл О ₂ /мг сухой массы ⁻¹ /ч ⁻¹)				
Субстрат:	4	1,06±0,09	1,82±0,19	<0,01
эндогенное дыхание	7	0,99±0,11	1,78±0,17	<0,01
глюкоза (10ммоль/л)	4	1,30±0,20	2,28±0,09	<0,01
пируват (10ммоль/л)	4	2,34±0,19	2,86±0,14	0,1>p>0,05
цитрат (10ммоль/л)	4	2,25±0,04	2,03±0,06	<0,05
α-кетоглутарат (10 ммоль/л)	5	2,76±0,37	3,19±0,33	>0,05
сукцинат (10ммоль/л)	4	1,61±0,21	2,22±0,24	0,1>p>0,05
малат (10 ммоль/л)				

Примечание: p – вероятность различий между показателями артерий и вен

Полученные нами данные свидетельствуют о более высоком уровне энергообеспечения венозной стенки собак по сравнению с артериальной.

Косвенным подтверждением сделанного вывода могут быть и данные Sakamoto (1960), который установил, что среди всех производных рибофлавина в стенке нижней поллой вены собак удельный вес ФАД - одного из важных компонентов дыхательной цепи митохондрий - значительно выше, чем в стенке аорты.

7.2.4. Свиньи

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о высокой метаболической активности венозных сосудов.

Преобладание в ткани нижней поллой вены изоферментов лактатдегидрогеназы - ЛДГ₁ и ЛДГ₂, а в ткани аорты - ЛДГ₄ и ЛДГ₅ является основой вывода о том, что значение аэробных механизмов энергообеспечения в венозной стенке существенно выше, чем в артериальной (Zemplenyi and Blankenhorn, 1972).

Об этом свидетельствуют и данные Sakamoto (1960), установившего, что удельный вес ФАД среди всех производных рибофлавина в стенке нижней поллой вены свиней выше, чем в аорте.

7.2.5. Крупный рогатый скот

Выполненные в ряде лабораторий сравнительные исследования метаболизма артериальной и венозной стенки у быков подтверждают вывод о высокой обменной активности венозной ткани.

В стенке венозных сосудов быков интенсивность энергетического обмена существенно выше, чем в артериальной ткани. Об этом, в частности, свидетельствуют данные о том, что интенсивность потребления кислорода стенкой нижней поллой вены почти в 2 раза выше, чем окислительная активность аорты, а удельный вес полного окисления в утилизации глюкозы в венах существенно выше, чем в артериальных сосудах (Pantesco et al., 1962; Kresse et al., 1970; Buddecke, 1976). В то же время показано, что интенсивность поглощения глюкозы и образования молочной кислоты, а также удельный вес гликолиза в расщеплении глюкозы в артериальной стенке выше, чем в венозной. Следует, однако, отметить, что в стенке артерий молочная кислота образуется главным образом за счет экзогенной глюкозы, в то время как в венозной стенке из эндогенных

источников, в частности из гликогена, содержание которого в венах выше, чем в артериях (Kresse et al., 1970; Fruschelli and Comparini, 1967).

Различия в интенсивности энергетического обмена артерий и вен становятся еще более выраженными, если учесть, что содержание ДНК в венозной ткани, особенно молодых быков, существенно ниже, чем в ткани артерий. Расчеты показали, что количество клеточных ядер на 1 г сырой ткани в нижней полой вене быков составляет $2,8 \times 10^7$ в то время, как этот показатель в аортальной стенке намного выше - $4,5 \times 10^7$ (Kresse et al., 1970).

Buddecke (1976) не отметил каких-либо различий в содержании общих липидов и отдельных их фракций (фосфолипиды, триглицериды, холестерин, свободные жирные кислоты) в стенке артерий и вен при расчете на единицу ДНК сосудистой ткани, хотя эти же показатели, рассчитанные на единицу сухой массы ткани в артериях были выше, чем в венах (Kresse et al., 1970). В опытах с меченым ацетатом - 1-C^{14} было установлено, что в стенке артерий 69,6% радиоактивной метки включается в фосфолипиды, 17,5% - в триглицериды, 7,7% - в холестерин, 5,2% - в свободные жирные кислоты, тогда как соответствующие значения для венозной ткани равны 80%, 12,5%, 2,4% и 5,1% (Buddecke, 1976). Следовательно, интенсивность биосинтеза фосфолипидов в венозной стенке выше, а холестерина и триглицеридов ниже, чем в стенке артериальных сосудов, что соответствует более высокой устойчивости венозных сосудов к развитию липидных поражений.

7.3. Энергетический обмен в венозной стенке у человека

7.3.1. Различия метаболизма артерий и вен

Одними из первых, кто сопоставил интенсивность обмена веществ в артериальной и венозной стенке человека, были Maier and Naimovici (1957). Они установили, что окислительная активность стенки нижней полой вены человека существенно выше, чем аортальной стенки. Так при использовании в качестве субстрата окисления сукцината интенсивность потребления кислорода венозной стенкой людей в возрасте до 17 лет составляет 132%, а в возрасте 21 - 73 года - 332% по отношению к интенсивности тканевого дыхания аорты. При изучении цитохром-с-оксидазной системы различия между нижней полой веной и аортой еще более выражены. Так, при использовании

p-фенилендиамин потребление кислорода венозной стенкой людей в возрасте до 17 лет составляет 205,6%, а в возрасте 21-73 года - 489% по сравнению с аортой.

Фундаментальные исследования по сравнительному изучению активности ферментов артериальной и венозной стенки у человека выполнены в лабораториях Кирка и Земплени (Kirk, 1969; Zemplenyi, 1968).

На основании полученных ими данных можно прийти к следующим выводам.

1. Роль процессов гликолиза в энергообеспечении аортальной стенки выше, чем в стенке венозных сосудов. Об этом свидетельствует более высокая активность гликолитических ферментов в аортальной ткани по сравнению с венозной.

2. Более высокая, чем в аорте, активность ферментов цикла Кребса и сопряженных с ним дегидрогеназ свидетельствует о важном значении окислительных процессов в энергообеспечении венозной стенки.

3. Высокая активность α -глицерофосфатдегидрогеназы в венозной стенке, составляющая 255% по отношению к грудной аорте, отражает важную роль глицерофосфатного челночного механизма в обеспечении митохондрий венозных клеток цитоплазматической НАДН.

4. Очевидно, отсутствуют существенные различия в свойствах дыхательной цепи митохондрий артерий и вен человека. Во всяком случае активность цитохром-с-редуктазы и ди-афоразы в стенке нижней поллой вены и аорты практически одинакова.

5. Обращает на себя внимание очень высокая активность креатинкиназы в стенке венозных сосудов (220,3% по сравнению с аортой). Это может свидетельствовать о важном значении креатинфосфата и креатинкиназной реакции в энергообеспечении венозной стенки. В то же время активность изученных ферментов обмена свободных адениновых нуклеотидов - аденилаткиназы и 5-нуклеотидазы - в стенке вен оказалась ниже, чем в аорте.

6. В стенке нижней поллой вены человека обнаруживается более высокая активность ферментов обмена глутатиона - глутатионредуктазы и глутатиондегидрогеназы. С учетом важного значения системы глутатиона в антиоксидантной защите наблюдаемый факт может отражать высокую мощность антиоксидантных защитных механизмов венозной стенки, обеспечивающих ее устойчивость к действию многочисленных повреждающих факторов.

7. С учетом высокой резистентности вен к развитию атеросклероза вызывают интерес сравнительные данные об активности ферментов липидного обмена. Показано, что активность одного из ключевых ферментов обмена свободных жирных кислот β -гидроксиацил-коэнзим А-дегидрогеназы в стенке нижней поллой вены почти на 70% ниже, чем в стенке аорты. В то же время липопротеидлипазная активность вен на 40% выше, чем артерий.

8. Активность лизосомальных гидролитических ферментов венозной ткани ниже, чем в артериальных сосудах. Поскольку лизосомальным ферментам придается важное значение в патогенезе атеросклероза, этот факт следует учитывать при анализе факторов разной резистентности артерий и вен к атеросклеротическим поражениям.

Таким образом можно отметить, что у человека, как и у животных, резистентная к развитию дистрофических и склеротических поражений венозная стенка характеризуется, в отличие от артерий, высоким уровнем энергетического обмена.

7.3.2. Энергетический обмен в стенке венозных трансплантатов

В связи с широким использованием венозных трансплантатов в хирургической клинике большое значение приобретает проблема метаболических нарушений трансплантата, поскольку такие нарушения могут быть причиной развития дистрофических и склеротических изменений в пересаженной венозной стенке.

Энергетический обмен венозных трансплантатов претерпевает значительные изменения. Причиной развития метаболических нарушений в трансплантате могут быть:

1. Нарушение питания венозной стенки.

В главе 1 подчеркивалась роль *vasa vasorum* в питании венозных сосудов. Трансплантированная вена, естественно, лишается этого важного источника питания, что может быть одним из факторов развития дистрофических изменений в трансплантате.

2. Нарушение иннервации венозной стенки.

Денервация венозных сосудов, осуществляемая в процессе приготовления трансплантата, является причиной развития нейродистрофического процесса. В соответствии с законом Кеннона-Розенблюта денервированные структуры приобретают повышенную чувствительность к действию различных гу-

моральных факторов, в том числе и эндогенных катехоламинов. С действием последних, как и с выпадением трофической функции нервов, могут быть связаны тяжелые обменные нарушения в трансплантате.

3. Необычные гемодинамические условия.

Структура венозной стенки не приспособлена к тем гемодинамическим условиям, которые существуют в артериальной системе. Высокое давление и гемодинамические стрессы, обусловленные особенностями кровотока в крупных артериях, вызывают механические повреждения клеточных структур трансплантата со всеми отсюда вытекающими последствиями.

4. Приготовление и хранение трансплантата.

В последнее время было доказано, что кроме вышеперечисленных факторов в развитии метаболических нарушений венозных трансплантатов важное значение имеет сам процесс приготовления трансплантата, а также условия его хранения.

Angelini et al., (1985) изучали содержание свободных адениновых нуклеотидов и продуктов их катаболизма в подкожных венах человека, предназначенных для аорто-коронарного шунтирования. Было установлено, что процесс удаления адвентиции и окружающей жировой ткани сопровождается уменьшением абсолютного содержания АТФ и отношения АТФ/АДФ в венозной стенке. При этом концентрация продуктов расщепления адениновых нуклеотидов существенно возрастает. Последующее растяжение венозной стенки усилием, не превышающим 300 мм рт.ст., сопровождается дальнейшим уменьшением концентрации АТФ и отношения АТФ/АДФ. Однако самые большие изменения этих показателей (уменьшение более чем в 2 раза) наблюдаются при растяжении вен неконтролируемым усилием, что обычно имеет место в ходе выполняемых в клинике операций.

В дальнейшем те же авторы изучили влияние разных условий хранения на содержание свободных адениновых нуклеотидов в приготовленных для трансплантации венозных сосудах. Было показано, что двухчасовая инкубация вен в крови (23°C), физиологическом растворе (4°C и 23°C), кардиopleгическом растворе (4°C) и растворе Кребса (37°C) сопровождается уменьшением концентрации всех компонентов адениловой системы (АТФ, АДФ, АМФ). Однако, если в одних случаях (кровь 23°C; физиологический раствор 23°C; раствор Кребса 37°C) это падение не связано с нарушением обмена свободных адениновых нуклеотидов, а обусловлено увеличением содержания воды в сосудистой стенке (отношение АТФ/АДФ не ме-

няется), то в других (физиологический раствор 4⁰С; кардиоплегический раствор 4⁰ С) - отмечается снижение относительной концентрации АТФ, поскольку отношение АТФ/АДФ значительно уменьшается.

Таким образом сам процесс приготовления венозного трансплантата и его хранение существенно нарушают энергетический обмен венозной стенки. Это может создавать условия для развития дистрофических изменений в венозном сосуде задолго до его трансплантации в артериальную систему.

Представленные в настоящей главе данные убедительно свидетельствуют о том, что стенка венозных сосудов не является брадитрофным образованием. Она обладает высокой метаболической активностью, а по интенсивности энергетического обмена намного превосходит стенку артериальных сосудов.

Анализ причин наблюдаемых различий в энергообеспечении артериальной и венозной стенки требует учета ряда факторов.

1. Принимая во внимание высокую степень сопряжения процессов энергообеспечения с функциональной активностью клеток, можно предположить, что гладкомышечные клетки вен, составляющие основную массу клеточных элементов сосудистой стенки, обладают более высоким уровнем функциональной активности по сравнению с гладкими мышцами крупных артериальных сосудов.

В соответствии с этим находится тот факт, что поддержание постоянной функциональной активности стенки крупных артерий, преобразующих толчкообразный выброс крови из сердца в равномерный кровоток, осуществляется за счет эластических и коллагеновых структур и требует минимальных затрат энергии на сокращение гладких мышц.

2. Существующие представления о функциональной и метаболической неоднородности гладкомышечных клеток сосудов дают повод рассматривать в качестве одной из возможных причин наблюдаемых метаболических различий артерий и вен неодинаковое соотношение в артериальной и венозной стенке разных типов гладкомышечных клеток: тонических и фазных, контрактильных и синтетических (см. главу 2.1.1.). Значение

этого обстоятельства для метаболизма сосудистой стенки в целом доказали Voth and Lell (1973), установив, что интенсивность энергетического обмена в сосудах, богатых фазными гладкомышечными клетками, существенно выше, чем в сосудах, преобладающим функциональным элементом которых являются тонические гладкомышечные волокна.

3. Высокой функциональной активности и уровню энергетического обмена венозной стенки соответствуют условия трофического обеспечения, которые в венах намного лучше, чем в артериальной стенке.

Недостаточное поступление кислорода и питательных веществ из протекающей по венам венозной крови с избытком компенсируется хорошо развитой в венозной стенке сетью *vasa vasorum*. В отличие от артерий, система собственных сосудов вен снабжает всем необходимым всю толщу сосудистой стенки, являясь единственным, однако очень эффективным, источником питания. Незначительные расстояния диффузии, которые проходят в венозной стенке молекулы кислорода и субстратов, делают еще большим преимущество венозных сосудов перед артериальными, если иметь в виду условия трофического их обеспечения.

Рассматривая значение наблюдаемых различий метаболической активности артерий и вен с позиций патологии, следует отметить, что высокая интенсивность энергетического обмена венозной стенки может быть важным условием, необходимым для реализации механизмов активной резистентности вен по отношению к многочисленным повреждающим агентам.

Справедливым, очевидно, будет и обратное положение о том, что низкий уровень энергетических процессов в артериальной стенке является фактором, предрасполагающим к развитию в артериях дистрофических и связанных с ними склеротических поражений.

ГЛАВА 8

НЕРВНАЯ И ГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ
ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА КРОВЕНОСНЫХ
СОСУДОВ*8.1. Влияние нервных факторов на обмен веществ
в сосудистой стенке*

Стенка кровеносных сосудов получает обильную эфферентную и афферентную иннервацию (Т.А. Григорьева, 1954; Б.А. Долго-Сабуров, 1958). В настоящее время показано, что роль нервов в жизнедеятельности сосудов не ограничивается их регулирующим воздействием на функциональную активность клеточных элементов сосудистой стенки. Сосудистые нервы могут оказывать и несвязанное с изменениями сократительной функции гладких мышц влияние на характер и интенсивность обмена веществ в ткани сосудов. Такое влияние может осуществляться с помощью медиаторов нервной системы, немедиаторных нервнотрофических механизмов и опосредованных нервами изменений снабжения сосудистой стенки кислородом и питательными веществами.

Иннервирующие сосудистую стенку эфферентные нервы в зависимости от выделяемого нервными окончаниями медиатора могут быть адренергическими, холинергическими, пуринергическими, гистамин- и серотонинергическими. Наличие или преобладание нервных структур, выделяющих тот или иной медиатор, определяется типом сосуда и местом нахождения его в организме.

Влияние медиаторов на обмен веществ в сосудистой стенке может осуществляться как опосредованно через изменения функциональной активности гладкомышечных клеток, так и непосредственно вне связи с сократительной функцией гладких мышц. Последнее реализуется благодаря взаимодействию медиаторов с соответствующими рецепторами плазматической мембраны и образованию вторичных внутриклеточных посредников: циклических нуклеотидов и фосфолипидных мессенджеров (рис.8).

Положение о том, что вещества-медиаторы не только "включают" функцию того или иного органа, ткани, но и подготавливают их к активному функционированию путем воздействия на различные стороны обмена веществ, находит свое подтверждение в существовании процесса постоянной секре-

ции ацетилхолина, норадреналина, серотонина и других медиаторов без заметного изменения функционального состояния иннервируемых клеток (A.R.Martin, 1966; Lentz 1974).

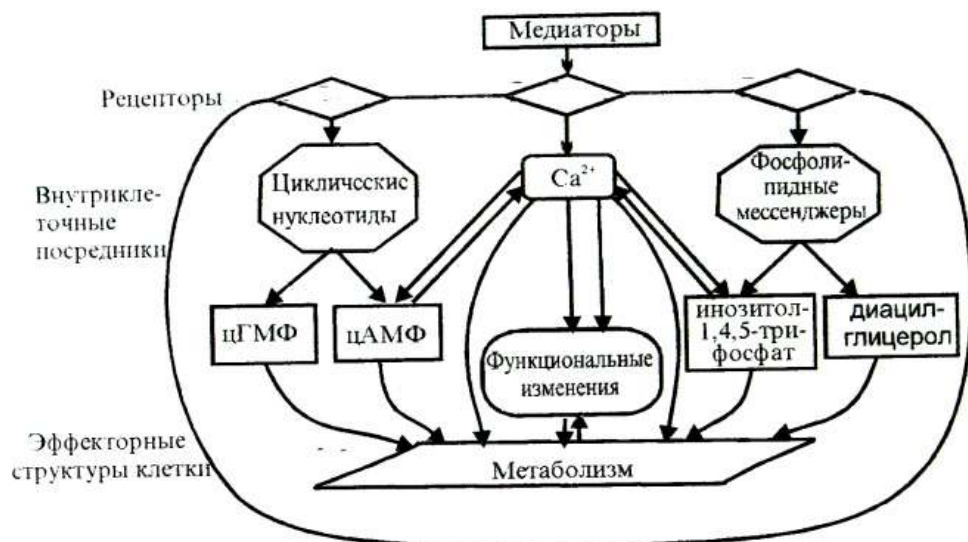


Рис. 8. Возможные пути влияния медиаторов нервной системы на обмен веществ в клетках сосудистой стенки.

Наиболее изучено действие медиаторов, которое связано с их способностью изменять активность локализованных в плазматической мембране ферментов при взаимодействии определенных химических образований медиатора с рецепторами воспринимающей клетки. Так большое значение в реализации действия катехоламинов на обмен веществ придается циклическому АМФ, образуемому из АТФ под действием аденилатциклазы. Являясь универсальным внутриклеточным посредником, циклический АМФ через соответствующие протеинкиназы активирует ряд метаболических путей: гликогенолиз, глюконеогенез, липолиз, а также регулирует активность генетического аппарата клетки. Имеются данные, что накопление цАМФ сопровождается изменениями проницаемости клеточных мембран и физиологической активности ткани (В.М.Тараненко, 1975; Grawhall and Purkiss, 1973).

С мембранным действием медиаторов связана их способность изменять основные внутриклеточные параметры (концентрацию неорганических ионов, коферментов, субстратов; рН), от которых зависит интенсивность целого ряда ферментативных реакций (Уэбб, 1966; Mrwa and Reidermann, 1973). Изменение уровня поляризации клеточных мембран под действием

медиаторных веществ отражается и на процессах биосинтеза белка (В.В.Фролькис, 1974).

Выделяющиеся нервными окончаниями медиаторы могут способствовать образованию в клетках биологически активных веществ - простагландинов, обладающих влиянием практически на любые важнейшие функции клеток, в том числе и на их метаболизм.

Влияние медиаторов на обменные процессы в сосудистой стенке, по-видимому, обеспечивает срочную перестройку метаболизма в соответствии с потребностями функции. Определенная же направленность обмена веществ, его особенности, которые обеспечивают возможность функционирования клеточных структур, находятся, по всей вероятности, под контролем собственно трофических влияний нервной системы. Доказательства этого впервые были получены Н.Н.Зайко и его учениками (Ю.В.Быць, 1973; А.И.Смикодуб, 1975; А.В.Атаман, 1980), показавшими, что нарушение иннервации кровеносных сосудов закономерно сопровождается развитием нейродистрофического процесса в сосудистой стенке.

В настоящее время принято считать, что в реализации нервнотрофических влияний важная роль принадлежит аксоплазматическому току. Было показано, что от тела клетки вниз по аксону постоянно движется ток жидкости и растворенные в нем вещества, среди которых идентифицированы глютаминовая кислота, медиаторы и их предшественники, фосфолипиды и фосфопротеины, цАМФ, АТФ, РНК, различные ферменты: аденилатциклаза, фосфорилаза, холинэстераза и др. (R.Weiss, 1961; Guth, 1968). Отдельным компонентом аксотока являются клеточные органеллы (митохондрии, лизосомы). С помощью радиоактивных изотопов удалось выделить медленный (0,5 - 5 мм/сут) и быстрый (10 - 500 мм/сут) компоненты аксоплазматического тока. Последний требует затрат энергии и может быть блокирован ингибиторами энергетического обмена (Fink et al., 1972). Секретируемые нервом вещества поступают в иннервируемые ткани и обнаруживаются в разнообразных структурах клеток (Jeffrey et al., 1972). Пока еще не ясен механизм действия выделяющихся нервными окончаниями немедиаторных веществ: утилизируются они как энергетический или пластический материал или являются информацией для запуска внутриклеточных процессов. Многочисленные факты, полученные в последнее время, позволяют предположить, что нервнотрофические влияния реализуются на уровне генома клеток путем репрессии и дерепрессии соответствующих генов.

Влияние нервной системы на обмен веществ в сосудистой стенке может быть опосредовано изменениями условий снабжения кровеносных сосудов кислородом и необходимыми питательными веществами. Возможность подобной, хотя и грубой, регуляции обменных процессов в сосудах обусловлена нейрогенными влияниями на микроциркуляцию в системе *vasa vasorum*, питающих сосудистую ткань.

8.2. Влияние гормонов на метаболизм сосудистой стенки

8.2.1. Гормоны передней доли гипофиза

Влияние гормонов передней доли гипофиза на метаболизм сосудистой стенки может осуществляться как опосредованно через гормоны периферических эндокринных желез (щитовидной, половых, коры надпочечников), так и непосредственно в результате воздействия на сосудистую стенку.

В опытах И. Г. Быченко (1984) показано, что уже однократное введение крысам кортикотропина (10 ед/кг) сопровождается изменениями в системе свободных адениновых нуклеотидов аортальной стенки: уменьшением суммарного содержания адениловых кислот, в том числе АМФ, и увеличением концентрации конечного продукта их гидролитического расщепления - аденозина. Противоположные результаты получены при 5-кратном введении животным кортикотропина в течение 5 дней (ежедневная доза 10 ед/кг). При подобной постановке опытов в аортальной стенке отмечается повышение содержания отдельных компонентов адениловой системы (АМФ, АДФ, АТФ) и их суммарной концентрации. В этих же работах установлено, что как 1-кратное, так и 5-кратное, введение кортикотропина сопровождается уменьшением Mg-АТФ-азной активности гомогенатов, приготовленных из аортальной ткани крыс.

Hilz (1962) приводит данные о том, что при хроническом введении кортикотропина уменьшается интенсивность потребления кислорода аортальной стенкой крыс.

Fischer and Geller (1960) установили, что соматотропный гормон, вводимый кроликам за 4-6 часов до забоя, вызывает уменьшение интенсивности тканевого дыхания стенки грудной аорты. Величина изученного ими показателя оказалась на 65% меньше по сравнению с исходной. В то же время Dahlqvist (1984) приводит данные о том, что соматотропный гормон не влияет

на определяемую по образованию CO_2 интенсивность окисления глюкозы аортой крыс. Эффект уменьшения окислительной активности сосудистой ткани отмечается авторами только после удаления гипофиза у крыс.

8.2.2. Гормоны коры надпочечников

Среди гормонов коры надпочечников наиболее изучено влияние глюкокортикоидов на обмен веществ в артериальной стенке.

По данным ряда авторов глюкокортикоиды угнетают метаболизм сосудистой ткани. Так, Newmark et al., (1972) установили, что введение животным гидрокортизона в течение 5 дней приводит к уменьшению интенсивности синтеза и распада гликогена, тормозит образование гликозаминогликанов в аортальной стенке крыс. Воздействие кортизолом и гидрокортизоном в условиях *in vivo* и *in vitro* сопровождается уменьшением интенсивности образования CO_2 , что свидетельствует об угнетении процессов окисления глюкозы в артериальной стенке (Dahlqvist, 1984). Гидрокортизон, вводимый крысам в течение 5 дней в дозе 10 мг/кг, вызывает сдвиги в содержании свободных адениновых нуклеотидов аортальной стенки: уменьшение концентрации АТФ и повышение содержания АМФ (И.Г.Быченко, 1984). Подобные изменения в состоянии системы адениновых нуклеотидов могут быть обусловлены обнаруженным автором повышением Mg-АТФ-азной активности сосудистых гомогенатов.

Есть данные о том, что направленность изменений метаболизма сосудистой стенки под действием глюкокортикоидов зависит от дозы вводимых препаратов и длительности их применения. Так, Hiltz (1962) показал, что малые дозы глюкокортикоидов стимулируют потребление кислорода и гликолитическое расщепление глюкозы аортальной стенкой крыс, в то время как большие дозы вызывают противоположный эффект: угнетают окислительную и гликолитическую активность сосудистой ткани. Кортизон, вводимый кроликам ежедневно в постепенно возрастающих дозах, повышает интенсивность тканевого дыхания в дуге, грудной и брюшной аорте (Fischer and Geller, 1960). В то же время однократное введение кортизона за 4-6 часов до забоя вызывает уменьшение потребления кислорода артериальной стенкой.

Следует, однако, отметить, что имеются данные и об отсутствии какого-либо влияния глюкокортикоидов *in vivo* на ин-

тенсивность потребления кислорода и поглощения глюкозы аортальной стенкой у крыс (Wertheimer and Ben-Tor, 1960).

Сведения о влиянии минералокортикоидов на обмен веществ сосудистой стенки практически отсутствуют. В опытах на крысиной аорте *in vitro* Hilz (1962) показал, что альдостерон угнетает процессы тканевого дыхания. Подобным действием обладает и ДОКА, хотя для достижения максимального угнетающего эффекта требуются более высокие его концентрации по сравнению с альдостероном.

Удаление надпочечников у крыс (адреналэктомия), по данным одних авторов, сопровождается уменьшением интенсивности энергетического обмена аортальной стенки, в частности, двукратным падением окислительной ее активности (Hilz, 1962). По данным других авторов, адреналэктомия активирует процессы синтеза гликогена и гликозаминогликанов, что свидетельствует о повышении интенсивности анаболизма в сосудистой стенке (Newmark et al., 1972). Третьи и вовсе не обнаруживают каких-либо изменений метаболизма артерий у адреналэктомизированных животных (Dahlqvist, 1984).

8.2.3. Гормоны мозгового вещества надпочечников

Влияние гормонов мозгового вещества надпочечников (адреналина, норадреналина) на обмен веществ в сосудистой стенке может осуществляться как через α -адренорецепторы путем изменения сократительной активности гладкомышечных клеток, так и через β -адренорецепторы, хорошо представленные в стенке артериальных сосудов.

Не связанная с сокращением гладких мышц регуляция метаболизма катехоламинами осуществляется через β -адренорецепторы сосудов, что доказывается в опытах с выключением α -адренорецепторов с помощью соответствующих α -адреноблокаторов (Lundholm and Mohme-Lundholm, 1963; Somlyo and Somlyo, 1968).

Действие катехоламинов на β -адренорецепторы сосудов вызывает активацию энергетического обмена артериальной стенки. Об этом свидетельствует повышение интенсивности поглощения глюкозы и потребления кислорода сосудистой тканью, активация гликолиза и гликогенолиза, усиление ресинтеза АТФ, повышение АТФ-азной и липолитической активности артериальной стенки (Furchgott, 1966; Mohme-Lundholm and Vamos, 1967; Somlyo and Somlyo, 1968; Shimamoto, 1969; Newmark et al., 1972). Применяя разные концентрации адреналина *in vitro*, Masumura et al., (1980) показали, что в артериальной

ткани кроликов прирост молочной кислоты под действием этого гормона составляет $0,5-1,3$ мкмоль/г⁻¹/мин⁻¹, а интенсивность ресинтеза АТФ возрастает на $0,005-0,06$ мкмоль/г⁻¹/мин⁻¹.

Wertheimer and Ben-Tor (1960) отмечают, что максимальное увеличение интенсивности поглощения глюкозы и потребления кислорода артериальной тканью определяется через 45 мин. после инъекции адреналина животным. Подобный эффект от введения такой же дозы норадреналина обнаруживается только через 2 часа после инъекции.

Изменения обмена веществ в сосудистой стенке при однократном введении адреналина непродолжительны. Уже через 2,5 часа после инъекции интенсивность энергетического обмена в аортальной ткани крыс приходит к исходному уровню (Wertheimer and Ben-Tor, 1960).

Метаболические эффекты катехоламинов в основном реализуются через активацию системы аденилатциклаза-цАМФ и ионы кальция.

Интенсификация энергетического обмена, наблюдаемая при повышении внутриклеточной концентрации цАМФ, опосредуется активацией цАМФ-зависимых протеинкиназ гладкомышечных клеток. Показано, что 90% общей протеинкиназной активности артериальной стенки определяется в среднем, 3% - во внутреннем и 7% - в наружном ее слое (Singh, 1980). 2/3 общего количества протеинкиназ гладкомышечных клеток обнаруживаются в их цитозоле. С помощью хроматографических методов в сосудистой стенке выделены две цАМФ-зависимые протеинкиназы - протеинкиназы I и II типа (молекулярный вес 175000 и 168000) (Singh, 1981). Протеинкиназы I и II типов обеспечивают соответственно 40% и 60% всей фосфотрансферазной активности средней оболочки сосудов. Обе протеинкиназы характеризуются высокой устойчивостью к температуре и увеличению концентрации солей. Оптимум их функциональной активности лежит в диапазоне 7,8 - 7,9 рН среды.

8.2.4. Гормоны щитовидной железы

Гормоны щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин) оказывают существенное влияние на метаболизм сосудистой стенки. Такой вывод был сделан на основании экспериментального изучения метаболической активности сосудистой ткани в условиях моделирования гипер- и гипотиреоза.

Установлено, что развитие экспериментального гипертиреоза сопровождается повышением интенсивности энерге-

тического обмена артериальной стенки. У гипертиреоидных животных отмечается увеличение интенсивности поглощения глюкозы и потребления кислорода аортальной тканью (Briggs et al., 1949; Wertheimer and Ben-Tor, 1960), происходит сдвиг в изоферментном составе лактатдегидрогеназы в сторону повышения содержания ее аэробных фракций (Lojda and Fric, 1966). Сравнивая с помощью гистохимических методов исследования ферментативную активность коронарных артерий и артериол у гипертиреоидных крыс, Cannon et al. (1982) показали, что в стенке микрососудов, в отличие от крупных артерий, происходит подавление активности ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи; стимулируются процессы гликолиза.

Развитие гипотиреоидного состояния характеризуется угнетением метаболизма артериальной стенки. Установлено, что у гипотиреоидных крыс уменьшается интенсивность поглощения глюкозы и потребления кислорода аортальной тканью (Briggs et al., 1949; Wertheimer and Ben-Tor, 1960; Somlyo and Somlyo, 1968), происходит сдвиг в изоферментном составе лактатдегидрогеназы в сторону повышения содержания ее анаэробных фракций (Lojda and Fric, 1966). Активность пентозного цикла артериальной стенки в условиях гипотиреоза не меняется (Wertheimer and Ben-Tor, 1962).

Сведения о влиянии половых гормонов и инсулина на метаболизм сосудистой стенки приведены в главах 5 и 12.

Представленные в настоящей главе сведения о нервной и гуморальной регуляции обмена веществ в сосудистой стенке демонстрируют необычайную сложность данной проблемы. Требуются дальнейшие аналитические исследования в этом направлении для того, чтобы определить конкретный вклад нервных факторов и каждого в отдельности гормона в поддержание метаболической активности сосудистой ткани. Значение таких работ трудно переоценить, если учесть важную роль нервных и гормональных механизмов в патогенезе многочисленных сосудистых поражений.

РАЗДЕЛ II ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В УСЛОВИЯХ ПАТОЛОГИИ

ГЛАВА 9

ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

9.1. Классификация склеротических поражений артериальной стенки. Артериосклероз и атеросклероз

Прошло уже более 160 лет, как Lobstein (1835) впервые ввел понятие “артериосклероз”, обозначающее увеличение твердости и хрупкости стенки артерий. За время, что отделяет нас от этого момента, описан ряд частных форм артериосклеротических поражений, которые в 1955 году международной группой специалистов ВОЗ были разделены на две большие группы:

1. “Собственно артериосклероз”, характеризующийся дистрофическими и инфильтративно-пролиферативными изменениями артериальной стенки:

- а) атеросклероз (Marchand, 1904);
- б) медиакальциноз сосудов нижних конечностей (Mönkeberg, 1903);
- в) симметрическая кальцификация артерий мозга;
- г) артериолосклероз;
- д) возрастные изменения стенки сосудов.

2. Заболевания артерий воспалительной и воспалительно-аллергической природы (сифилитический аортит, аллергические васкулиты, облитерирующий эндартериит, узелковый артериит, ревматический артериит).

Упрощенно, в узком смысле, в силу той же международной договоренности, термином “артериосклероз” принято называть дегенеративные изменения в меди, а именно процессы, которые характеризуются затвердением и обызвествлением артериальной стенки и не сопровождаются липидной инфильтрацией. В таком понимании “артериосклероз” практически соответствует менкеберговскому типу поражений. Чаще

всего его сопоставляют и противопоставляют "атеросклерозу", который представляет собой "... различные сочетания изменений интимы артерий, проявляющиеся в виде очагового отложения липидов, сложных соединений углеводов, элементов крови и циркулирующих в ней продуктов, образования соединительной ткани и отложения кальция" (ВОЗ).

Атеросклероз может развиваться на фоне артериосклероза, в связи с чем некоторые авторы предлагают для таких случаев ввести термин "артерио-атеросклероз", означающий ассоциацию этих поражений и вовлечение в процесс всей сосудистой стенки.

В зарубежной литературе нередко встречается отождествление понятий "атеросклероз" и "артериосклероз". А.Н.Климов (1977) указывает, что "... поскольку атеросклероз представляет собой самостоятельное заболевание, протекающее во внутренней оболочке артерий вследствие проникновения и накопления в ней липидов и связанным с этим последующим образованием фиброзных бляшек, то нет никаких оснований (патогенетических, морфологических и биохимических) путать и отождествлять его с артериосклерозом".

С учетом этой наиболее распространенной точки зрения рассмотрение метаболизма сосудистой стенки при атеросклерозе и артериосклерозе целесообразно проводить отдельно. В настоящей главе будут представлены данные о нарушениях обмена веществ в сосудистой стенке при атеросклерозе, а в следующей - в условиях развития артериосклеротических поражений.

9.2. Энергетический обмен и энергозависимые процессы в патогенезе атеросклероза

Взаимосвязь энергетического обмена сосудистой стенки с атеросклерозом можно рассматривать в двух аспектах.

В первом случае нарушения энергетического обмена сосудистой стенки рассматриваются как возможная причина атеросклероза.

В настоящее время существует большое количество теорий и гипотез, объясняющих патогенез атеросклероза. Все они, несмотря на разнообразие, укладываются в рамки двух основных концепций: плазменной и сосудистой (А.Н.Климов, 1977). Подробное рассмотрение этих концепций не входит в нашу задачу. Здесь только следует отметить, что сосудистые теории атеросклероза, объясняющие развитие этого заболевания

первичными нарушениями структурных, функциональных и биохимических свойств артериальной стенки, включают в себя представления о том, что одной из первопричин возникновения атеросклеротических поражений является нарушение энергетического обмена сосудистой стенки в результате ее гипоксии или ферментативной неполноценности (Hueper, 1944; Fontaine et al., 1968; Zempenyi, 1968). При этом развитие жировой дистрофии сосудистой стенки рассматривается как явление вторичное, обусловленное дегенеративными изменениями сосудистой стенки в результате нарушений ее энергообеспечения.

С другой стороны, самостоятельно может рассматриваться энергетическое обеспечение атерогенеза.

Патогенез атеросклеротических поражений артериальной стенки включает в себя комбинацию четырех основных процессов: инфильтрации, пролиферации, дегенерации и склероза. Сегодня установлено, что реализация части из них требует затрат энергии. К таким энергозависимым процессам, занимающим ведущее положение в патогенезе атеросклероза, относятся инфильтрация, миграция, пролиферация, эндоцитоз, синтез и секреция внеклеточных компонентов соединительной ткани.

Имеются прямые и косвенные доказательства того, что проникновение липопротеидов и других высокомолекулярных компонентов плазмы крови в сосудистую стенку через неповрежденный эндотелий является энергозависимым процессом.

Так, в опытах *in vitro* показано, что ингибирование энергетического обмена аортальной стенки кроликов приводит к уменьшению поступления меченых липопротеидов и холестерина в сосудистую стенку (Jensen, 1969).

Установлено, что при повреждении эндотелия аорты баллонным катетером с последующим переводом животных на атерогенную диету выраженность атеросклероза, определяемая по утолщению интимы и отложению липидов, значительно выше в областях с сохраненным и вновь образованным эндотелием, чем в участках полной дезэндотелизации (Minier et al., 1980; Najjar et al., 1981).

Доказательства последнего были получены нами в собственных экспериментальных исследованиях, в которых осуществлялось сочетанное введение кроликам холестерина и ингибиторов энергетического обмена - этилмеркурхлорида и монооксида углерода, влияющих на основные пути выработки энергии - гликолиз и тканевое дыхание.

Представленные в табл.27 данные этих исследований свидетельствуют о том, что использованные метаболические яды существенно уменьшают общую площадь поражений аортальной стенки. Такое уменьшение достигается за счет торможения образования атеросклеротических и фиброзных бляшек. Площадь, которую занимают жировые полосы и пятна, при этом либо не меняется (опыты с этилмеркурхлоридом), либо даже возрастает (опыты с моноиодацетатом).

Важно отметить, что уменьшение общей площади поражений аорты при комбинированном введении холестерина и метаболических ядов происходит на фоне более выраженного повышения в сыворотке крови общего холестерина и β -липопротеидов, с которыми связывают развитие атеросклероза.

Таблица 27

Результаты планиметрического исследования тотально окрашенных аорт кроликов на 60-й день воздействия холестерином в комбинации с метаболическими ядами (в % к общей площади аорты)

Характер воздействия	Количество животных	Виды атеросклеротических поражений			Общая площадь поражений
		жировые полосы и пятна	атеросклеротические бляшки	фиброзные бляшки	
Контроль (холестерин-0,2 г/кг)	9	0,52	1,48	0,92	2,92
Этилмеркурхлорид (2,5 мг/кг)+ холестерин (0,2 г/кг)	7	0,54	0,007	0,49	1,04
Моноиодацетат (10 мг/кг) + холестерин (0,2 г/кг)	6	0,99	0,22	0,13	1,34

Энергозависимый характер многих местных механизмов атерогенеза предполагает, по крайней мере, два важных вывода.

1. Интенсивность энергетического обмена сосудистой стенки может быть отражением интенсивности развития атеросклеротического процесса. По уровню энергетического обмена сосудистой стенки можно судить о преобладании энергозависимых или деструктивных механизмов атеросклеротических поражений.

2. Первичные изменения энергетического обмена сосудистой стенки должны отражаться на выраженности атеросклеротического процесса. С этой точки зрения нарушения энерго-

обеспечения сосудистой стенки могут приводить к подавлению представленных здесь энергозависимых механизмов атерогенеза и предохранять артериальную стенку от развития инфилтративно-пролиферативных изменений.

9.3. Питание сосудистой стенки и атеросклероз

В процессе развития атеросклероза отмечается интенсивное прорастание *vasa vasorum* в более глубокие слои, вплоть до интимы.

В работах Heistad et al. (1979, 1981, 1986) с помощью радиоактивных микросфер изучалась интенсивность кровотока в *vasa vasorum* в стенке грудной и брюшной аорты, а также коронарных артерий у обезьян, находившихся в течение 20 месяцев на атерогенной диете. Было установлено, что в условиях развития атеросклероза кровотоки в интиме и внутренних отделах медики возрастают более чем в 5 раз. Увеличение кровотока в наружных отделах медики аортальной стенки иногда возрастало до 15 раз. Авторам удалось показать, что наблюдаемая гиперемия артериальной стенки у животных с атеросклерозом связана с появлением новых *vasa vasorum*, а не с дилатацией *vasa vasorum*, существовавших до начала атерогенного воздействия. Источником вновь образованных *vasa vasorum* является адвентициальное сосудистое сплетение артериальной стенки.

В целой серии работ показано, что наряду с непосредственным влиянием атерогенеза на микроциркуляцию в *vasa vasorum* артериальной стенки, могут иметь место и обратные влияния, когда первичные нарушения питания сосудов со стороны адвентиции способствуют возникновению или же усугубляют развитие атеросклеротического процесса.

Так, еще в 1949 году Schichter et al., (цит. по Cliff, 1976) продемонстрировали, что естественную резистентность аорты собак к атеросклерозу можно преодолеть путем нарушения кровотока в питающих ее *vasa vasorum*.

В опытах Narata and Kamiya (1970) и Nakata and Shionoya (1973) показано, что у собак, находящихся на холестеринной диете, обтурация *vasa vasorum* брюшной аорты, вызванная введением тромбина и желатины, уже через 2 недели приводит к отложению липидов в интиме сосуда. Следует отметить, что в указанных опытах уровень холестерина в плазме крови животных оставался в пределах нормы, и липидные отложения в сосудах с ненарушенным питанием отсутствовали.

Изучение трансмуральных профилей напряжения кислорода в сосудистой стенке показало, что уже через 2 недели от начала моделирования холестеринового атеросклероза у кроликов нарушается диффузия кислорода из просвета артерий в их стенку. Отмечается прогрессирующее падение pO_2 от адвентиции брюшной аорты к просвету сосуда. Минимальные величины pO_2 , в отличие от контрольных сосудов, регистрируются в субэндотелиальном слое интимы непосредственно у просвета аорты и составляют через 2 недели опыта 22 мм рт.ст., через 5 недель - 18 мм рт.ст. Напряжение кислорода в очагах атероматозных поражений еще меньше, здесь оно равно 10-12 мм рт.ст. (Neughan et al., 1973).

На рис.9 приведены трансмуральные профили напряжения кислорода в стенке дуги аорты кроликов, находившихся на атерогенной холестериновой диете в течение 2-6 недель (Jurjus and Weiss, 1977). Эти профили свидетельствуют о нарушении поступления кислорода в атеросклеротически измененную артериальную стенку.

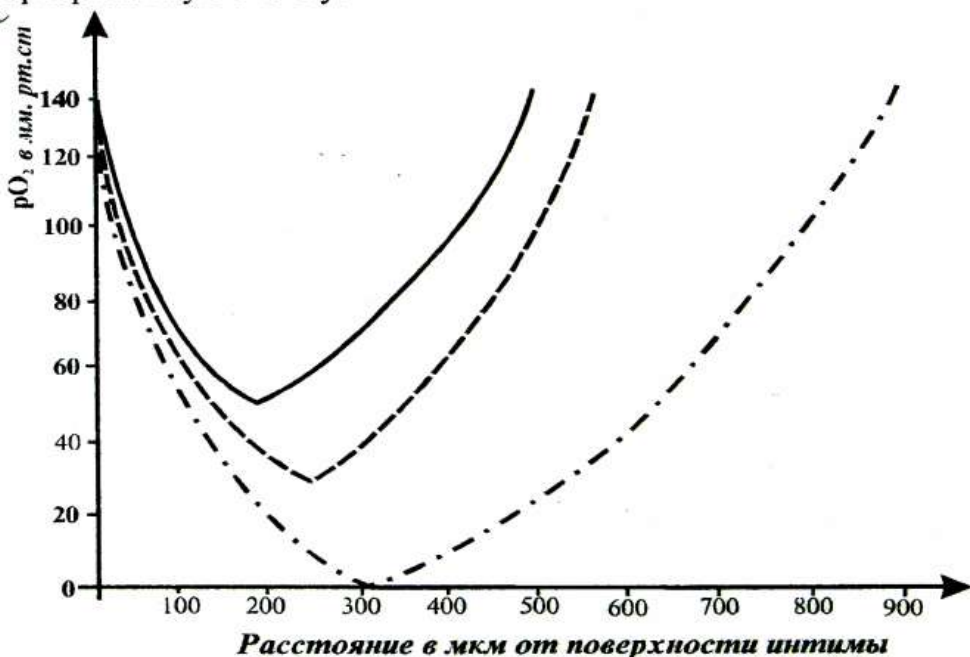


Рис. 9. Трансмуральные профили напряжения кислорода в стенке дуги аорты кроликов в условиях моделирования холестеринового атеросклероза (по Jurjus and Weiss, 1977). Сплошная линия - нормальная аорта, прерывистая - аорта с ранними признаками атеросклероза, прерывистая с точками - аорта с поздними признаками атеросклероза.

Данные о гипоксии внутренних слоев артерий при атеросклерозе, по существу, являются одним из доказательств выдвинутой еще в 1944 году Нурег "аноксемической" теории патогенеза атеросклероза, согласно которой повреждающее действие многочисленных атерогенных агентов реализуется через нарушение кислородного снабжения артериальной стенки.

Поиск непосредственных причин гипоксии сосудистой ткани в условиях атерогенеза привел Нурег к предположению о том, что на границе между кровью и эндотелием сосуда формируется липидная пленка, которая препятствует диффузии кислорода в сосудистую стенку. В дальнейшем, однако, это предположение не нашло своего подтверждения.

Тем не менее было показано, что в основе нарушений диффузии кислорода из крови в стенку сосудов могут лежать изменения биохимического состава плазмы крови при атеросклерозе, в частности гиперлипемия (Okamoto et al., 1983).

Gainer and Chisolm (1974) продемонстрировали, что увеличение в плазме крови концентрации белков и холестерина закономерно сопровождается уменьшением интенсивности диффузии кислорода в артериальную стенку, что усугубляет развитие экспериментального холестеринового атеросклероза у кроликов.

В опытах *in vitro* показано существенное уменьшение отдачи кислорода эритроцитами кроликов в условиях высокого содержания холестерина в крови (Steinbach et al., 1974).

Анализируя возможные причины наблюдаемого явления, авторы установили, что при содержании кроликов на атерогенном рационе в течение 2 месяцев происходит повышение концентрации холестерина в телях эритроцитов, что, по мнению исследователей, может затруднять диффузию кислорода из эритроцитов в плазму крови.

9.4. Нарушения метаболизма артериальной стенки в условиях индуцированного и спонтанного атеросклероза

Изучение характера и интенсивности метаболических процессов в стенке кровеносных сосудов при атеросклерозе проводилось во многих лабораториях мира с использованием биохимических, гистохимических и функциональных методов исследования. Огромное количество фактических данных, полученных в этих исследованиях, позволяет выделить основные

факторы, которые необходимо учитывать при анализе обмена веществ и энергии в сосудистой стенке в условиях атеросклероза.

К таким факторам относятся: происхождение атеросклероза (спонтанный или индуцированный), вид экспериментальных животных, возраст, пол, вид изученных сосудов (аорта, легочные, сонные, коронарные артерии и др.), способ воспроизведения атеросклероза, продолжительность атерогенного воздействия, степень атеросклеротических поражений (долипидная стадия, липоидоз, фиброзные изменения) и др.

Без учета указанных факторов часто складывается впечатление о существенных противоречиях имеющихся в литературе данных по метаболизму сосудистой стенки в условиях атеро-склероза.

9.4.1. Гликолиз

Роль гликолиза в патогенезе атеросклероза впервые была продемонстрирована Jensen (1969), которому удалось установить, что захват плазменных холестерина и липопротеидов артериальной стенкой обеспечивается энергией, освобождающейся в процессе гликолитического расщепления глюкозы. Подавление гликолиза с помощью соответствующих метаболитических ядов (монойодацетата, фтористого натрия) приводит к угнетению захвата холестерина артериальной стенкой в опытах *in vitro* и торможению липидной инфильтрации стенки сосудов у гиперхолестеринемических животных в условиях *in vivo* (Ю. В. Быць, 1973; Jensen, 1969; Doebler et al., 1982).

Подавление окислительного фосфорилирования с помощью ингибиторов этого процесса, наоборот, сопровождается усиленным поступлением холестерина и липопротеидов из плазмы крови в сосудистую ткань (Jensen, 1969). Автор предлагает два объяснения наблюдаемому явлению. Первое состоит в том, что при угнетении окислительного ресинтеза АТФ происходит активация гликолиза, что с учетом сопряженности этого процесса с транспортом холестерина в сосудистую стенку приводит к избыточному поступлению липидных ингредиентов плазмы крови в сосудистую ткань. Второе объяснение сводится к тому, что нарушение энергообеспечения эндотелиальных клеток в результате выключения процессов окислительного фосфорилирования вызывают повреждение эндотелиоцитов и их десквамацию. Следствием нарушения барьерных свойств эндотелия является пассивное проникновение высоко-

молекулярных компонентов плазмы, в том числе и липопротеидов, в сосудистую стенку.

С важной ролью гликолиза в патогенезе атеросклеротических поражений согласуются данные об активации этого процесса в условиях моделирования экспериментального атеросклероза.

Так, E.S. Morrison et al. (1972) установили, что у кроликов, находившихся на холестеринном рационе в течение 4 месяцев, существенно (почти в 3 раза) возрастает интенсивность поглощения глюкозы аортальной стенкой. Причем вся дополнительно поглощенная глюкоза превращается в молочную кислоту за счет 3-кратного повышения интенсивности процессов гликолиза.

Подобная картина наблюдается и в аортальной стенке обезьян Rhesus через 41 мес. от начала атерогенного воздействия. Авторы и в данном случае установили почти трехкратное увеличение интенсивности превращения экзогенной глюкозы в молочную кислоту при оставшейся неизменной скорости цикла Кребса.

По данным St. Clair (1976), интенсивность гликолитического расщепления глюкозы артериальной стенкой в условиях моделирования у животных холестеринного атеросклероза возрастает не менее, чем в два раза.

Об изменении соотношения гликолитической и окислительной деградации глюкозы в сторону преобладания гликолиза свидетельствуют данные Stange and Papenberg (1978), которыми было показано, что через 18 недель от начала применения атерогенной холестеринной диеты процент глюкозы, превращаемой в молочную кислоту в стенке грудной и брюшной аорты кроликов, возрастает с 13-21% в контроле до 27-30% в эксперименте.

Результаты, отражающие активацию гликолиза в сосудистой стенке при атеросклерозе, дополняются данными о повышении активности лактатдегидрогеназы в аортальной ткани экспериментальных "холестеринных" животных (Adams et al., 1963; Fontaine et al., 1968) и исчезновении гликогена в модифицированных гладкомышечных клетках из очагов атеросклеротических поражений (Somlyo and Somlyo, 1968). Показано, что повышение активности ферментов гликолиза особенно выражено в интиме и внутренней трети медиа пораженных атеросклерозом сосудов (Doebler et al., 1982).

Справедливости ради следует отметить, что в ряде случаев не удается обнаружить изменений в интенсивности глико-

лиза в ткани артерий экспериментальных животных. Так, показано, что интенсивность образования молочной кислоты в артериальной стенке кроликов и карликовых свиней, находившихся в течение 3-4 месяцев на атерогенном рационе, не отличается от такого же показателя контрольных животных (Chattopadhyay, 1962; Fontaine et al., 1968; Scott et al., 1969; Stange and Papenberg, 1978). Более того, имеются сведения и об уменьшении активности основных гликолитических ферментов, в частности лактатдегидрогеназы, в участках атероматозных поражений у животных с индуцированным атеросклерозом (Mrhova et al., 1963; Rubinstein et al., 1968; Wahl and Sanwald, 1969; Scethanatham and Kurup, 1970). В то же время отмечено, что в непораженных участках сосудов атеросклеротических животных активность ферментов гликолиза, как правило, не меняется (Rubinstein et al., 1968; Stavrou and Dahme, 1971; Doebler et al., 1982).

Установлено, что в атеросклеротически измененных сосудах человека уменьшается активность практически всех ферментов гликолиза и сопряженных с ним реакций. Причем часто уменьшение активности указанных ферментов в очагах фиброзных изменений более выражено, чем в участках липидной инфильтрации. Подобная картина, отражающая угнетение гликолитических процессов в артериальной стенке, наблюдается и при изучении ферментативной активности пораженных атеросклерозом коронарных артерий человека (Kirk, 1969).

Приведенные здесь данные о характере изменений гликолиза в стенке кровеносных сосудов при атеросклерозе на первый взгляд противоречивы. Наблюдаемые разными авторами различия в активности гликолиза могут быть обусловлены разной длительностью атерогенных воздействий и разной степенью дегенеративных и фиброзных изменений в исследованных сосудах. Во всяком случае в целом ряде исследований показан двухфазный характер изменений интенсивности гликолиза в стенке артериальных сосудов атеросклеротических животных. Так, в ранние сроки (до 4 недель) развития экспериментального холестерина атеросклероза у кроликов отмечается повышение активности основных гликолитических ферментов (гексокиназы, фосфоглюкомутазы, альдолазы, лактатдегидрогеназы), в то же время в более поздние сроки, когда преобладающими становятся гибель клеток и явления фиброза, активность указанных ферментов существенно уменьшается (М. Г. Крицман и А. С. Конилова, 1968; Neri Serneri et al., 1962; Zemplenyi, 1968; Lindner, 1969).

Следует иметь ввиду, что в одном и том же сосуде могут быть участки как с повышенной, так и с пониженной активностью гликолитических ферментов, что в общем отражает мозаичный характер атеросклеротических поражений (Lojda, 1962).

9.4.2. Цикл лимонной кислоты

Основные сведения об активности цикла лимонной кислоты в артериальной стенке в условиях развития индуцированного и спонтанного атеросклероза получены при изучении активности ферментов этого метаболического пути с помощью биохимических и гистохимических методов исследования.

Большинство авторов отмечает, что в ранние сроки воспроизведения экспериментального холестерина атеросклероза у животных активность ферментов цикла лимонной кислоты в артериальной стенке либо не меняется, либо умеренно возрастает. Так, установлено, что в непораженных участках аорты гиперхолестеринемических животных (кроликов, собак) активность ферментов цикла Кребса, в частности сукцинатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы, существенно не отличается от контрольных величин (Mrhova et al., 1963; Rubinstein et al., 1968; Doeblner et al., 1982). Повышение активности дегидрогеназ цикла Кребса в ранние сроки развития экспериментального атеросклероза отмечено, как правило, в участках начальных атеросклеротических изменений (липидные пятна и полосы). При этом повышенная активность дегидрогеназ определяется обычно в интима артериальных сосудов (Lojda, 1962; Stavrou and Dahme, 1971; Doeblner et al., 1982).

В выполненных нами собственных исследованиях не отмечалось каких-либо изменений активности сопряженного с циклом Кребса фермента цитохромоксидазы в аорте кроликов на 17 день от начала холестерина воздействия. В эти же сроки нами отмечена тенденция к уменьшению активности сукцинатдегидрогеназы, хотя обнаруженные изменения и не достигали статистически значимых границ. Обращал на себя внимание факт существенного повышения содержания в аортальной стенке окисленных и восстановленных никотинамидных коферментов (НАД, НАДФ, НАДН, НАДФН). При этом их соотношение менялось в сторону преобладания восстановленных форм, что могло создавать благоприятные предпосылки для активации биосинтеза липидов *de novo*.

Уменьшение активности ферментов цикла Кребса в артериальной стенке кроликов начинает регистрироваться через 4

недели от начала введения животным холестерина, когда еще не обнаруживаются характерные для атеросклероза микро- и макроскопические изменения (Mrhova et al., 1963). Следует однако отметить, что у крыс, по данным Zemplenyi et al. (1965), уменьшение активности малатдегидрогеназы аортальной стенки можно выявить уже через 1 неделю от начала применения атерогенного рациона.

Появление выраженных морфологических признаков атеросклероза, как правило, сопровождается значительным подавлением реакций цикла лимонной кислоты. Об этом, в частности, свидетельствуют данные об угнетении активности сукцинат- и малатдегидрогеназы, НАДН-диафоразы в очагах атеросклеротических поражений (Lojda, 1966; Fontaine et al., 1968; Rubinstein et al., 1968). Здесь же отмечается и уменьшение содержания НАД и НАДФ - основных коферментов митохондриальных дегидрогеназ, а также уменьшение соотношения их окисленных и восстановленных форм (Hemry and Gautheron, 1965; Orbetsova, 1981).

Установлено, что развитие спонтанного атеросклероза у человека сопровождается уменьшением активности цикла Кребса и дыхательной цепи. Подобные биохимические изменения обнаруживаются в очагах липидных, фиброзных и смешанных поражений в стенке изученных сосудов.

Вопрос о динамике изменений активности цикла лимонной кислоты в артериальной стенке при атеросклерозе наиболее полно изучен в работе М.Г.Крицман и А.С.Кониковой (1968). Применяя атерогенную холестериную диету у кроликов, авторы установили, что уже через 5 дней от начала эксперимента повышается активность практически всех ферментов цикла Кребса в аортальной стенке. С увеличением продолжительности кормления холестерином изучаемая ферментативная активность постепенно падает и на 100-й день от начала эксперимента она достигает минимальных величин, существенно более низких, чем в контроле.

Итак, представленные здесь данные литературы об активности ферментов цикла лимонной кислоты в сосудистой ткани не выходят за рамки положения о том, что на ранних стадиях развития атеросклероза метаболическая активность артериальной стенки повышается, а на более поздних - уменьшается.

3.4.3. Тканевое дыхание

Имеющиеся сведения о характере тканевого дыхания артериальной стенки при атеросклерозе не являются однородными.

ми. Это может быть связано как с различием способов, которые применяют для воспроизведения этой патологии и изучения потребления кислорода, так и с межвидовыми, возрастными и регионарными различиями реакции тканевого дыхания сосудистой стенки при появлении в ней дегенеративно-пролиферативных изменений.

Все многообразие фактических данных о количественных изменениях респираторной активности артериальной стенки при атеросклерозе можно разделить на 4 группы.

I. Данные об отсутствии влияния атерогенных факторов на тканевое дыхание сосудистой стенки.

Kirk et al. (1954) одними из первых попытались определить наличие корреляции между содержанием в человеческой аорте липидов и показателями потребления кислорода аортальной стенкой. Ни один из вычисленных ими коэффициентов не оказался статистически значимым. На собаках с экспериментальным атеросклерозом были обнаружены умеренно положительные корреляции между содержанием холестерина и общих липидов в артериальной ткани, с одной стороны, и ее дыхательным коэффициентом, с другой. Не выявлено какого-либо статистически значимого действия сывороточных липидов на потребление кислорода нормальной и атеросклеротически измененной аортой у кроликов и у крыс (Mandel et al., 1966).

Следует отметить, что большинство данных об отсутствии прямого влияния сывороточных холестерина и липопротеидов на тканевое дыхание артериальной стенки получено в опытах *in vitro*, что, естественно, в слабой мере отражает ситуацию, складывающуюся в условиях целостного организма.

II. Повышение интенсивности тканевого дыхания.

Данные о повышении респираторной активности артериальной ткани при атеросклерозе получены на разных видах животных: курах, крысах, кроликах, свиньях, обезьянах, а также у человека. Это свидетельствует о том, что интенсификация тканевого дыхания в сосудистой стенке в ответ на атерогенное воздействие в равной степени является свойством как чувствительных, так и резистентных к атеросклерозу животных.

Анализ условий экспериментов, в которых регистрировалось повышение потребления кислорода артериальной стенкой, позволяет выделить следующие закономерности:

1) активация тканевого дыхания в стенке артерий отмечается, как правило, в ранние сроки экспериментального атеросклероза;

2) повышение интенсивности потребления кислорода в основном характерно для сосудов или их участков с начальными проявлениями атеросклеротического процесса в виде инфилтративно-пролиферативных изменений;

3) наиболее выраженный эффект повышения окислительной активности отмечается во внутренней оболочке артериальных сосудов или в культивируемых гладкомышечных и эндотелиальных клетках интимального происхождения.

Поиск возможных причин и механизмов повышения скорости окислительных процессов в артериальной стенке при атеросклерозе привел к появлению трех наиболее аргументированных объяснений.

Первое из них состоит в том, что в условиях атерогенных воздействий имеет место истинное повышение интенсивности тканевого дыхания, обусловленное активацией основных энергозависимых клеточных функций, определяющих развитие атеросклеротических изменений в сосудистой стенке (миграция, пролиферация, эндоцитоз, биосинтез веществ).

Сравнительное изучение окислительной активности выделенных из аортальной стенки кроликов гладкомышечных клеток и функционально активных липофагов ("пенистых" клеток) показало, что интенсивность потребления кислорода последними почти в 3 раза превышает соответствующий показатель немодифицированных гладкомышечных клеток (Bjornheden and Bondjers, 1987). Естественно в таком случае, что увеличение количества "пенистых" клеток в интима сосуда должно сопровождаться повышением интенсивности потребления кислорода сосудистой стенкой в целом.

Изучая возможные энергетические источники, обеспечивающие повышенную окислительную активность сосудистой стенки в условиях атеросклероза, E.S. Morrison and Scott (1974) пришли к выводу, что наблюдаемая интенсификация окислительных процессов не связана с усилением катаболических превращений глюкозы, а может быть обусловлена вовлечением в энергообеспечение сосудистой стенки аминокислот и свободных жирных кислот, освобождающихся при гидролизе сложных липидов.

Второе объяснение повышения окислительной активности артериальной стенки при атеросклерозе сводится к тому, что атерогенные воздействия на стенку сосудов вызывают эф-

фekt разобщения окисления и фосфорилирования, являющийся, по существу, признаком повреждения клеток. К такому выводу пришел Whereat (1966) на основании изучения показателя P/O в изолированных митохондриях, полученных из аорты гиперхолестеринемических и контрольных кроликов. Автор установил, что при повышении интенсивности дыхания почти в 2 раза интенсивность ресинтеза АТФ в митохондриях гиперхолестеринемических животных не меняется, что свидетельствует о разобщении процессов окисления и фосфорилирования. Henry et al. (1968) также обнаружили уменьшение показателя P/O в аорте кроликов через 3 месяца от начала применения атерогенной диеты. Однако, подобные изменения авторы наблюдали только при использовании в качестве субстрата окисления пирувата. Использование с этой целью сукцината не влияло на величину показателя P/O.

Наконец, третье объяснение повышения интенсивности потребления кислорода артериальной стенкой при атеросклерозе состоит в том, что процессы атерогенеза могут сопровождаться активацией иных, чем тканевое дыхание, кислородпотребляющих реакций, в частности, микросомального окисления, осуществляемого оксигеназами, и перекисного окисления липидов (Scott et al., 1969; E.S.Morrison et al., 1972; St.Clair, 1976). Однако, экспериментальные доказательства подобной точки зрения до сих пор отсутствуют, в связи с чем не представляется возможным оценить вклад альтернативных кислородпотребляющих процессов в общую интенсивность поглощения кислорода сосудистой стенкой в условиях атеросклероза.

III. Уменьшение интенсивности тканевого дыхания.

Угнетение респираторной активности сосудистой ткани в условиях экспериментального атеросклероза отмечено многими авторами. Наиболее выраженное угнетение тканевого дыхания определяется, как правило, у видов животных, чувствительных к атеросклеротическим поражениям, а также в сосудах, наиболее подверженных повреждающим воздействиям. Кроме того, кажется справедливым утверждение о том, что уменьшение интенсивности тканевого дыхания характерно для более поздних этапов атерогенеза, когда основными морфологическими проявлениями поражений являются дегенеративные изменения в артериальной стенке и ее фиброз.

Наблюдаемое угнетение окислительных процессов в артериальной ткани многие авторы объясняют истинным уменьшением метаболической активности клеточных элементов сосудистой стенки в связи с их повреждением и гибелью (Murtey et

al., 1968). В противоположность этому, есть мнение о кажущемся уменьшении интенсивности потребления кислорода, обусловленном изменениями соотношения клеток и внеклеточных компонентов в сторону увеличения последних. При расчете потребления кислорода на единицу массы это обстоятельство должно существенным образом сказываться на его величине. Однако, определение концентрации ДНК в сосудистой стенке в разные сроки развития экспериментального атеросклероза показало, что содержание клеток в ткани артерий меняется незначительно, и вряд ли наблюдаемые изменения интенсивности тканевого дыхания могут быть объяснены уменьшением доли клеточных элементов в изучаемых сосудах (E.S.Morrison et al., 1972; E.S.Morrison and Scott, 1974).

Привлекательной является точка зрения, объясняющая уменьшение интенсивности потребления кислорода атеросклеротически измененными сосудами развивающейся в артериальной стенке гипоксией. О возникновении кислородного голодания в ткани артерий при атеросклерозе свидетельствуют представленные в настоящей главе данные о существенном уменьшении напряжения кислорода в сосудистой стенке гиперхолестеринемических животных.

Касаясь механизмов уменьшения pO_2 в артериальной ткани, Bjornheden and Bondjers (1987) отмечают два обстоятельства, которые могут иметь решающее значение. Первое - это нарушение диффузии кислорода из просвета артерий в сосудистую стенку в связи с ее утолщением и изменениями химического состава, второе - предшествующее угнетению тканевого дыхания усиленное потребление кислорода клеточными элементами сосудистой стенки. Эффект подавления тканевого дыхания при гипоксии сосудистой стенки возникает тогда, когда падение показателя pO_2 достигает определенных критических значений, начиная с которых наблюдается прямая зависимость между pO_2 и интенсивностью потребления кислорода (Simard-Duquesne and Allard, 1969).

Нарушения снабжения артериальной стенки кислородом при атеросклерозе могут усугубляться нарушениями его утилизации, т.е. явлениями тканевой гипоксии. К такому выводу можно прийти на основании данных о том, что атеросклероз сопровождается развитием гипоферментоза, изменениями специфической белковой части некоторых окислительных ферментов, а также изменениями фермент-субстратных соотношений, вызванными нарушениями доставки субстратов (Zemplenyi, 1968; Kirk, 1969).

IV. Двухфазный характер изменений тканевого дыхания.

Кажущиеся противоречия между представленными выше группами данных были устранены исследователями, изучавшими интенсивность потребления кислорода артериальной стенкой в динамике развития экспериментального атеросклероза. Было показано, что изменения интенсивности тканевого дыхания артериальной стенки в условиях атерогенных воздействий носят двухфазный характер (Maier and Haimovici, 1965; Lindner, 1969; Rosen and Hollis, 1973). Первая фаза - повышение потребления кислорода - характеризует ранние этапы атерогенеза, которым свойственны интенсивно протекающие энергозависимые инфильтративно-пролиферативные процессы. Вторая фаза - угнетение окислительных процессов - сопровождается развитием деструктивных изменений в артериальной стенке и связанных с ними явлений фиброза.

9.4.4. Пентозный цикл

Изучение пентозного цикла в стенке артериальных сосудов в общем подтверждает отмеченную выше закономерность, в соответствии с которой изменения метаболической активности сосудистой ткани в условиях атеросклероза носят двухфазный характер.

На ранних стадиях развития экспериментального атеросклероза в аортальной стенке кроликов и карликовых свиней обнаруживается повышение активности ключевых ферментов окислительного и неокислительного этапов пентозного цикла: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, 6-фосфоглюконатдегидрогеназы, транскетолазы (М.Г.Крицман и А.С.Коникова, 1986; Lindner, 1969; Stavrou and Dahme, 1971). Следует отметить, что особенно существенное повышение активности этих ферментов происходит в интиме и внутренней трети меди артерий (Doebler et al., 1982).

На более поздних этапах атерогенеза отмечается уменьшение активности ферментов прямого окисления глюкозы (М.Г.Крицман и А.С.Коникова, 1968; Lindner, 1969). Подавление пентозного цикла у гиперхолестеринемических животных может быть обусловлено уменьшением содержания НАДФ в тканях, в частности в сосудистой стенке. Последнее было показано в атеросклеротически измененной аорте крыс через 10-11 месяцев воздействия холестерином (Orbetsova, 1981). Угнетение ферментов пентозного цикла вначале носит обратимый характер. Возвращение животных к обычному рациону приводит к восстановлению ферментативной активности.

При изучении активности пентозного цикла в атеросклеротически измененных артериях человека было показано, что изменения свойств исследованных ферментов могут иметь разнонаправленный характер (Kirk, 1969). Так, в аортальной стенке наряду с существенным уменьшением активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и транскетолазы, активность рибозо-5-фосфатизомеразы возрастает. Однако, с учетом того, что первые два фермента лимитируют скорость окислительного и неокислительного этапов пентозного цикла, суммарная скорость его реакции должна уменьшаться.

Как следует из представленных здесь данных, в основу оценки пентозного цикла в пораженных артериальных сосудах была положена активность ключевых ферментов этого метаболического пути. Попытка обнаружить нарушения гексозо-монофосфатного шунта в артериальной ткани с помощью других (интегральных) показателей не привела к успеху. Так, Ritz (1968) не удалось установить каких-либо изменений интенсивности пентозного цикла в аортальной стенке при использовании меченой по 1-му и 6-му атомам углерода глюкозы. Отношение CO_2 , образующегося за счет 1-го и 6-го углеродного атомов глюкозы, в атеросклеротически измененной ткани не отличается от соответствующего показателя непораженной сосудистой стенки.

С учетом повреждения клеточных структур при атеросклерозе достойными внимания являются данные об уменьшении в атеросклеротически измененной артериальной стенке (в среднем на 30%) активности глутатионредуктазы - важного компонента ферментативной антиоксидантной системы сосудистой стенки, обеспечивающего регенерацию глутатиона за счет образующегося в пентозном цикле восстановленного НАДФ (Kirk, 1969). Уменьшение интенсивности пентозного цикла и активности сопряженных с ним антиоксидантных ферментов может приводить к активации перекисного окисления липидов и к обусловленному этим повреждению гладкомышечных и эндотелиальных клеток.

9.4.5. Макроэргические фосфаты и их утилизация

Данные о содержании макроэргических фосфатов в стенке кровеносных сосудов при атеросклеротическом их поражении немногочисленны.

Henry and Gautheron (1965) изучали концентрацию свободных адениновых нуклеотидов в препаратах интима+медиа аортальной стенки кроликов в динамике развития эксперимен-

тального холестерина атеросклероза. Установлено, что через 1, 2 и 3,5 месяца от начала воздействия холестерином содержание АТФ в аортальной ткани уменьшается на 25%, 36% и 71%, концентрация АДФ - на 11%, 39% и 47,5%, а суммарная концентрация свободных адениновых нуклеотидов - на 16,5%, 38% и 56% соответственно к 3,5 месячной холестериновой нагрузке отношение АТФ/АДФ уменьшается почти вдвое. Опыты *in vitro* показали, что уменьшение содержания макроэргических фосфатов в атеросклеротически измененных сосудах может быть обусловлено нарушениями процессов ресинтеза АТФ в артериальной стенке. Об этом, в частности, свидетельствует тот факт, что включение меченого P^{32} в АТФ и АДФ грудной аорты гиперхолестеринемических кроликов происходит менее интенсивно по сравнению с сосудами контрольных животных (Henry et al., 1968). На 10-й минуте инкубации различия между сопоставляемыми сосудами достигают 100%.

Нарушения ресинтеза АТФ в артериальной стенке могут быть обусловлены угнетением гликолиза и тканевого дыхания, которое, как уже отмечалось, имеет место на поздних этапах атерогенеза. Кроме того, есть косвенные доказательства того, что в атеросклеротически измененных сосудах нарушаются и другие пути ресинтеза АТФ, в частности креатинкиназная и аденилаткиназная реакции. Так, Kirk (1969), изучая аорту человека в участках липидной инфильтрации и фиброзных изменений, обнаружил уменьшение активности креатинкиназы в среднем на 54% и аденилаткиназы - в среднем на 55%.

По данным М.Г. Кришман и А.С. Кониковой (1986), изменения активности креатинкиназы, как и многих других ферментов энергетического обмена, носят разнонаправленный характер в зависимости от степени атеросклеротических поражений. На ранних этапах экспериментального атеросклероза активность креатинкиназы аортальной стенки возрастает, в то время как на поздних - уменьшается.

Уменьшение содержания макроэргических соединений в артериальной ткани, являясь следствием атеросклеротических ее поражений, в свою очередь, может усугублять развитие дегенеративных изменений в сосудистой стенке. В условиях дефицита АТФ закономерно нарушаются функциональная активность гладкомышечных и эндотелиальных клеток, процессы активного транспорта и биосинтеза веществ. Все это при достижении определенного критического уровня делает необратимым повреждение клеточных структур артериальной стенки и

вызывает прогрессирование дегенеративно-склеротических изменений.

Определение активности ферментов, принимающих участие в утилизации АТФ в сосудистой стенке, приводилось в условиях экспериментального и спонтанного атеросклероза.

Zemplenyi (1968) и Stavrou and Dahme (1971) не удалось обнаружить каких-либо изменений АТФ-азной активности аортальной стенки у кроликов и карликовых свиней при индуцированном холестерином атеросклерозе.

Вместе с тем, имеются данные о существенном уменьшении интенсивности гидролиза АТФ в артериях с атеросклеротическими изменениями. Так, у собак с экспериментальным атеросклерозом гистохимически обнаруживаются очаговые уменьшения АТФ-азной активности, вплоть до полного ее исчезновения, в дуге аорты, а также в восходящем и брюшном отделах. Уменьшение активности АТФ-азы особенно выражено в очагах гиперплазии интимы, в которых отсутствует явление суданофилии, в то же время в эндотелии и в наружной трети средней оболочки активность изучаемого фермента остается без изменений (Higginbotham et al., 1963).

Очаговые уменьшения активности АТФ-азы в кажущихся нормальными гладкомышечных клетках отмечено при атеросклерозе у крыс, кроликов и у человека (Banga and Nowotny, 1951; Balo and Banga, 1953; Lojda, 1962; Somlyo and Somlyo, 1968; Wahl and Sanwald, 1969; Kirk, 1969).

Показано, что избыточное накопление холестерина в плазматических мембранах клеток интимы артериальной стенки подавляет активность Na^+ - K^+ -АТФ-азы и нарушает в связи с этим внутриклеточный ионный гомеостаз (Т.И. Торховская с соавт., 1980; Papahadjopoulos, 1974).

Следует отметить, что наряду с угнетением АТФ-азной активности артериальной ткани при атеросклерозе иногда удается регистрировать и повышение ее АТФ-азных свойств. Так, в раннюю (долипидную) стадию атеросклероза отмечается умеренное повышение АТФ-азной активности аортальной стенки в участках измененного основного межучточного вещества. При этом активация АТФ-азы обнаруживается в наружной части интимы и в гладкомышечных клетках средней оболочки сосуда (В.Анестиади и С.Руссу, 1973). Повышение АТФ-азной активности аортальных гомогенатов у крыс демонстрировали Zemplenyi et al., (1965) через 1-8 недель от начала атерогенного воздействия, а также Kahn and Slocum (1967) в условиях спонтанного и экспериментального атеросклероза у кур. М.Г. Криц-

ман и А.С.Кониковой (1968) показано, что активация АТФ-гидролизующих ферментов артериальной стенки характерна для ранних этапов атерогенеза. При появлении выраженных морфологических изменений АТФ-азная активность сосудов закономерно уменьшается.

Повышение активности АТФ-аз в одних участках артериальной стенки часто сопровождается уменьшением в других. Так, по данным Adams et al. (1963), повышенная АТФ-азная активность определяется только в очагах липидной инфильтрации, в то время как во внутренней и средней трети меди аорты человека она существенно падает. Подобную картину можно наблюдать и в аорте собак с экспериментальным атеросклерозом (Rubinstein et al., 1968).

Значение изменений АТФ-азной активности в патогенезе атеросклеротических поражений трудно определить. Можно, однако, предположить, что при повышении активности АТФ-азы, если только ресинтез АТФ нарушен, это должно привести к быстрому истощению резерва АТФ, а при понижении АТФ-азной активности - к невозможности использования и того низкого запаса АТФ, которым располагает сосудистая стенка.

9.5. Видовые, регионарные и возрастные особенности энергетического обмена сосудистой стенки в условиях развития экспериментального атеросклероза

Известно, что выраженность и частота развития атеросклеротических поражений сосудов зависят от многих факторов, среди которых важное место занимает исходное состояние метаболизма сосудистой стенки, определяемые видом и возрастом экспериментальных животных, а также типом и местонахождением сосудов. С учетом этого представляется важным определить влияние исходного уровня энергетического обмена в сосудистой стенке на характер и интенсивность развития в ней метаболических нарушений в условиях развития экспериментального атеросклероза. Этому и были посвящены наши собственные исследования видовых, возрастных и регионарных особенностей энергообеспечения сосудистой стенки у животных с экспериментальным атеросклерозом.

В качестве экспериментальной модели нами использовалась классическая модель холестеринавого атеросклероза, впервые предложенная Н.Н.Аничковым и С.С.Халатовым в 1912 году. С целью воспроизведения атеросклеротических

поражений подопытным животным вводилась через зонд 10%-я эмульсия холестерина в подсолнечном масле ежедневно из расчета 0,25 г/кг массы. Продолжительность введения холестерина определялась конкретной целью опытов.

При сопоставлении окислительной способности аортальной ткани кроликов и крыс - видов животных, чувствительных и резистентных к атеросклерозу, - показано, что исходный уровень потребления кислорода аортальной стенкой крыс почти в 3 раза выше, чем у кроликов. Введение животным холестерина из расчета 0,25 г/кг в течение 2-х недель сопровождается повышением окислительной активности крысиной аорты, в то время как у кроликов этот показатель не меняется. Складывается впечатление, что метаболизм артериальной стенки резистентных к атеросклерозу крыс более чувствителен к холестеринному воздействию, чем у кроликов. Во всяком случае, обнаруженное нами повышение интенсивности тканевого дыхания в ответ на введение холестерина крысам, свидетельствует об активном характере резистентности к атеросклерозу у этих животных.

Зависимость между исходным уровнем тканевого дыхания сосудистой стенки и характером изменений ее респираторной активности в условиях развития атеросклероза может быть продемонстрирована на примере сосудов с разной чувствительностью к атеросклеротическим поражениям (рис.10). Известно, что у кроликов наиболее восприимчивой к атеросклерозу является аорта. Общая сонная и легочная артерии являются менее чувствительными сосудами. Для вен же характерна практически абсолютная устойчивость к развитию атеросклеротического процесса.

Анализ представленных данных свидетельствует о двухфазном характере изменений тканевого дыхания: уменьшению интенсивности потребления кислорода предшествует фаза повышения окислительной активности сосудистой стенки. Однако, продолжительность и выраженность отдельных фаз зависит от исходного уровня энергетического обмена сосудистой ткани. Так, в стенке грудной и брюшной аорты повышение их окислительной активности регистрируется только в самые ранние сроки холестеринного воздействия (на 5-й день). К концу второй недели показатель потребления кислорода возвращается к исходному уровню. В последующем отмечается постепенное уменьшение интенсивности тканевого дыхания. В сосудах второй группы, характеризующихся более высокой исходной интенсивностью энергетического обмена, фаза повы-

шения окислительной активности более выражена и более длительна. Так, максимум потребления кислорода обнаруживается на 15-й день, а возвращение к исходному уровню с последующим угнетением окислительных процессов регистрируется начиная с 30-го дня от начала холестеринавого воздействия. Тканевое дыхание изученных вен вначале (в первые 2 недели) никак не реагирует на нагрузку холестерином. Затем следует продолжительная по времени активация окислительной активности венозной стенки, и только через 4 месяца этот показатель возвращается к исходному уровню. Наблюдать вторую фазу - угнетение тканевого дыхания - в венозной стенке нам не удалось. Возможно, при увеличении продолжительности холестеринавого воздействия подобные изменения и возникают, однако, многие животные не доживают до этого, поскольку погибают от т.н. холестериноза - обусловленных холестерином сопутствующих поражений печени и других органов.

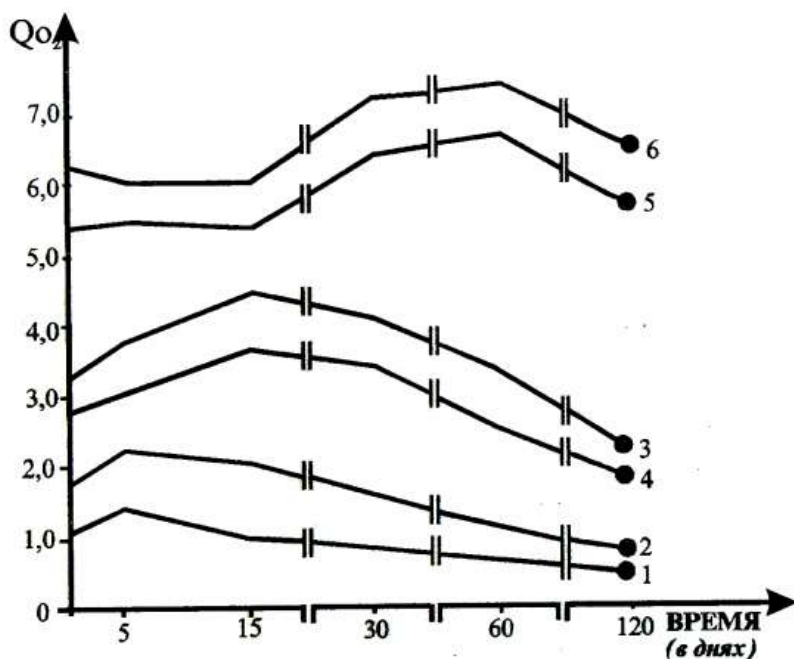


Рис. 10. Характер изменений потребления кислорода тканью артерий и вен кроликов в зависимости от исходного уровня тканевого дыхания и продолжительности кормления холестерином. Доза вводимого холестерина - 0,25 г/кг в сутки.

1 - грудная аорта, 2 - брюшная аорта, 3 - общая сонная артерия, 4 - легочная артерия, 5 - задняя полая вена, 6 - воротная вена.

Более полное сравнительное изучение энергетического обмена сосудов кроликов предпринято нами в сроки, ограниченные двухнедельным промежутком времени в т.н. долипидную стадию атеросклероза, когда еще отсутствуют какие-либо морфологические проявления этого процесса.

В таблице 28 представлены основные интегральные показатели энергообеспечения кровеносных сосудов на 15-й день скармливания животным холестерина.

Только в общей сонной и легочной артерии отмечается выраженная активация процессов энергообразования. В отношении остальных сосудов можно сказать, что грудная и брюшная аорты уже "не могут", а венозные сосуды еще "не хотят" отвечать на воздействие холестерином интенсификацией своего энергетического обмена.

При изменении дозы вводимого холестерина и сохранении сроков воздействия (15 дней) удалось обнаружить такую закономерность (рис. 11): уменьшение дозы холестерина до 0,1 г/кг вызывает активацию тканевого дыхания, а повышение дозы до 0,5 г/кг, наоборот, угнетает окислительные процессы в стенке чувствительных к атеросклерозу грудной и брюшной аорты. В стенке общей сонной и легочной артерий дозы холестерина 0,1 г/кг и 0,5 г/кг, в отличие от 0,25 г/кг, не вызывают изменений в интенсивности потребления кислорода. В первом случае, по-видимому, количество вводимого холестерина недостаточно для стимуляции энергетического обмена в сосудистой стенке, а во втором, по всей вероятности, наблюдается переход фазы активации в фазу угнетения тканевого дыхания.

Окислительные процессы, протекающие в венозной стенке, остаются в течение первых 2-х недель не чувствительными к любому по интенсивности холестериновому воздействию.

Исходный уровень энергетического обмена сосудистой стенки зависит от возраста животных. С увеличением возраста, как уже отмечалось, происходит уменьшение интенсивности окислительных процессов в сосудистой стенке и повышается уязвимость сосудов по отношению к атерогенным воздействиям.

Изучение интенсивности потребления кислорода аортальной стенкой молодых половозрелых (6-8 мес.) и старых (27-30 мес.) крыс в условиях введения им холестерина (0,25 г/кг в течение 15 дней) показало, что у старых животных, у которых отмечается более чем двукратное уменьшение исходного уровня респираторной активности, отсутствует наблюдаемая у

Таблица 28

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИНТЕНСИВНОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В СТЕНКЕ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ КРОЛИКОВ В УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫМ ХОЛЕСТЕРИНА (0,25 г/кг) В ТЕЧЕНИЕ 15 ДНЕЙ (мкМ/г-1/ч-1, М±m)

	Количество животных	Поглощение глюкозы	Продукция молочной кислоты	Потребление кислорода	Образование АТФ
Грудная аорта:	контроль	9,6±0,14	8,5±0,27	9,67±1,11	56,3±5,6
	холестерин	9,6±0,2	9,16±0,55	10,61±0,9	61,5±4,8
	P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Брюшная аорта	контроль	7,0±0,25	5,08±0,25	13,99±1,38	74,1±7,0
	холестерин	7,48±0,34	5,77±0,35	17,0±1,53	89,7±7,6
	P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Общая сонная артерия	контроль	6,1±0,14	6,19±0,23	24,16±2,16	125,4±10,9
	холестерин	8,3±0,53	6,45±0,39	32,81±4,5	168,3±22,0
	P	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Легочная артерия	контроль	9,3±0,3	10,11±0,3	23,28±2,11	124,9±10,7
	холестерин	11,0±0,44	11,55±0,56	30,20±2,41	160,5±11,9
	P	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Задняя полая вена	контроль	10,6±0,32	3,0±0,33	52,95±3,16	264,2±15,8
	холестерин	11,2±0,53	3,19±0,36	55,86±4,24	278,8±20,9
	P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Воротная вена	контроль	8,3±0,17	4,74±0,24	43,48±3,47	219,2±17,3
	холестерин	9,12±0,48	4,91±0,36	46,25±4,25	233,1±20,9
	P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: P - вероятность различий между контролем и опытом.

молодых крыс активация тканевого дыхания в результате холестеринавого воздействия.

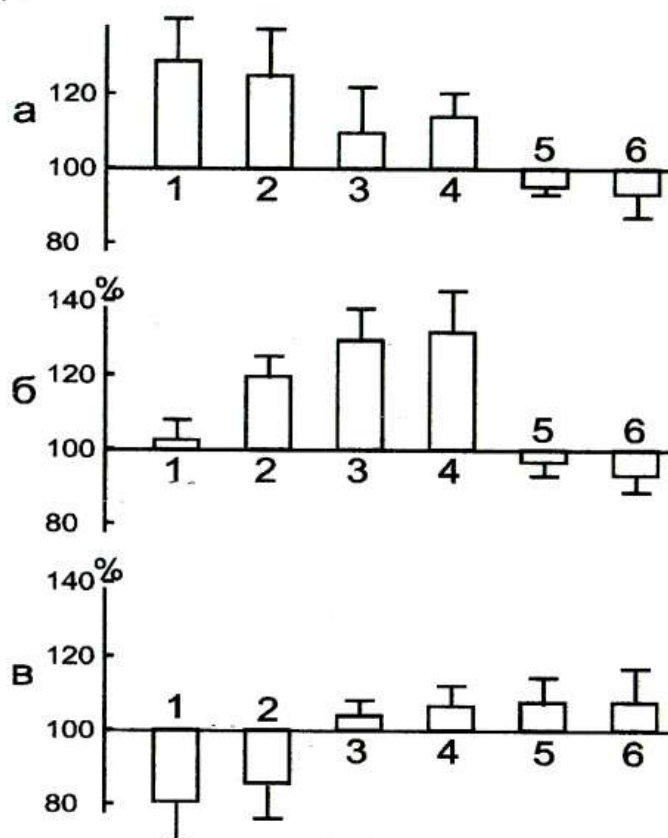


Рис. 11. Интенсивность потребления кислорода стенкой кровеносных сосудов кроликов в зависимости от дозы вводимого холестерина.

Контроль - 100%. Дозы холестерина: а - 0,1 г/кг; б - 0,25 г/кг; в - 0,5 г/кг.
 1 - грудная аорта, 2 - брюшная аорта, 3 - общая сонная артерия,
 4 - легочная артерия, 5 - задняя полая вена, 6 - воротная вена.

На рис.12 представлены данные об окислительной активности сосудов трех возрастных групп кроликов (2 мес., 6-8 мес., 4 года) в условиях введения животным холестерина (0,25 г/кг) в течение 15 дней. Отмечено, что у неполовозрелых 2-месячных кроликов происходит повышение интенсивности окислительных процессов в аортальной стенке и в стенке общей сонной артерии. У молодых половозрелых кроликов (6-8 мес.) повышенная респираторная активность характерна уже для общей сонной и легочной артерий, а также, хотя и в мень-

шей степени, для стенки брюшной аорты. У старых животных отмечается тенденция к угнетению тканевого дыхания в аортальной стенке и активации во всех остальных сосудах.

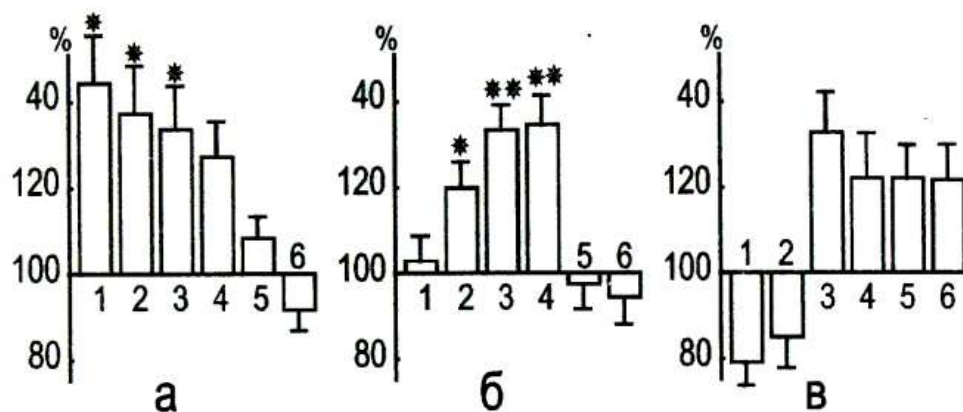


Рис. 12. Потребление кислорода стенкой кровеносных сосудов кроликов в ранние сроки развития экспериментального атеросклероза в зависимости от возраста животных.

а - 2-месячные; б - 6-8-месячные; в - 4-годовалые кролики. 1 - грудная аорта, 2 - брюшная аорта, 3 - общая сонная артерия, 4 - легочная артерия. 5 - задняя полая вена, 6 - воротная вена. Контроль - 100%; одна звездочка - $0,1 > p > 0,05$, две звездочки - $p > 0,05$.

Таким образом, представленные в настоящей главе данные позволяют прийти к следующему заключению.

Изменения метаболизма сосудистой стенки, в частности, ее энергетического обмена, в условиях атеросклероза имеют двухфазный характер. Первая фаза - повышение метаболической активности сосудистой ткани - характерна для ранних этапов развития атеросклероза, когда еще отсутствуют какие-либо морфологические проявления этого заболевания (долипидная стадия) или же имеющиеся уже структурные изменения ограничены в основном явлениями липидной инфильтрации и пролиферации. Вторая, более продолжительная фаза - угнетение обмена веществ, сопровождается, как правило, поздними этапами атерогенеза, для которых характерны дегенеративные и склеротические изменения в сосудистой стенке.

Выраженность и продолжительность отдельных фаз зависит от интенсивности холестеринавого воздействия и исходного уровня метаболической активности сосудистой стенки. В сосудах, характеризующихся высокой исходной интенсив-

ностью энергетического обмена (сосуды крыс, артерии молодых животных, резистентные к атеросклерозу артерии и вены кроликов), активация метаболизма в условиях холестеринавого воздействия более выражена, чем в сосудах с низким исходным уровнем энергообеспечения (чувствительные к атеросклерозу артерии кроликов, артерии старых животных).

С учетом того обстоятельства, что сосуды с высокой метаболической активностью являются устойчивыми к атеросклерозу, интенсификация энергетического обмена в их стенке может отражать напряженность энергозависимых защитно-компенсаторных механизмов, направленных на поддержание структурной целостности сосудистой стенки в условиях холестеринowego воздействия.

ГЛАВА 10

МЕТАБОЛИЗМ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ АРТЕРИОСКЛЕРОЗА МЕНКЕБЕРГОВСКОГО ТИПА

10.1. Сущность артериосклероза Менкеберга

В 1903 году немецкий патолог Менкеберг (Mönckeberg) на примере сосудов нижних конечностей человека впервые описал разновидность артериосклероза, характерной особенностью которой является триада морфологических признаков: медианекроз, медиакальциноз и медиасклероз. После того, как было показано, что первичное возникновение указанных изменений возможно и в сосудах эластического типа, стало очевидным, что рассматриваемая форма артериосклероза имеет более универсальный характер, чем это предполагалось раньше, и, таким образом, заслуживает такого же тщательного специального изучения, как и атеросклероз.

Артериосклероз менкеберговского типа является необычайно распространенной формой поражений артерий. Об этом свидетельствует высокая частота диффузного кальциноза артериальной стенки, обнаруживаемого у животных и человека (Yanai et al., 1994). Среди животных наиболее изучены спонтанные артериосклеротические поражения у кроликов и крыс (Kesten, 1935; Kittinger et al., 1962; Haust and More, 1965; Schenk et al., 1966; Gaman et al., 1967; Doeblner, 1984; Nakano et al., 1985). По данным Doeblner (1984), признаки спонтанного

артериосклероза менкеберговского типа у кроликов обнаруживаются в восходящей аорте и дуге аорты у 60% животных.

Весьма распространен первичный кальциноз артерий и у человека (Wexler et al., 1996). Диффузные отложения солей кальция в средней оболочке артерий могут быть обнаружены еще в грудном и детском возрасте (М.И.Гросс, 1924, 1925; В.Д.Цинзерлинг, 1935; Jeffe, 1914; Venda, 1925:цит. по А.М.Вихерт с соавт., 1970). По данным А.М.Вихерта с соавт. (1970), Р.И.Сokolовой (1996), Elliott and Mc Grath (1994), после 30 лет медиакальциноз является постоянной морфологической находкой в аортальной стенке человека. Интересно, что поражения артерий менкеберговского типа были характерны для людей и 2 тысячи лет назад. К такому выводу пришли Shattock (1909) и Ruffer (1911), изучавшие артерии египетских мумий, возраст которых датирован вторым веком до нашей эры (цит. по Benditt and Gown, 1980).

Морфогенез поражений менкеберговского типа характеризуется возникновением и развитием двух групп изменений в артериальной стенке (Ю.В.Быць, 1973).

Первая группа - первичные дистрофические изменения - включает развитие отека интимы и средней оболочки артерий, дегенеративные изменения эластических структур и гладкомышечных элементов и, наконец, кальцификация клеток, основного межучного вещества и эластических волокон. Вторая группа изменений - неспецифическая мезенхимная реакция - является вторичной по отношению к первичным дистрофическим изменениям в артериальной стенке. Она включает пролиферацию клеток, изменения в содержании и составе гликозаминогликанов и усиленное новообразование коллагеновых структур.

Важным представляется вопрос о взаимосвязи артериосклероза менкеберговского типа с атеросклерозом. Основное различие между этими формами поражений состоит в том, что для артериосклероза Менкеберга характерны, главным образом, дистрофически-склеротические изменения с локализацией в средней оболочке артериальной стенки, в то время как атеросклероз представляет собой преимущественно инфильтративно-пролиферативное поражение интимы артерий. В первом случае в сосудистой стенке происходит отложение солей кальция, тогда как во втором - липидов, в частности, холестерина.

Вместе с тем нельзя не отметить, что рассматриваемые формы склеротических поражений артериальной стенки име-

ют и много общего. Прежде всего это касается основных морфологических проявлений (дистрофия, пролиферация, фиброз), которые, хотя и в разных сочетаниях, составляют основу артерио- и атеросклероза. Важным является и тот факт, что сосуды, чувствительные к одной разновидности склеротических поражений, чувствительны и к другой, и наоборот. Так, известно, что животные, устойчивые к атеросклерозу (крысы, собаки), более резистентны к артериосклерозу Менкеберга по сравнению с животными, чувствительными к атеросклеротическим поражениям (кролики, птицы). С возрастом повышается чувствительность сосудов как к атеро-, так и к артериосклерозу. Сосуды, редко или совсем не поражаемые атеросклеротическим процессом (легочная артерия, венозные сосуды большого круга кровообращения), более устойчивы к развитию поражений менкеберговского типа, чем легко уязвимые аорта и коронарные артерии.

По вопросу о патогенетической связи между рассматриваемыми формами поражений существует 4 точки зрения.

1. Прямой связи медиакальциноза с атеросклеротическими изменениями интимы не существует. Об этом свидетельствует тот факт, что диффузный медиакальциноз аорты часто обнаруживается в отсутствие сколько-нибудь заметных изменений интимы и наоборот (Р.И. Соколова, 1967, 1996). Можно, таким образом, думать, что медиакальциноз и атеросклероз аорты - это два самостоятельных процесса, не связанных друг с другом, что нашло отражение в классификации склеротических поражений артерий, принятой интернациональной группой экспертов (А.М. Вихерт с соавт., 1970; Bertelsen, 1961, 1963; Уемура с соавт., 1964).

2. Кальцификация медики неизменно предшествует образованию атероматозных бляшек в интимае, так что при отсутствии кальцификации средней оболочки артерий атерома не образуется (Lansing et al., 1944, 1949, 1950; Blumenthal et al., 1944, 1949, 1950; Moon, 1972). Valo (1963), вызывая у животных первичный медианекроз и медиакальциноз, наблюдал усиленное отложение в интиму липидов и на этом основании присоединился к рассматриваемой точке зрения.

3. Атеросклеротические изменения в интимае артерий могут быть причиной развития дистрофически-склеротических изменений в медики. В таком случае речь идет о вторичном медианекрозе, медиакальцинозе и медиасклерозе. Указанные изменения возникают, как правило, под толстой атеросклеротической бляшкой в связи с тем, что она нарушает доступ кисло-

рода и питательных веществ из просвета. Вторичные дистрофические изменения в меди, по мнению ряда авторов, представляют интерес лишь как "свидетели" предшествующих событий и мало дают для анализа их происхождения (Bottcher, 1968).

4. Существуют антагонистические отношения между рассматриваемыми формами склеротических поражений артерий. Об этом свидетельствует тот факт, что многие агенты, подавляющие процессы атерогенеза (эстрогены, глюкокортикоиды, метаболические яды, голодание и др.), одновременно индуцируют развитие медианекроза и медиакальциноза в артериальной стенке (Ю.В.Быць, 1973; Shimamoto, 1969). При одновременном моделировании первичного кальциноза меди и атеросклероза атеросклеротические бляшки появляются в участках сосуда с неизменной средней оболочкой и отсутствуют в местах некроза и кальциноза меди (Hass et al., 1960).

Представленные здесь противоположные точки зрения на взаимосвязь атеросклероза и артериосклероза Менкеберга только подчеркивают необходимость дальнейшего изучения этой очень сложной проблемы.

Касаясь этиологии и патогенеза артериосклероза менкеберговского типа, многие исследователи сходятся на том, что развитие данной разновидности поражений обусловлено действием на артериальную стенку различных повреждающих агентов. Таким образом, проблема происхождения артериосклероза Менкеберга по существу сводится к проблеме повреждения сосудистой стенки. Этот аспект поражений сосудов будет подробно обсужден в третьей части настоящей монографии.

В связи с тем, что в основе повреждения сосудистой стенки могут лежать первичные метаболические нарушения, большой интерес представляют данные о нарушении обмена веществ в кровеносных сосудах в условиях развития артериосклероза Менкеберга. Располагая собственным экспериментальным материалом по этому вопросу, мы представим общую характеристику энергетического обмена в стенке кровеносных сосудов в условиях воспроизведения трех экспериментальных моделей артериосклероза менкеберговского типа: адреналиновой, гипер-Д-витаминозной и модели первичного энергодефицита, создаваемого с помощью метаболических ядов.

10.2. Адреналиновый артериосклероз

В 1903 году Josue впервые вызвал в эксперименте развитие некроза и кальциноза меди аорты с помощью внутривенных инъекций кроликам адреналина. В последующем подобного типа адреналиновые поражения были воспроизведены Scheidemandel (1905), Ziegler (1905) и И.И.Широкогоровым (1907).

Полученная в начале нашего столетия экспериментальная модель адреналинового артериосклероза вновь приобретает свою актуальность в связи с огромным значением стресса в патогенезе дистрофических поражений сердца и сосудов. Согласно современным представлениям, один из основных патогенетических механизмов стрессорных поражений сердечно-сосудистой системы связан с повреждающим действием избыточных количеств катехоламинов. С учетом этого введение в эксперименте животным заведомо больших доз адреналина может рассматриваться как модель, имитирующая естественный механизм, реализация которого вполне возможна в условиях реальной жизни.

— Патогенез артериосклероза, возникающего при введении токсических доз адреналина, весьма сложный и до настоящего времени полностью не расшифрован. Большинство исследователей сходится на том, что в основе адреналиновых поражений сосудистой стенки лежат процессы повреждения ее клеточных структур. Все многообразие патогенетических факторов, имеющих отношение к вызванному адреналином повреждению гладкомышечных и эндотелиальных клеток, условно можно разделить на две группы.

Первая группа - это механизмы, обусловленные непрямым влиянием адреналина на сосудистую стенку. Наиболее важным из них является нарушение питания сосудистой стенки в результате длительного спазма *vasa vasorum* и связанных с этим изменений реологических свойств крови и расстройств микроциркуляции (Bertelsen, 1961). Прямым доказательством существования этого механизма являются данные Moss et al., (1968) о закономерно возникающем уменьшении напряжения кислорода в артериальной стенке после внутривенных инъекций животным адреналина. Тот факт, что наиболее выраженные дистрофические изменения при воздействии адреналином появляются в средней трети меди - зоне с самыми неблагоприятными условиями питания, - как и то, что нарушения кровотока по *vasa vasorum*, вызванные лигированием или обструкцией этих сосудов, приводят к развитию изменений, идентичных адрена-

линовым поражениям по характеру и локализации, подчеркивают важную роль нарушений питания артериальной стенки в патогенезе адреналинового артериосклероза.

Непрямое влияние адреналина на сосудистую стенку может быть связано с ацидозом, возникающим в результате накопления в крови молочной кислоты и уменьшения щелочного резерва крови (Ю.А.Агапов, 1968; Baló, 1963). В эксперименте на собаках показано, что состояние метаболического ацидоза развивается уже через 2 часа от начала введения в общий кровоток адреналина со скоростью 0,5 мг/кг/мин. (Darby and Watts, 1964). Costa et al., (1950) обнаружили нарастание медианекроза аорты как во времени, так и по интенсивности при комбинированном применении адреналина и HCl. И, наоборот, не обнаружили патологических изменений в сосудах, если адреналин вводили вместе с бикарбонатом натрия.

Помимо указанных механизмов, непрямым повреждающим действием адреналина на сосудистую стенку может быть связано с нарушением химического состава крови, а также свойств ее клеточных элементов. Так, установлено, что в условиях введения животным адреналина повышается содержание в плазме крови свободных жирных кислот, холестерина, липопротеидов низкой плотности (А.В.Попов, 1969), а также повышается адгезивная и агрегационная способность тромбоцитов.

Прямое повреждающее влияние адреналина на клетки включает, по крайней мере, 4 механизма.

1. Активация перекисного окисления липидов.

Происходит в результате появления первичных свободных радикалов в процессе превращений избыточных количеств адреналина по хиноидному пути (Ф.З.Меерсон, 1984; Rona, 1985). Возникающие при этом нефизиологические метаболиты адреналина, в частности адренохром, также обладают повреждающим действием на клетки. В отличие от указанного три остальных механизма обусловлены взаимодействием адреналина с соответствующими α - и β -адренорецепторными системами клеток.

2. Перегрузка клеток ионами Са.

Показано, что в условиях адреналинового воздействия увеличивается поступление ионов Са в цитоплазму как из внеклеточной среды, так и внутриклеточных депо кальция (М.Н.Перцева, 1976; Downing and Chen, 1985; Rona, 1985). Возникающее при этом повышение концентрации ионизирован-

ного кальция в цитоплазме запускает комплекс т.н. кальциевых механизмов повреждения (Ф.З.Меерсон, 1984).

3. Детергентное действие избытка свободных жирных кислот.

Известно, что в условиях воздействия адреналином происходит повышение внутриклеточной концентрации свободных жирных кислот. В основе указанного сдвига лежат два главных механизма: а) избыточное поступление жирных кислот извне, обусловленное гиперлипидемией, закономерно возникающей в результате активации липолиза в жировой ткани, и б) освобождение жирных кислот вследствие ферментативного гидролиза внутриклеточных липидов: триглицеридов, фосфолипидов. Являясь детергентами, свободные жирные кислоты в больших количествах способны нарушать барьерные функции клеточных мембран и, таким образом, усугублять повреждение клеток (Ф.З.Меерсон, 1984).

4. Дефицит АТФ.

Возникновение дефицита АТФ в клетках обусловлено, с одной стороны, усиленным ее использованием в ходе индуцированного адреналином сокращения миофибрилл гладкомышечных клеток, а также механизмами активного транспорта ионов, интенсивность функционирования которых существенно возрастает под действием катехоламинов. С другой стороны, отмечается угнетение окислительного ресинтеза АТФ в митохондриях. На начальных этапах адреналинового поражения это происходит в результате разобщения окисления и фосфорилирования, а на более поздних - вследствие торможения процессов биологического окисления. Нарушение функций и повреждение митохондрий в этих условиях опосредуется ионами Са и накопившимися свободными жирными кислотами.

Важная патогенетическая роль дефицита энергии в развитии адреналинового артериосклероза была постулирована Mandel (1962), изучавшим метаболизм артериальной стенки кроликов в условиях длительного введения адреналина. Автор обнаружил значительное угнетение энергетического обмена в аортальной стенке подопытных животных. Так, было показано, что в условиях адреналинового воздействия интенсивность поглощения глюкозы и образования молочной кислоты препаратами аорты уменьшается почти в 3 раза, а интенсивность тканевого дыхания - в 7 раз. Если в контроле удельный вес глико-

лиза и окисления в утилизации глюкозы артериальной тканью составлял 80% и 20% соответственно, то у подопытных животных наблюдался еще больший сдвиг в сторону преобладания гликолитических процессов (гликолиз - 89%, окисление - 11%). При воздействии адреналином отмечалось повышение активности гликолитических ферментов (лактатдегидрогеназы) и уменьшение активности ферментов цикла Кребса (малатдегидрогеназы).

В выполненных нами собственных исследованиях были изучены регионарные особенности энергетического обмена сосудистой стенки кроликов в условиях адреналиновой интоксикации. Адреналиновые поражения сосудов моделировали путем ежедневного в течение 2-х недель внутривенного введения 0,1% раствора адреналина гидрохлорида из расчета 50 мкг на 1 кг массы. Некоторые результаты проведенных исследований представлены в таблицах 29 и 30.

Расчеты показали, что адреналиновая интоксикация приводит к повышению доли гликолиза и, соответственно, к уменьшению удельного веса полного окисления в утилизации глюкозы как аортальной, так и венозной стенкой.

При изучении экто-АТФ-азной активности артериальных и венозных полосок кроликов через 2 недели от начала адреналиновой интоксикации было установлено, что во всех изученных сосудах существенно уменьшается способность их тканей подвергать гидролизу внесенный в среду АТФ. Так в грудной аорте экто-АТФ-азная активность уменьшалась по сравнению с контролем (расчет показателя на единицу массы ткани) на 47%, в брюшной аорте - на 42%, общей сонной артерии - на 30%, легочной артерии - на 37%, задней полой вене - на 28%, воротной вене - на 32%.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что моделирование адреналиновых сосудистых поражений сопровождается выраженными нарушениями энергетического обмена артерий эластического и мышечно-эластического типов, чувствительных к развитию артериосклероза Менкеберга. В то же время в стенке венозных сосудов нарушения энергетического обмена либо минимальны (воротная вена), либо вообще отсутствуют (задняя полая вена). Эти данные хорошо согласуются с работами, в которых описана резистентность вен к повреждающему действию адреналина (Shimamoto, 1963).

Изученная нами интенсивность тканевого дыхания аортальной стенки крыс в условиях адреналиновой интоксикации (50 мкг/кг внутривенно в течение 2-х недель) подтвержда-

Таблица 29

ИНТЕНСИВНОСТЬ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В СТЕНКЕ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ В УСЛОВИЯХ АДРЕНАЛИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ (мкм/г-1/ч⁻¹; М±m)

	Количество животных	Поглощение глюкозы	Продукция молочной кислоты	Потребление кислорода	Образование АТФ
Грудная аорта:	контроль	9,60±0,14	8,50±0,27	9,67±1,11	56,31±5,65
	адреналин	10,30±0,75	10,24±0,63	7,44±0,71	46,89±4,09
	P	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Брюшная аорта	контроль	7,00±0,25	5,08±0,25	13,99±1,38	74,15±7,02
	адреналин	7,80±0,60	7,43±0,55	8,88±0,86	51,20±4,65
	P	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Общая сонная артерия	контроль	6,10±0,14	6,19±0,23	24,16±2,16	125,43±10,90
	адреналин	6,42±0,55	6,92±0,46	16,45±1,50	88,10±7,83
	P	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Легочная артерия	контроль	9,30±0,30	10,11±0,30	23,28±2,11	124,90±10,70
	адреналин	9,60±0,59	11,93±0,83	16,33±1,40	92,50±7,53
	P	>0,05	0,1>p>0,05	<0,05	<0,05
Задняя полая вена	контроль	10,60±0,32	3,00±0,33	52,95±3,16	264,20±15,83
	адреналин	11,00±0,65	3,84±0,4	50,82±4,28	254,60±21,40
	P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Воротная вена	контроль	8,30±0,17	4,70±0,24	43,48±3,47	219,2±17,3
	адреналин	8,98±0,50	5,32±0,59	37,46±3,54	190,20±17,83
	P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: P - вероятность различий между контролем и опытом.

Таблица 30
СОДЕРЖАНИЕ СВОБодНЫХ АДЕНИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ И КРЕАТИНФОСФАТА В СТЕНКЕ КРОВЕ-НОС-
НЫХ СОСУДОВ КРОЛИКОВ В УСЛОВИЯХ АДРЕНАЛИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ (мкМ/г-1; М±m)

	АМФ	АДФ	АТФ	Креатинфосфат
Грудная Аорта	контроль	0,25±0,028 (10)	0,35±0,036	0,49±0,061 (10)
	адреналин	0,25±0,025 (10)	0,41±0,030	0,17±0,028 (10)**
Брюшная аорта	контроль	0,35±0,042	0,45±0,053	0,64±0,057
	адреналин	0,30±0,036	0,51±0,044	0,27±0,041**
Общая сонная артерия	контроль	0,20±0,035	0,40±0,028	0,81±0,065
	адреналин	0,27±0,035	0,50±0,038*	0,53±0,025**
Легочная артерия	контроль	0,40±0,041	0,70±0,043	0,92±0,115
	адреналин	0,32±0,033	0,88±0,067*	0,47±0,036**
Задняя полая вена	контроль	0,30±0,057	0,50±0,038	0,74±0,040
	адреналин	0,35±0,039	0,52±0,038	0,60±0,061
Воротная вена	контроль	0,40±0,035	0,60±0,039	1,115±0,072
	адреналин	0,33±0,032	0,72±0,042*	0,80±0,053**

Примечание: в скобках — количество животных; * — 0,1 > p > 0,05; ** — < 0,05

ет вывод о нарушениях энергетического обмена артериальной ткани при воздействии адреналином. Выраженное угнетение окислительных процессов (на 37,5%) свидетельствует об угнетении процессов ресинтеза АТФ в аортальной стенке подопытных животных.

Таким образом, возникающие при введении больших доз адреналина расстройства энергетического обмена артериальной стенки независимо от того, являются они первично обусловленными адреналином или вторичными, следует рассматривать в качестве важного патогенетического механизма повреждения сосудистой стенки, усугубляющего другие повреждающие эффекты адреналина.

10.3. Гипер-Д-витаминозный артериосклероз

В настоящее время проблема гипервитаминоза Д в связи с широкой распространенностью этого состояния привлекает повышенное внимание клиницистов и экспериментаторов.

Развитие гипервитаминоза Д сопровождается поражением многих органов и тканей организма, в том числе и сосудистой стенки. Поражения сосудов при Д-витаминной интоксикации описаны у мышей, крыс, кроликов, кошек, собак, обезьян и у человека (Е. Я. Герценберг, 1929; Kreitmair and Moll, 1928; Rabl, 1929; Schmidtman, 1929; Duguid, 1930; Schiff, 1930; Spies, 1932; Gebauer, 1956; Langen and Donath, 1956; Kent et al., 1958; Hass et al., 1958, 1960; Gillman et al., 1960; Eisenstein and Zeruolis, 1964; Friedman and Roberts, 1966; Fleckenstein-Grun et al., 1995). Наиболее часто индуцируемые витамином Д дистрофические изменения развиваются в аортальной стенке. Затем чувствительность сосудов к Д-гипервитаминозным поражениям убывает в такой последовательности: аорта > сонные артерии > почечные артерии > бедренные артерии = коронарные артерии = легочная артерия > ветви легочной артерии > артерии желудочно-кишечного тракта. Очень резистентными к развитию рассматриваемого типа поражений являются артерии мозга, селезенки и печени (Schiff, 1930; Hass et al., 1960). Обращает на себя внимание практически абсолютная устойчивость вен большого круга кровообращения к Д-витаминному воздействию (П. В. Сергеев с соавт., 1974; Gillman and Gilbert, 1956; Hass et al., 1958).

Патоморфологическая картина поражений сосудистой стенки при Д-гипервитаминозе является типичной для артериосклероза Менкеберга.

Ранее существовало две точки зрения на механизмы кальцификации сосудистой стенки в условиях Д-витаминной интоксикации. Первая из них состояла в том, что отложение солей кальция происходит в первоначально здоровую неизмененную стенку артерий и носит, таким образом, метастатический характер. Такой взгляд на проблему был связан с неспособностью многих исследователей обнаружить признаки повреждения клеток до развития кальцификации сосудистой ткани (Е.Я.Герценберг, 1929; Duguid, 1930).

Вместе с тем, уже в 30-е годы были получены доказательства того, что развитию кальциноза артериальной стенки предшествуют морфологические и биохимические изменения, характеризующие повреждение гладкомышечных клеток (Vanderveer, 1931; Steck et al., 1937). С началом широкого использования электронной микроскопии было подтверждено положение о дистрофическом механизме кальцификации тканей при Д-витаминной интоксикации (Gillman and Gilbert, 1956; Scarpelli et al., 1960). Получены убедительные данные о том, что обызвествление тканевых структур является вторичным по отношению к ультраструктурным нарушениям в клетках, прежде всего их митохондриального аппарата.

Таким образом, проблема патогенеза Д-гипервитаминозных поражений свелась к поиску механизмов повреждения клеток в условиях Д-витаминной интоксикации. В настоящее время многие исследователи сходятся на том, что патогенез повреждения клеток при действии больших доз витамина Д включает три основных механизма.

1. Гиперкальциемия.

Повышение уровня ионизированного кальция в крови и внеклеточной жидкости закономерно сопровождает развитие Д-витаминной интоксикации (В.П.Сергеев, 1974; В.П.Спиричев и Д.А.Петрова, 1979; В.И.Струков и Н.А.Барлыбаева, 1983; Scarpelli et al., 1960). В условиях гиперкальциемии возникают все предпосылки для реализации т.н. "кальциевых" механизмов повреждения клеток, вступающих в действие при повышении внутрицитоплазматической концентрации ионов кальция (Ф.З.Меерсон, 1984). Накоплению ионов кальция в клетке способствуют избыточное их поступление из внеклеточной среды в цитоплазму по возросшему концентрационному градиенту и повышение нагрузки на кальцийтранспортирующие системы, работающие против этого градиента.

Следует, однако, отметить, что в тех случаях, когда Д-гипервитаминоз не сопровождается выраженной гиперкальциемией, а также в опытах *in vitro* с нормальным содержанием ионов кальция в инкубационной среде, повреждающее действие витамина Д на клетки сохраняется. Это свидетельствует о существовании и других, не связанных с гиперкальциемическим эффектом, механизмов повреждения клеток в условиях Д-витаминной интоксикации.

2. Активация перекисного окисления липидов.

Установлено, что витамин Д обладает выраженными прооксидантными свойствами. Являясь веществом стероидного происхождения, он легко проникает в липидные структуры клеточных мембран и там, подвергаясь аутоокислению, становится источником свободных радикалов. Избыток последних активирует перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот - один из универсальных механизмов повреждения клеток (Ф.З.Меерсон, 1984). В качестве доказательства роли перекисных механизмов в патогенезе Д-витаминной интоксикации приводятся данные о накоплении в органах и тканях Д-гипервитаминозных животных конечных и промежуточных продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и др.). (В.Б.Спиричев, 1971; Ж.И.Абрамова и Г.И.Оксенгендлер, 1985; Kobylnski, 1971).

3. Непрямые механизмы повреждения клеток, обусловленные поражениями других органов и тканей.

Известно, что развитие Д-витаминной интоксикации сопровождается поражением таких жизненноважных органов и тканей, как почки, печень, легкие, кровь (В.Б.Спиричев, 1971, 1979; Gillman and Gilbert, 1956; Hass et al., 1958; Scarpelli et al., 1960). Естественно, что возникающие при этом явления гипоксии, интоксикации, другие нарушения гомеостаза будут вносить определенный вклад в повреждение клеток. Существование этих трудноучитываемых не прямых механизмов всегда необходимо иметь ввиду при рассмотрении патогенеза Д-гипервитаминозных поражений.

Представленные здесь ключевые механизмы повреждения клеток в условиях интоксикации витамином Д имеют универсальный характер и, очевидно, реализуются в любом поражаемом органе и ткани, в том числе и в сосудистой стенке.

В 1987 году Merke et al. продемонстрировали наличие специфических рецепторов к биологически активной форме вита-

мина D_3 в гладкомышечных клетках сосудов. С активацией этих рецепторов связывают появление в цитоплазме гладкомышечных клеток округлых электронноплотных, покрытых мембраной лизосомальных частиц, содержащих Са и Р. Авторы полагают, что этот эффект может иметь отношение к способности витамина Д индуцировать развитие артериосклероза.

Совсем недавно были продемонстрированы и другие рецепторопосредованные эффекты 1,25-диоксивитамина D_3 при взаимодействии его с гладкомышечными клетками сосудов в культуре. Так, Koh et al. (1988) обнаружили стимулирующее влияние 1,25-диоксивитамина D_3 на пролиферацию культивируемых гладкомышечных клеток, а Kawashima (1988) и Jpoue and Kawashima (1988) установили, что этот метаболит витамина D_3 активирует Са-АТФ-азу и стимулирует захват меченых ионов $^{45}\text{Ca}^{2+}$ гладкомышечными клетками, выделенными из крысиной аорты.

Независимо от конкретных механизмов повреждающего действия витамина Д, гипервитаминоз Д сопровождается выраженными нарушениями метаболизма органов и тканей, в частности, их энергетического обмена.

Данные о метаболизме сосудистой стенки в условиях Д-витаминной интоксикации немногочисленны и представлены лишь результатами изучения активности некоторых ферментов в аортальной стенке крыс. Так установлено, что введение животным больших доз витамина Д сопровождается угнетением активности окислительно-восстановительных ферментов (лактат-, малат-, сукцинатдегидрогеназы), аденилпирофосфатазы и неспецифических эстераз. В то же время отмечается повышение активности 5-нуклеотидазы, кислой и щелочной фосфатаз (Lojda, 1962; Zemplenyi, 1968, 1974; Mrhova et al., 1972). Churj (1971) обнаружил уменьшение содержания "аэробных" фракций лактатдегидрогеназы (ЛДГ₁ и ЛДГ₂) и увеличение концентрации "анаэробных" изоферментов (ЛДГ₃ и ЛДГ₄) в аортальной стенке крыс с явлениями Д-витаминной интоксикации.

Недостаточная изученность энергетического обмена сосудистой стенки в условиях Д-гипервитаминоза послужила поводом для проведения собственных экспериментальных исследований.

В одной из серий опытов нами изучена интенсивность тканевого дыхания артерий и вен кроликов в зависимости от количества вводимого животным витамина Д. Все животные были разделены на 4 группы. Первая группа - интактные кролики (контроль). Животным остальных трех групп ежедневно с ин-

тервалами в 24 часа вводили через зонд в желудок масляный раствор эргокальциферола (витамина Д₂) в дозах: 1000 МЕ/кг в течение 7 дней (вторая группа), 10000 МЕ/кг в течение 7 дней (третья группа), 100000 МЕ/кг в течение 3-4 дней (четвертая группа). Используемые в работе дозы эргокальциферола превышали суточную потребность кроликов в витамине Д соответственно в 100, 1000 и 10000 раз.

Изменения интенсивности потребления кислорода артериальной и венозной стенкой (субстрат глюкоза - 10 ммоль/л) при интоксикации витамином Д представлены на рис. 13.

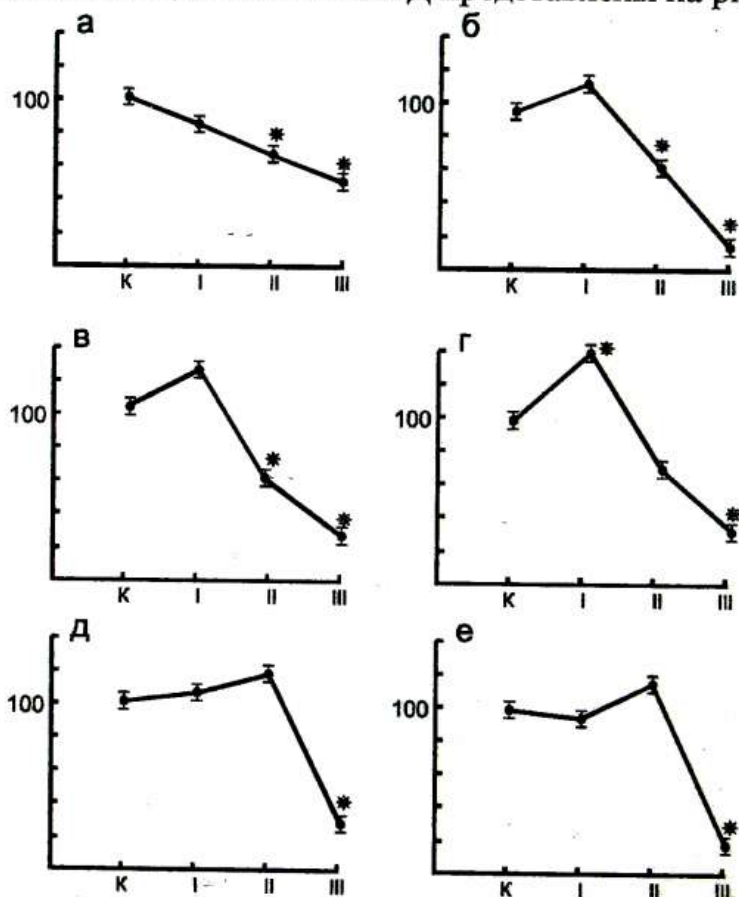


Рис. 13. Интенсивность тканевого дыхания стенки артериальных и венозных сосудов кроликов при гипервитаминозе Д. а - грудная аорта, б - брюшная аорта, в - общая сонная артерия, г - легочная артерия, д - задняя полая вена, е - воротная вена. По оси ординат - потребление кислорода (в % к контролю); по оси абсцис: К - контроль. I-III - дозы витамина Д₂ 1000, 10000 и 100000 ме/кг соответственно. Звездочкой отмечены достоверные различия с контролем.

Обращает на себя внимание, что для сосудов, наиболее чувствительных к развитию кальциноза и обладающих низкой окислительной активностью (грудная и брюшная аорта), характерно отсутствие активации тканевого дыхания, которая наблюдается в сосудах с более высокими исходными уровнями потребления кислорода. Сопоставление данных о структурных изменениях сосудов при гипервитаминозе Д у животных с показателями исходной окислительной активности этих сосудов указывает на существование обратной зависимости между частотой и выраженностью поражений сосудистой стенки, с одной стороны, и интенсивностью ее энергетического обмена, с другой.

Таким образом, реакция тканевого дыхания сосудистой стенки, а также частота и выраженность возникающих в ней поражений при Д-витаминной интоксикации зависят от дозы вводимого препарата и от исходного уровня окислительной активности сосудистой ткани.

При введении кроликам больших доз витамина Д (100000 МЕ/кг в течение 3-4 дней) наблюдаются глубокие расстройства энергетического обмена во всех изученных сосудах (табл. 31). Увеличивается удельный вес гликолиза и соответственно уменьшается вклад полного окисления в утилизацию глюкозы артериальной и венозной стенкой. Все это в конечном итоге приводит к уменьшению концентрации АТФ и креатинфосфата в стенке артерий и вен (табл. 32).

При изучении экто-АТФ-азной активности артериальных и венозных полосок было продемонстрировано уменьшение способности сосудов подвергаться гидролизу экзогенный АТФ. Так при расчете на единицу массы ткани экто-АТФ-азная активность составила: в грудной аорте - 20%, брюшной аорте - 26%, общей сонной артерии - 37%, легочной артерии - 25%, задней поллой вене - 62%, воротной вене - 54% от контрольных величин. Резко выраженное уменьшение экто-АТФ-азной активности всех изученных сосудов отмечалось и при расчете показателя на единицу площади поверхности сосудистых полосок.

Угнетение энергетического обмена при гипервитаминозе Д происходит и в аортальной стенке крыс. Об этом, в частности, свидетельствует обнаруженное нами уменьшение (на 40%) интенсивности потребления кислорода препаратами грудной аорты крыс, получавших витамин Д₂ (100000 МЕ/кг) в течение 8 дней.

Таблица 31
 НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИНТЕНСИВНОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В СТЕНКЕ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ КРОЛИКОВ В УСЛОВИЯХ ГИПЕРВИТАМИНОЗА Д (100 000 МЕ/кг в течение 3-4 дней) (мкМ/г-1/ч-1; М±m)

	Количество животных	Поглощение глюкозы	Продукция молочной кислоты	Потребление кислорода	Интенсивность ресинтеза АТФ
Грудная аорта	контроль	9,6±0,14	8,5±0,27	9,67±1,11	56,31±5,65
	витамин Д	4,48±0,4	5,89±0,73	2,92±0,35	20,39±1,88
	P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Брюшная аорта	контроль	7,0±0,25	5,08±0,25	13,99±1,38	74,15±7,02
	витамин Д	2,9±0,305	3,15±0,43	3,64±0,31	21,77±1,89
	P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Общая сонная артерия	контроль	6,1±0,14	6,19±0,23	21,16±2,16	125,43±10,90
	витамин Д	3,26±0,56	4,73±0,4	7,26±0,46	40,62±2,49
	P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Легочная артерия	контроль	9,3±0,3	10,11±0,3	23,28±2,11	124,90±10,71
	витамин Д	4,68±0,35	6,95±0,53	6,21±0,47	37,64±2,43
	P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Задняя полая вена	контроль	10,6±0,32	3,0±0,33	52,95±3,16	264,23±15,83
	витамин Д	4,1±0,42	2,58±0,31	16,40±1,68	83,47±8,37
	P	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Воротная вена	контроль	8,3±0,17	4,74±0,24	43,48±3,47	219,19±17,32
	витамин Д	4,20±0,295	3,30±0,36	12,99±1,07	67,43±5,41
	P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: P- вероятность различий между контролем и опытом.

Таблица 32

СОДЕРЖАНИЕ СВОБОДНЫХ АДЕНИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ И КРЕАТИНФОСФАТА В СТЕНКЕ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ КРОЛИКОВ В УСЛОВИЯХ ГИПЕРВИТАМИНОЗА Д (100 000 МЕ/КГ В ТЕЧЕНИЕ 3-4 ДНЕЙ) (МКМ/Г-1; М±М)

	АМФ	АДФ	АТФ	Креатинфосфат
Грудная аорта	контроль	0,25±0,028 (10)	0,35±0,036	0,49±0,061 (10)
	витамин D ₂	0,20±0,015 (10)	0,39±0,026	0,078±0,016 (10)*
Брюшная аорта	контроль	0,35±0,042	0,45±0,053	0,64±0,057
	витамин D ₂	0,35±0,029	0,43±0,052	0,13±0,024*
Общая сонная артерия	контроль	0,20±0,035	0,40±0,028	0,81±0,065
	витамин D ₂	0,20±0,032	0,50±0,036	0,27±0,03*
Легочная артерия	контроль	0,40±0,041	0,70±0,043	0,92±0,115
	витамин D ₂	0,47±0,03	0,64±0,03	0,19±0,025*
Задняя полая вена	контроль	0,30±0,057	0,50±0,038	0,74±0,040
	витамин D ₂	0,36±0,027	0,48±0,02	0,27±0,052*
Воротная вена	контроль	0,40±0,035	0,60±0,039	1,115±0,072
	витамин D ₂	0,48±0,026	0,70±0,037	0,62±0,035*

Примечание: в скобках — количество животных; * — <0,05

Таким образом, полученные нами данные доказывают, что Д-витаминная интоксикация сопровождается выраженными расстройствами метаболизма сосудистой стенки. С учетом важной роли энергетического обмена в поддержании структурной и функциональной целостности сосудов эти расстройства могут иметь определенное патогенетическое значение для возникновения и прогрессирования Д-гипервитаминозного артериосклероза.

10.4. Артериосклероз, вызываемый метаболическими ядами

В 1970 году нами были получены экспериментальные доказательства того, что метаболические яды, являющиеся ингибиторами ферментов энергетического обмена (монойодацетат, этилмеркурхлорид, пропилгаллат, фтористый натрий), способны индуцировать развитие артериосклероза по менкеберговскому типу (Ю. В. Быць, 1970).

Использованный принцип "биохимического повреждения" сосудистой стенки оказался удобным для изучения патогенетических механизмов артериосклероза указанного типа. Это объясняется тем, что в отличие от многих других агентов, применяющихся в экспериментальном моделировании сосудистых поражений, механизмы первичного действия использованных ядов являются наиболее изученными.

Кроме того, использование указанных ингибиторов с целью воспроизведения артериосклероза вызывает интерес еще по целому ряду соображений.

Во-первых, примененные метаболические яды удовлетворяют требованиям, предъявляемым к ингибиторам энергетического обмена, так как блокируют некоторые реакции гликолитического и окислительного фосфорилирования.

То обстоятельство, что указанные ингибиторы угнетают гликолиз, может служить вторым важным соображением, обусловившим их выбор, учитывая преобладающее использование углеводов в качестве субстрата в артериальной стенке. Этот аспект позволяет исследовать роль нарушений углеводного обмена в патологии артериальных сосудов.

В-третьих, в цепи гликолиза большинство из примененных ингибиторов (за исключением фтористого натрия) действуют на стадии окисления глицеральдегид-3-фосфата. Нарушение гликолиза на этом этапе может нарушить нормальный обмен углеводов по пути образования молочной и пировиноградной кислоты и направить его на путь увеличенного синте-

за липидов. Роль последних в патогенезе дегенеративных заболеваний сосудов общеизвестна.

И, наконец, три из четырех изученных ингибиторов (за исключением моноиодацетата) находят широкое применение в практической жизни человека, что представляет немаловажный интерес с точки зрения этиологии дегенеративных заболеваний сосудов.

С учетом того, что основным объектом воздействия примененных ингибиторов являются ферменты энергетического обмена, можно было полагать, что одним из наиболее важных механизмов склерозирования артерий являются обусловленные ядами местные нарушения энергообеспечения артериальной стенки. Доказательства этого были получены при изучении некоторых интегральных показателей энергетического обмена в аортальной стенке кроликов в условиях острой интоксикации, когда структурные изменения сосудов еще минимальны.

Моноиодацетат вводился внутривенно из расчета 10 мг/кг в течение 17 дней, пропилгаллат - перорально из расчета 50 мг/кг в течение 23 дней, этилмеркурхлорид - перорально из расчета 2,5 мг/кг в течение 21 дня.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение метаболитических ядов в остром периоде интоксикации сопровождается понижением энергетических резервов аортальной стенки. Об этом можно судить на основании снижения в ней содержания АТФ. По степени уменьшения запасов АТФ на первое место должна быть поставлена интоксикация этилмеркурхлоридом (содержание АТФ в стенке аорты составило всего 51% по отношению к исходному уровню), далее - интоксикация моноиодацетатом (65%) и, наконец, - пропилгаллатом (81%). Поскольку указанный сдвиг происходил на фоне уменьшения соотношения $АТФ/АМФ+АДФ+АТФ$, то это могло свидетельствовать о том, что применяемые метаболитические яды избирательно нарушают фосфорилирование низкоэнергетических компонентов адениловой системы.

Такой же вывод напрашивается при рассмотрении результатов еще одной серии экспериментов, в которой изучалось содержание свободных адениновых нуклеотидов и креатинфосфата в стенке ряда артериальных и венозных сосудов кроликов в условиях острой интоксикации моноиодацетатом (табл. 33).

Представленные данные свидетельствуют о том, что введение животным моноиодацетата (10 мг/кг в течение 14 дней) сопровождается значительным уменьшением содержания кре-

атинфосфата во всех изученных сосудах, а также снижением абсолютной концентрации АТФ и его удельного веса в системе адениновых нуклеотидов в артериальной и венозной стенке (за исключением задней поллой вены).

Уменьшение энергетического резерва сосудистой стенки обусловлено преимущественно прямым влиянием ингибиторов метаболизма на те этапы обмена веществ, в процессе которых происходит фосфорилирование промежуточных продуктов с аккумуляцией энергии.

Ведущую роль здесь играют первичные изменения в системах биологического окисления. Свидетельством тому могут быть более низкие величины потребления кислорода стенкой аорты у подопытных животных по сравнению с контрольными при применении в качестве субстратов для окисления глюкозы и сукцината (табл. 34). Данный эффект проявляется как в условиях прижизненной заправки животных метаболическими ядами (монойодацетатом, пропилгаллатом, этилмеркурхлоридом и фтористым натрием), так и при действии одного из них (монойодацетата) в условиях *in vitro*. Поскольку в последнем случае для обнаружения тормозящего эффекта требуется около 1-2 часов времени непосредственного контакта артериальной стенки с ингибитором, то это может служить самым убедительным аргументом в пользу первичного характера нарушений в системах биологического окисления и энергетического обмена в целом.

Угнетение выработки энергии в условиях интоксикации метаболическими ядами происходит не только в аорте, но и в других сосудах кроликов (табл. 35).

Изучение ряда интегральных показателей энергетического обмена показало, что острое воздействие монойодацетатом вызывает существенное уменьшение интенсивности поглощения глюкозы, потребления кислорода и продукции молочной кислоты. Подобный эффект наблюдается как в артериальной, так и в венозной стенке. С помощью выполненных расчетов обнаружено уменьшение интенсивности ресинтеза АТФ от 2 до 6 раз в зависимости от типа сосуда.

Воздействие монойодацетатом сопровождается значительным уменьшением экто-АТФ-азной активности полосок артерий и вен кроликов. При инкубации полосок с экзогенным АТФ интенсивность гидролиза этого соединения уменьшается: в грудной аорте - на 46%, брюшной аорте - на 51%, общей сонной артерии - на 39%, легочной артерии - на 48%, задней поллой вене - на 30%, воротной вене - на 22,5% по сравнению с

Таблица 33

СОДЕРЖАНИЕ СВОБОДНЫХ АДЕНИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ И КРЕАТИНФΟΣФАТА В СТЕНКЕ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ КРОЛИКОВ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ МОНОЙОДАЦЕТАТОМ (10 мг/кг в течение 2 недели) (мкм/г-1; M±m)

	АМФ	АДФ	АТФ	Креатинфосфат
Грудная аорта	контроль	0,25±0,028 (10)	0,35±0,036	0,49±0,061 (10)
	монойодацетат	0,25±0,038 (10)	0,40±0,026	0,10±0,012 (10)*
Брюшная аорта	контроль	0,35±0,042	0,45±0,053	0,64±0,057
	монойодацетат	0,28±0,021	0,52±0,043	0,16±0,012*
Общая сонная артерия	контроль	0,20±0,035	0,40±0,028	0,81±0,065
	монойодацетат	0,25±0,023	0,45±0,024	0,50±0,032*
Легочная артерия	контроль	0,40±0,041	0,70±0,043	0,92±0,115
	монойодацетат	0,32±0,032	0,80±0,028	0,52±0,043*
Задняя полая вена	контроль	0,30±0,057	0,50±0,038	0,74±0,040
	монойодацетат	0,27±0,025	0,52±0,032	0,41±0,036
Воротная вена	контроль	0,40±0,035	0,60±0,039	1,20±0,131
	монойодацетат	0,39±0,046	0,80±0,034	0,85±0,033*

Примечание: в скобках — количество животных; * — <0,05

контролем (сопоставлялись показатели, рассчитанные на единицу массы ткани). Подобная картина наблюдается и при сопоставлении экто-АТФ-азной активности, рассчитанной на единицу площади поверхности сосудистых полосок.

Снижение интенсивности процессов энергопродукции в стенке сосудов в условиях изученной интоксикации в своей основе может иметь несколько причин. Самая важная из них заключается в блокаде SH-групп, входящих в состав активного центра соответствующих ферментов или определяющих их активную конформацию. Снижение уровня сывороточных свободных SH-групп, которому, по литературным данным (Takagi, 1970), отчасти соответствуют аналогичные изменения в тканях, подтверждает данный механизм, хотя и косвенно. Определенную роль может играть также нарушение фермент-субстратных взаимоотношений, причиной которого является либо ухудшение условий доставки необходимых субстратов вследствие нарушения пассивных и активных механизмов их транспорта, либо выход соответствующих ферментов из поврежденных клеток (Bruns et al., 1961). Наконец, нужно считаться с возможностью образования истинного "порочного" круга, когда первичные нарушения гликолиза и биологического окисления, а следовательно и энергетического обмена, могут привести к угнетению биосинтеза белков-ферментов. Это, в свою очередь, может иметь следствием дальнейшее и, таким образом, прогрессирующее нарушение процессов гликолиза и биологического окисления, т.е. опять-таки снижение образования АТФ. Подобным образом метаболические яды и оказывают свое тормозящее влияние на интенсивность энергетического обмена, вмешиваясь в гликолитические процессы, в транспорт электронов и протонов в окислительном цикле Кребса и частично в дыхательной цепи - на пути к молекулярному кислороду. Различное сочетание приведенных механизмов в каждом конкретном случае, по-видимому, является причиной и некоторых различий в характере и степени вызванных нарушений.

Очевидно, что наряду с приведенными механизмами угнетения энергетического обмена под действием изученных ингибиторов следует принимать во внимание и возможность опосредованных влияний на метаболизм, в частности, через изменение напряжения кислорода в сосудистой ткани. Дело в том, что содержание кислорода в сосудистой стенке, а именно его понижение до уровня, начиная с которого наблюдается линейная зависимость между напряжением кислорода и его потреблением, также может влиять ограничивающим образом на ин-

Таблица 34
ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ЯДАМИ НА ПОТРЕБЛЕНИЕ КИСЛОРОДА (QO₂)
ИЗОЛИРОВАННОЙ ПОЛОСКИ АОРТЫ КРОЛИКОВ (мкл O₂/мг сухой ткани-1/ч-1)

Содержание эксперимента	Статистические показатели	Q O ₂ - 1-й час		Q O ₂ - 2-й час	
		глюкоза	сукцинат	глюкоза	сукцинат
Контроль	n	8	9	8	9
	M±m	0,91±0,20	1,74±0,36	0,72±0,2	1,51±0,23
	P	8	7	8	7
Монйодацетат-0,01 M	n	8	7	8	7
	M±m	0,96±0,23	1,02±0,19	0,31±0,14	0,85±0,21
	P	>0,05	0,1>p>0,05	<0,05	<0,05
Монйодацетат-10 мг/кг ежедневно в течение 2 недель	n	7	5	7	5
	M±m	0,02±0,001	0,91±0,08	0,02±0,001	1,09±0,13
	P	<0,001	0,1>p>0,005	<0,001	>0,05
Пропислгаллат- 50 мг/кг ежедневно в течение 3 недель	n	5	6	5	6
	M±m	0,31±0,06	1,16±0,20	0,25±0,01	1,52±0,25
	P	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
Этилмеркурхлорид-2,5 мг/кг ежедневно в течение 2 недель	n	8	7	8	7
	M±m	0,33±0,06	0,87±0,16	0,48±0,27	0,74±0,1
	P	<0,002	<0,05	>0,05	<0,01
Фтористый натрий - 40 мг/кг ежедневно в течение 3 недель	n		7		7
	M±m		1,34±0,2		0,74±0,1
	P		>0,05		<0,01

Таблица 35

ИНТЕНСИВНОСТЬ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В СТЕНКЕ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ КРОЛИКОВ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ МОНОЙОДАЦЕТАТОМ (10 мг/кг в течение 2 недель)
(мкМ/г-1/ч-1; M±m)

	Поглощение глюкозы	Продукция молочной кислоты	Потребление кислорода	Интенсивность образования АТФ	
Грудная аорта	контроль	9,6±0,14 (6)	8,5±0,27	9,67±1,11	56,31±5,65
	монийодацетат	2,9±0,32 (5)	4,44±0,39	2,11±0,41	14,86±2,04
	P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Брюшная аорта	контроль	7,0±0,25	5,08±0,25	13,99±1,38	74,15±7,02
	монийодацетат	2,0±0,41	2,53±0,27	2,27±0,46	13,75±2,35
	P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Общая сонная артерия	контроль	6,1±0,14	6,19±0,23	24,16±2,16	125,43±10,9
	монийодацетат	2,58±0,47	3,38±0,35	4,99±0,49	27,98±2,64
	P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Легочная артерия	контроль	9,3±0,30	10,11±0,3	23,28±2,11	124,91±10,71
	монийодацетат	4,2±0,39	5,42±0,47	7,63±0,55	43,07±3,06
	P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Задняя полая вена	контроль	10,6±0,32	3,0±0,33	52,95±3,16	264,23±15,83
	монийодацетат	5,28±0,35	1,82±0,26	25,0±2,86	125,17±14,35
	P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Воротная вена	контроль	8,3±0,17	4,74±0,24	43,48±3,47	219,19±17,32
	монийодацетат	5,24±0,32	2,23±0,35	16,52±2,41	83,72±11,83
	P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: в скобках — количество животных.

тенсивность биологического окисления, а следовательно, и на интенсивность ресинтеза АТФ (Проссер и Браун, 1967). С целью проверки этого предположения в опытах на собаках было изучено влияние внутривенного введения 20 мг/кг моноиодацетата на напряжение O_2 в стенке бедренной артерии, крови и икроножной мышце. Определение осуществляли полярографическим методом в различных условиях кровотока и внешнего дыхания, с тем чтобы можно было установить степень их участия в обеспечении доставки кислорода в артериальную стенку при действии данного ингибитора.

В условиях естественного кровотока и дыхания нами установлено повышение pO_2 в артериальной стенке под действием моноиодацетата. Это повышение носит вторичный характер и связано, с одной стороны, с усилением кровотока, а с другой - с уменьшением потребления кислорода вследствие прямого влияния ингибитора на системы биологического окисления. Усиление внешнего дыхания, характерное для действия моноиодацетата, влияет на напряжение O_2 в крови, увеличивая его, однако, не сказывается существенным образом на динамике pO_2 в артериальной стенке. Таким образом, ни по направленности, ни по механизму возникновения изменения pO_2 не могут быть первопричиной падения интенсивности потребления кислорода артериальной стенкой.

В результате проведенного гистохимического исследования активности АТФ-азы в условиях острой интоксикации кроликов моноиодацетатом, пропилгаллатом и этилмеркурхлоридом было установлено ее снижение, в первую очередь в участках выраженных дистрофических изменений в стенке аорты. Независимо от того, как оценивать этот факт: с точки зрения первичного угнетения АТФ-азы указанными ингибиторами метаболизма или с точки зрения вторичного изменения ее активности в связи с развивающимися дистрофическими изменениями в отдельных участках аорты, сам по себе он свидетельствует о нарушении процесса утилизации энергии.

Таким образом, если попытаться произвести суммарную оценку полученных результатов, то следует отметить, что исследуемые нами ингибиторы метаболизма угнетают не только процесс ресинтеза АТФ, но и утилизацию тех ограниченных запасов, которые, несмотря на угнетение клеточного метаболизма, все же воссоздаются. Направленность этих изменений (уменьшение содержания АТФ и активности АТФ-азы) такова, что создаются особенно неблагоприятные условия энергообеспечения сосудистой стенки.

Полученные данные свидетельствуют о важной патогенетической роли первичного понижения эффективности обмена сосудистой стенки в процессе ее склерозирования.

В заключение главы следует отметить, что описанное здесь угнетение энергетического обмена сосудистой стенки в условиях развития спонтанного и индуцированного артериосклероза Менкеберга может иметь важное патогенетическое значение для развития рассматриваемого типа поражений сосудов. Возникая первично, такие метаболические нарушения могут включать цепь событий, приводящих в конечном итоге к нарушению структурной целостности сосудистой стенки, к развитию выраженных дистрофических изменений. Даже в том случае, когда нарушения энергетического обмена возникают вторично в результате повреждающего действия многих факторов на сосудистую стенку, их роль в патогенезе артериосклероза велика. Ограничивая освобождение энергии и реализацию в связи с этим местных защитно-компенсаторных механизмов, расстройства энергообеспечения сосудистой стенки могут усугублять развитие дистрофических изменений и способствовать формированию склеротических поражений кровеносных сосудов.

ГЛАВА 11

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

11.1. Артериальная гипертензия как фактор риска склеротических поражений сосудов

В настоящее время всеобщее признание получило положение о том, что артериальная гипертензия является одним из ведущих факторов риска в развитии артериосклероза. Об этом свидетельствуют многочисленные данные клинических и экспериментальных исследований.

Давно известно, что среди лиц, страдающих артериальной гипертензией, определяются высокие показатели частоты поражений артерий, в том числе коронарных (Г. Г. Автандилов, 1970). Показано, что формирование атеросклеротических поражений прежде всего начинается в проксимальных участках артерий, где наиболее высоко артериальное давление

(А.Н.Климов, 1977). Известно и то, что риск возникновения инфаркта миокарда и инсульта возрастает по мере повышения артериального давления. Смертность при сочетании атеросклероза с гипертензией на 15% выше, чем при атеросклерозе без гипертензии, и эти различия увеличиваются с возрастом (Heine et al., 1981).

В экспериментальных исследованиях убедительно доказано, что, если у животных вызвать артериальную гипертензию, то развитие холестеринового атеросклероза значительно ускоряется (Л.П.Черкасский с соавт., 1986; Overture et al., 1981). Опыты с перфузией изолированной кроличьей аорты также свидетельствуют о том, что чем выше давление в перфузируемой системе, тем интенсивнее проникают меченые липопротеиды внутрь сосудистой стенки (А.Н.Климов, 1977).

Роль гипертензии в развитии склеротических поражений сосудов вовсе не ограничивается ее влиянием на атеросклеротический процесс. Хорошо известны "нелипидные" поражения артерий, обусловленные непосредственным воздействием гипертензии на структуру и метаболизм сосудистой стенки. К таким поражениям относятся артериосклероз и т.н. гипертензивная артериопатия. В первом случае объектом поражения являются артериолы, тогда как во втором - крупные артериальные стволы, в частности, аорта. Следует отметить, что практически все данные о влиянии гипертензии на метаболизм сосудистой стенки получены на крупных сосудах в условиях развития гипертензивной артериопатии, в то же время метаболические нарушения в стенке артериол, в связи с методическими трудностями изучения обмена веществ в микрососудах, остаются невыясненными.

Структурные признаки гипертензивной артериопатии несут в себе черты двух наиболее распространенных форм склеротических поражений артерий - атеросклероза и артериосклероза менкеберговского типа. С атеросклерозом гипертензивную артериопатию сближают явления пролиферации клеток в средней и внутренней оболочке артерий, в то время как со второй формой - очаговые, иногда диффузные, дистрофические и некротические изменения гладкомышечных клеток меди с формированием признаков медиасклероза (Hadjisky et al., 1980; Hatt, 1981; Nemes et al., 1982; Chobanian et al., 1984). Собственно гипертензивные поражения крупных артерий отличаются от атеросклеротических более дистальным расположением и отсутствием явлений липидной инфильтрации.

Все многообразие патогенетических механизмов развития гипертензивной артериопатии условно можно разделить на две группы: 1) повреждающее действие на артериальную стенку собственно гипертензии и сопряженных с ней гемодинамических факторов; 2) не связанные с повышением давления изменения основных биохимических свойств клеточных элементов сосудистой стенки. Если в первом случае развитие дистрофически-склеротических изменений в артериальной стенке является вторичным по отношению к артериальной гипертензии, то во втором - гипертензия либо только сопровождает, либо сама является следствием первичных структурно-функциональных и метаболических изменений артериальных сосудов.

Повреждающее влияние гипертензии на артериальную стенку проявляется прежде всего нарушениями ее питания.

В многочисленных экспериментальных исследованиях показано, что в условиях хронического повышения артериального давления существенно нарушаются основные свойства сосудистого эндотелия, в частности, его барьерная функция. В основе повышения проницаемости эндотелиального барьера у гипертензивных животных лежит, с одной стороны, механическое повреждение эндотелиальных клеток, а с другой, активация пиноцитоза и контрактивных механизмов эндотелиальных клеток, обеспечивающих активный транспорт веществ из просвета сосуда в его стенку (Hadjisky and Grosogeat, 1986; Glagov and Ozoa, 1968; Hiittner et al., 1970; Miskulin et al., 1980; Hagjiisky and Peyri, 1982; Hayashi and Tomita, 1982; Kurozumi et al., 1983; Schwartz, 1984).

Повышение проницаемости сосудистой стенки является, по-видимому, ведущим механизмом, благодаря которому артериальная гипертензия способствует возникновению липидной инфильтрации в условиях нарушения липопротеидного состава крови, что наблюдается в процессе развития атеросклероза.

Наряду с повышением поступления компонентов плазмы в артериальную стенку из просвета сосуда, многие исследователи отмечают ухудшение питания сосудистой стенки со стороны ее адвентиции за счет *vasa vasorum*. Ограничение кровотока в *vasa vasorum* было продемонстрировано как в условиях острого повышения системного артериального давления (Heistad and Marcus, 1979), так и в случаях хронической артериальной гипертензии (Sacks, 1975). Нарушение питания стенки крупных артерий по *vasa vasorum* во многом обусловлено их сдавлением в результате радиального напряжения артери-

альной стенки, резко повышенного у гипертензивных животных (Doyle and Dobrin, 1973). По данным Marcus et al. (1985), развитие экспериментальной гипертензии сопровождается изменениями реактивности *vasa vasorum* по отношению ко многим регуляторным факторам таким образом, что повышается чувствительность *vasa vasorum* к сосудосуживающим агентам (катехоламинам) и уменьшается сосудорасширяющий эффект вазодилататоров, в частности, аденозина. В условиях артериальной гипертензии отмечается интермиттирующее уменьшение напряжения кислорода в стенке крупных артерий, что, по мнению Buerk and Goldstick (1982), для повреждения артериальной стенки имеет большее значение, чем постоянная гипоксия.

В последние годы в многочисленных работах приводятся данные о том, что развитие гипертензивной артериопатии у животных со спонтанной гипертензией и у людей с гипертонической болезнью (эссенциальной гипертензией) может быть обусловлено первичными нарушениями свойств гладкомышечных клеток артерий. О первичности таких нарушений свидетельствуют, в частности, данные об изменениях структурных, функциональных и метаболических характеристик гладкомышечных клеток не только в артериальной стенке, но и в стенке вен, где, как известно, никаких гемодинамических нарушений при артериальной гипертензии, как правило, не наблюдается (Greenberg and Wilborn, 1982; Kwan and Daniel, 1981; Simon et al., 1980; Greenberg, 1981).

Среди функциональных изменений сосудистых гладких мышц, которым принадлежит важная роль в развитии гипертензивной артериопатии и повышении сопротивления сосудистого русла, отмечают снижение трансмембранного потенциала гладкомышечных клеток, что вызывает повышение их тонического напряжения, увеличение концентрации ионов Na и Ca в цитозоле гладкомышечных клеток, усиление биосинтеза kontraktilных и других белков, приводящее к гипертрофии гладкомышечных волокон, повышение чувствительности сосудистых гладких мышц к действию прессорных агентов (Friedman, 1983; Baudoin-Legros et al., 1986; Frishman et al., 1986; Zidek et al., 1986; Mc Carron et al., 1987). По мнению многих авторов, ведущими среди перечисленных изменений являются нарушения в электролитном составе гладкомышечных клеток. В настоящее время накоплен огромный фактический материал, свидетельствующий о нарушениях барьерной функции липидного бислоя плазматической мембраны гладкомышечных клеток, а также механизмов активного и пассивного транспорта

ионов через клеточные мембраны у спонтанно гипертензивных животных и у людей с первичной артериальной гипертензией. Обнаруженные нарушения Na^+ - K^+ -АТФ-азы, Na^+ - K^+ -котранспорта, Na^+ - Na^+ -контртранспорта, Na^+ - Ca^{2+} -обменного механизма и Ca^{2+} -АТФ-азы послужили основанием формирования т.н. мембранной концепции патогенеза гипертензивных состояний, рассматривающей первичную артериальную гипертензию как патологию клеточных мембран (Ю.В.Постонов и С.Н.Орлов, 1987; Resnick, 1987; Karanja and McCarron, 1986; Zidek, 1986). В соответствии с этой концепцией увеличение концентрации ионов Na и Ca в цитозоле гладкомышечных клеток может быть обусловлено наследственными дефектами вышеперечисленных транспортных механизмов, либо появлением у гипертензивных особей гуморальных факторов, нарушающих электролитный обмен между клеткой и внеклеточной средой. К таким факторам, в частности, относится оубаино- или строфантиноподобное вещество эндогенного происхождения, обладающее свойствами ингибитора Na^+ - K^+ -АТФ-азы и регулярно обнаруживаемое у крыс со спонтанной гипертензией и у лиц, страдающих гипертонической болезнью (Glynn, 1982; Blaustein and Hamlyn, 1984; Aronson, 1984; Haddy and Pamnani, 1985; Sagnella et al., 1986; Masugi et al., 1987). Получены данные об угнетении Na^+ - K^+ -АТФ-азы гладкомышечных клеток сосудов не только в условиях первичной, но и вторичной (почечной) артериальной гипертензии (Pamnani et al., 1981).

В связи с тем, что поддержание электролитного гомеостаза в гладкомышечных клетках сосудов обеспечивается механизмами активного транспорта, можно предположить, что наблюдаемое при гипертензии повышение концентрации ионов Na и Ca в цитозоле клеток может иметь в своей основе, помимо уже названных мембранных дефектов, и первичное нарушение энергообеспечения Na^+ - K^+ - Ca^{2+} -насосов и сопряженных с их работой механизмов.

Указанное соображение, а также возможная роль метаболических нарушений в развитии гипертензивной артериопатии предопределяют большой интерес к состоянию энергетического обмена сосудистой стенки в условиях развития разных форм артериальной гипертензии.

11.2. Нарушения энергетического обмена сосудистой стенки в условиях экспериментальной гипертензии

11.2.1. Реноваскулярная гипертензия

В 1934 году Goldblat впервые предложил экспериментальную модель артериальной гипертензии, основанную на нарушении кровообращения в почках. Воспроизводимая путем частичного сужения просвета обеих почечных артерий или путем сужения просвета одной почечной артерии и удаления второй почки хроническая гипертензия используется сегодня для выяснения роли почечных механизмов в патогенезе гипертензивных состояний.

Изучение метаболизма артериальной стенки в условиях развития реноваскулярной гипертензии привело многих исследователей к выводу о повышении интенсивности энергетического обмена в сосудистой ткани.

Еще в 1959 году Daly and Gurgide продемонстрировали повышение интенсивности тканевого дыхания и активности цитохромоксидазы в артериальной стенке крыс с почечной гипертензией. Было показано, что интенсивность потребления кислорода аортальной тканью гипертензивных крыс на 57%, а активность цитохромоксидазы - на 70% выше, по сравнению с соответствующими показателями контрольных животных.

В более поздней работе Daly (1976) установил повышение скорости утилизации меченой глюкозы стенкой аорты крыс с реноваскулярной гипертензией. Так оказалось, что при артериальной гипертензии интенсивность включения меченого углерода в молочную кислоту возрастает на 66%, в CO_2 - на 150%, в липиды - на 50% по сравнению с контролем. Увеличивается и доля процессов полного окисления в утилизации поглощенной глюкозы, если сравнивать их с процессами гликолитического расщепления.

Повышение окислительной активности аортальной стенки у гипертензивных крыс обнаружили также Seidel and Strong (1986). Они отметили, что интенсивность потребления кислорода препаратами крысиной аорты возрастает более чем на 90%, при этом интенсивность образования молочной кислоты в аэробных условиях остается без изменений.

В гистохимических исследованиях, выполненных Ю.В.Постновым (1967), показано существенное повышение активности ряда ферментов энергетического обмена, в частно-

сти НАД- и НАДН-диафоразы, малат- и сукцинатдегидрогеназы, АТФ-азы в аортальной стенке крыс с почечной гипертензией. Есть сведения о повышении активности и 5-нуклеотидазы в стенке аорты гипертензивных крыс (Oka and Angrist, 1967; Zemplenyi, 1968).

Данные об активации энергетического обмена в артериальной ткани при реноваскулярной гипертензии получены не только у крыс. Fischer and Geller (1960) установили существенное повышение интенсивности тканевого дыхания и у гипертензивных кроликов. Было показано, что потребление кислорода препаратами дуги аорты возрастает почти в 3 раза, грудной аорты - на 50%, брюшной аорты - в 2 раза. По данным Carlier et al. (1985), в аортальной стенке кроликов с реноваскулярной гипертензией имеет место увеличение отношения АДФ/АТФ, что может свидетельствовать о более интенсивной утилизации АТФ по сравнению с ее ресинтезом.

Отмеченное многими авторами повышение интенсивности энергетического обмена в артериальной стенке при почечной гипертензии может быть обусловлено увеличением относительного количества гладкомышечных клеток в сосудистой ткани или же истинным повышением метаболической активности сосудистых гладких мышц.

Более вероятным является второй механизм, поскольку Gown and Benditt (1982) показали, что количество гладкомышечных клеток в артериальной стенке гипертензивных животных существенно не меняется. Вместе с тем, по данным этих авторов, значительно возрастает количество клеток, имеющих тетраплоидный набор хромосом.

Следует отметить, что не во всех исследованиях удается обнаружить активацию энергетического обмена в артериальной ткани при реноваскулярной гипертензии. Так, Villasante et al. (1954) не смогли установить каких-либо изменений в интенсивности потребления кислорода в артериях гипертензивных крыс, а Zemplenyi (1974), более того, обнаружил уменьшение активности ферментов цикла Кребса в аорте крыс при воспроизведении рассматриваемой экспериментальной модели артериальной гипертензии.

11.2.2. Коарктационная гипертензия

В 1966 году St. Clair et al., изучили основные показатели энергетического обмена артериальной стенки у свиней после создания артериальной гипертензии путем сужения (коарктации) аорты.

В выполненных исследованиях были отмечены существенные различия в интенсивности энергетического обмена пре- и постстенотических участков аорты. Так оказалось, что интенсивность поглощения глюкозы и образования молочной кислоты престенотическими участками аорты в 2 раза, а интенсивность потребления кислорода - почти в 6 раз выше, чем препаратами, приготовленными из постстенотических участков. Процент калорий, получаемых за счет гликолитических процессов, в престенотических отделах аорты составлял 54,3%, в то время как в постстенотических - 85,4%.

Сопоставление по этим же показателям престенотических отделов аорты гипертензивных животных с аортой контрольных свиней не выявило каких-либо существенных различий между ними, за исключением интенсивности поглощения глюкозы, которая в аорте свиней с коарктационной гипертензией оказалось на 35% выше по сравнению с контрольными животными.

Не обнаружено существенных различий в интенсивности энергетического обмена стенки коронарных артерий у контрольных и гипертензивных животных.

11.2.3. ДОКА-солевая гипертензия

В исследованиях, проводимых с целью выяснения этиологии и патогенеза гипертензивных состояний, широкое распространение получила экспериментальная модель артериальной гипертензии, воспроизводимой путем введения животным минералокортикоидов (альдостерона, дезоксикортикостерона ацетата - ДОКА) на фоне повышенного поступления поваренной соли в организм.

В целом ряде работ было показано, что развитие ДОКА-солевой артериальной гипертензии у животных сопровождается активацией энергетического обмена в стенке крупных артериальных сосудов. Первые данные об этом были получены Daly and Gurpide (1959), показавшими увеличение интенсивности потребления кислорода (на 40%) и повышение активности цитохромоксидазы (на 65%) в аортальной стенке гипертензивных крыс. В дальнейшем Ю.В.Постнов (1967) с помощью гистохимических методов продемонстрировал повышение активности ряда ферментов энергетического обмена (НАД- и НАДН-диафороазы, сукцинатдегидрогеназы, АТФ-азы) в аорте крыс с ДОКА-солевой артериальной гипертензией.

В 1984 году McMahon and Paul, изучая базальный уровень метаболизма в аортальной стенке гипертензивных крыс и его изменения при внесении в среду KCl, установили, что интенсивность потребления кислорода полностью расслабленными аортальными полосками гипертензивных животных на 70% превышает величину этого показателя контрольных крыс, в то время как интенсивность образования молочной кислоты остается без изменений. Выполненные расчеты показали, что базальный уровень ресинтеза АТФ в аортальной ткани крыс с ДОКА-солевой гипертензией почти в 2 раза выше по сравнению с контрольными животными. Подобную картину, а именно повышение окислительной активности стенки аорты на фоне неизменной продукции молочной кислоты, наблюдали также Seidel and Seidel (1986), изучая некоторые показатели энергетического обмена сосудов в условиях длительного введения крысам ДОКА и поваренной соли.

Существенные различия между сосудами контрольных и гипертензивных животных отмечаются при сопоставлении степени активации энергетического обмена артерий в условиях вызванного KCl изометрического напряжения.

Показано, что воздействие KCl сопровождается почти двухкратным увеличением интенсивности потребления кислорода и ресинтеза АТФ в аортальных полосках контрольных животных по сравнению с базальным уровнем окислительной активности. Активация тканевого дыхания и ресинтеза АТФ в аортальной стенке гипертензивных крыс в этих условиях значительно менее выражена и составляет 32-37% от исходного уровня (McMahon and Paul, 1984). В этих же исследованиях было установлено, что у крыс с ДОКА-солевой гипертензией на работу $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -насоса гладкомышечных клеток аорты расходуется в 2 раза больше АТФ, чем у контрольных животных. Вместе с тем сократительная активность гладких мышц и механические свойства аорты при гипертензии не меняются (McMahon and Paul, 1984; Hermsmeyer, 1986).

Следует отметить, что вывод об активации энергетического обмена артериальных сосудов при ДОКА-солевой гипертензии подтверждается не во всех исследованиях. Так, Zemplenyi (1968) отметил уменьшение активности малатдегидрогеназы и АТФ-азы в аортальной стенке крыс с ДОКА-солевым воздействием. В этих же исследованиях автор не обнаружил каких-либо изменений активности лактатдегидрогеназы и 5-нуклеотидазы в аортальной ткани подопытных животных. Анализируя данные Zemplenyi, следует иметь в виду, что актив-

ность ферментов сосудистой стенки может меняться в зависимости от длительности гипертензии. К такому выводу можно прийти на основании работ Oka and Angrist (1965, 1967), отметивших повышение активности 5-нуклеотидазы в ранние сроки моделирования ДОКА-солевой гипертензии, а падение - в поздние.

Интересным является тот факт, что изменения ферментативной активности в стенке крупных артерий обнаруживаются раньше, чем в более мелких артериальных сосудах.

11.2.4. Наследственно обусловленная спонтанная гипертензия

В настоящее время во многих лабораториях мира широко используется модель спонтанной гипертензии у крыс, у которых повышение артериального давления является наследственно обусловленным свойством, передающимся потомкам. По мнению многих исследователей, модель спонтанной гипертензии у крыс является наиболее близким аналогом эссенциальной гипертензии у человека.

В последние годы появился ряд работ, в которых изучены некоторые показатели энергетического обмена в артериальной стенке спонтанно гипертензивных крыс. В 1981 году Arner and Hellstrand показали, что интенсивность тканевого дыхания, определяемая в условиях полного расслабления сосудистых полосок, в грудной аорте крыс с гипертензией на 17% выше, чем у нормотензивных животных. В то же время различия в окислительной активности воротных вен, полученных от контрольных и подопытных животных, оказались незначительными. Сокращение аортальной и венозной полосок в ответ на внесение в среду KCl сопровождается почти двухкратным увеличением потребления кислорода. Степень активации дыхания в сосудах гипер- и нормотензивных крыс была почти одинаковой. Не обнаружено каких-либо различий в интенсивности образования молочной кислоты в полностью расслабленных полосках артерий и вен, полученных от контрольных и подопытных животных. При внесении в среду KCl отмечается уменьшение продукции лактата в аортальной стенке нормотензивных и гипертензивных крыс, в то время как в препаратах воротной вены демонстрируется противоположный эффект - активация гликолиза как у одних, так и у других животных. Следует отметить, что у гипертензивных крыс интенсивность образования молочной кислоты в стенке воротной вены возрастает в большей степени, чем у нормотензивных животных.

Данные Arner and Hellstrand (1981) нашли свое подтверждение в работе Seidel and Strong (1986), обнаруживших статистически значимое повышение интенсивности потребления кислорода (на 34%) в аортальной стенке спонтанно гипертензивных крыс по сравнению с контрольными. При этом интенсивность гликолиза в артериальной ткани тех и других животных была почти одинаковой.

Изучение целого ряда ферментов в сосудистой стенке крыс со спонтанной гипертензией позволило выявить разнонаправленные изменения их активности. Так, было установлено уменьшение активности ферментов энергетического обмена (лактатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы, АТФ-азы) на фоне повышения активности 5-нуклеотидазы, кислой и щелочной фосфатаз (Mrhova et al., 1981). Был сделан вывод об уменьшении удельного веса полного окисления и повышении доли гликолиза в энергообеспечении аортальной стенки гипертензивных крыс. Об этом, в частности, свидетельствовал факт уменьшения содержания "аэробных" изоферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ_{1,2}) и увеличение "анаэробных" ее фракций (ЛДГ_{4,5}).

По данным Manject and Sim (1987), развитие спонтанной гипертензии у крыс сопровождается существенным уменьшением АТФ-азной активности эндотелиальных и гладкомышечных клеток аорты.

Представленные в настоящей главе данные об интенсивности энергетического обмена крупных сосудов в условиях воспроизведения разных экспериментальных моделей артериальной гипертензии противоречивы. Имеются многочисленные сведения о повышении метаболической активности сосудистых гладких мышц у гипертензивных животных. В то же время нельзя игнорировать данные тех работ, в которых отмечено угнетение энергетического обмена кровеносных сосудов в условиях гипертензии. Очевидно, характер изменений обмена веществ в сосудистой стенке при гипертензии находится в зависимости от степени функциональных изменений сосудистых гладких мышц. Повышение нагрузки на ионные насосные механизмы, возникающее на начальных этапах развития артериальной гипертензии, требует активации процессов, обеспечивающих энергией механизмы активного транспорта. Однако, если степень активации энергопродуцирующих систем будет недостаточна для удовлетворения потребностей клеток в энергии, может сложиться ситуация дефицита макроэргических соединений. Опасность такой ситуации состоит в том, что окажется невозможным поддержание внутриклеточного гоме-

остаза, а возникающие в связи с этим нарушения электролитного состава, рН и др. приведут к угнетению функции энергопродуцирующих механизмов. Таким образом, установившееся на первых этапах развития артериальной гипертензии повышение интенсивности тканевого дыхания и связанного с ним ресинтеза АТФ может завершиться угнетением этих процессов и развитием, как следствие, гипертензивной артериопатии. Однако, временные и качественные характеристики подобного рода двухфазных изменений энергетического метаболизма в артериальной стенке в условиях гипертензии требуют дальнейшего изучения.

ГЛАВА 12

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН В СТЕНКЕ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

12.1. Сахарный диабет как фактор риска склеротических поражений сосудов

Поражение кровеносных сосудов при сахарном диабете является событием, часто сопровождающим и осложняющим течение этого заболевания. Вовлечение в патологический процесс сосудов разного калибра и функционального назначения послужило поводом для разделения обусловленных диабетом сосудистых поражений на две группы: макроангиопатии и микроангиопатии. В связи с тем, что объектом изучения метаболизма сосудистой стенки являются крупные сосуды, в настоящей главе мы остановим своё внимание только на макроангиопатиях.

Давно известно, что сахарный диабет сопровождается развитием дистрофически-склеротических изменений в стенке крупных артериальных сосудов. Наиболее частой разновидностью таких поражений является атеросклероз с характерными для него признаками липидной инфильтрации и пролиферации клеточных элементов. В то же время отмечено, что довольно часто, особенно в артериях нижних конечностей, возникающие изменения носят черты артериосклероза менкеберговского типа и проявляются признаками некроза и кальцификации средней оболочки артерий (Fuchs et al., 1985; Niskanen et al., 1990; 1994; Chantelau et al., 1995; Cronin et al., 1996; Lehto et al., 1996).

В настоящее время принято считать, что сахарный диабет является одним из наиболее важных факторов риска атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний. Об этом свидетельствуют полученные во многих странах мира данные клинических и эпидемиологических исследований. Установлено, что частота развития атеросклероза и выраженность основных его проявлений у больных сахарным диабетом существенно выше по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием (Clarkson et al., 1976; Mancini et al., 1983; Maser et al., 1991). При сахарном диабете не только повышается заболеваемость атеросклерозом, но и отмечается его развитие в более молодом возрасте, причём утрачивается обычно присущая молодым женщинам устойчивость к ишемической болезни сердца (А.Н.Климов, 1977). Если у больного сахарным диабетом имеется ещё и артериальная гипертензия, то риск возникновения инсульта возрастает в 6 раз по сравнению со здоровыми людьми.

Вопрос о причинах и механизмах развития макроангиопатий при сахарном диабете является сложным и всё ещё далёким от своего решения. Всё многообразие точек зрения по этой проблеме в основном укладывается в рамки двух концепций: собственно диабетической и инсулиновой.

В соответствии с первой в основе развития диабетических макроангиопатий лежат присущие диабету многочисленные нарушения гомеостаза, в частности гипергликемия, нарушения липидного состава крови (гиперхолестеринемия, гиперлипопротеинемия), ацидоз, гиперкоагуляция и др. Большое значение сторонниками этой концепции придаётся общим нарушениям липидного обмена, закономерно возникающим у больных сахарным диабетом. Отмечено, что у таких больных, как правило, развивается выраженная гиперлипопротеинемия, обусловленная в основном увеличением содержания в плазме крови липопротеидов очень низкой плотности.

Вместе с тем, в некоторых случаях атеросклероз у больных сахарным диабетом протекает без выраженного увеличения уровня липидов в крови. Подобные факты направили усилия многих исследователей на поиск качественных особенностей липопротеидов крови при сахарном диабете. Было показано, что в условиях развития сахарного диабета в крови могут появиться т.н. "модифицированные" липопротеиды, обладающие более выраженными, чем нативные липопротеиды, атерогенными свойствами. К таким модифицированным белково-липидным комплексам относятся обнаруженные при сахар-

ном диабете гликозилированные и ацетоацетилированные липопротеиды: липопротеиды, изменённые в результате перекисного окисления липидных их компонентов; комплексы липопротеидов с конечными и промежуточными продуктами перекисного окисления липидов (малоновым диальдегидом и др.).

В последнее время появились данные, свидетельствующие о возможной патогенетической роли гипергликемии в развитии макроангиопатий. Было показано, что при высоких концентрациях глюкозы, наблюдаемых у больных сахарным диабетом, активируются процессы неферментативного химического взаимодействия глюкозы с белковыми компонентами крови и сосудистой стенки (реакция гликозилирования). Важное значение этих реакций в патогенезе атеросклероза может состоять как в повышении атерогенных свойств липопротеидов плазмы крови путём их модификации, так и в изменении свойств клеточных и внеклеточных белковых компонентов самой сосудистой стенки (Schleicher et al., 1981).

Основу так называемой инсулиновой концепции развития макроангиопатий составляет положение о том, что причиной развития атеросклероза при сахарном диабете является не инсулиновая недостаточность и связанные с ней гомеостатические нарушения, а, наоборот, сам инсулин (Stout, 1976, 1985; Flodin, 1986). По данным Stout (1976), состояние гиперинсулинемии у больных сахарным диабетом может быть эндогенным в случаях инсулинрезистентного диабета (тип 2) и экзогенным при лечении инсулинозависимого диабета (тип 1), когда количество вводимого извне инсулина в силу ряда причин превышает производительность β -клеток островков поджелудочной железы в естественных условиях.

В качестве доказательств важной роли инсулина в развитии атеросклероза приводятся данные клинических, эпидемиологических и экспериментальных исследований.

Показано, что у большинства больных атеросклерозом существенно увеличен инсулиновый ответ на пероральный приём глюкозы. Этот ответ проявляется более высоким уровнем гиперинсулинемии, чем у здоровых лиц (Stout, 1985).

В эпидемиологических исследованиях установлено, что в популяциях людей, в которых регистрируется высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, инсулиновый ответ на приём глюкозы более выражен, чем у представителей популяций с низким риском таких заболеваний.

К наиболее важным экспериментальным доказательствам инсулиновой концепции атеросклероза относятся опыты Duff and McMillan (1949) и McGill and Holman (1949), в которых показано, что инсулиновая недостаточность тормозит развитие экспериментального холестеринавого атеросклероза у животных. Такой вывод был сделан на том основании, что у кроликов с аллоксановым диабетом, находившихся на атерогенной холестериновой диете, частота и выраженность атеросклеротических поражений намного ниже, чем у контрольных животных, получавших такой же рацион. Весьма интересным является тот факт, что уменьшение восприимчивости диабетических животных к экспериментальному атеросклерозу проявляется на фоне более значительного, чем у контрольных животных, повышения уровня холестерина и липидов в плазме крови. Введение кроликам с аллоксановым диабетом инсулина повышает чувствительность артериальных сосудов к атерогенному холестеринovому воздействию до уровня, характерного для контрольных животных (Clarkson et al., 1976).

Cruz et al. (1961) на собаках с аллоксановым сахарным диабетом выполнили эксперименты, сущность которых состояла в том, что в правую бедренную артерию ежедневно в течение 26-28 недель вводили инсулин, а в левую - физиологический раствор. Авторы отметили пролиферативные изменения в интиме и утолщение средней оболочки артерий правой конечности и отсутствие каких-либо изменений в сосудах противоположной стороны.

Показано, что при переводе кур с высокохолестеринового рациона на обычный наступает регрессия атеросклеротических поражений. Обратное развитие атеросклероза не происходит, если такой переход сопровождается введением животным инсулина (Stout, 1985).

Известно, что эстрогены предупреждают развитие экспериментального атеросклероза у кур. При введении курам инсулина предупреждающее действие эстрогенов в отношении атеросклероза устраняется (Stout, 1985).

В культуре ткани инсулин активирует биосинтез липидов в гладкомышечных клетках сосудов, повышает их пролиферативную способность, стимулирует активное поглощение липидов. По данным Stout (1985), инсулин является фактором роста по отношению к гладкомышечным клеткам кровеносных сосудов. Этим обусловлены пролиферативные изменения в артериальной стенке в условиях гиперинсулинемии.

Повреждение артериальной стенки в условиях развития сахарного диабета может возникнуть в результате прямых и опосредованных влияний нарушенного гомеостаза на гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов.

Опосредованные механизмы развития макроангиопатий связаны с нарушениями питания сосудистой стенки и её нервно-трофического обеспечения.

Установлено, что в процессе развития сахарного диабета закономерно возникают нарушения питания артериальной стенки со стороны адвентации (А.С.Ефимов, 1973; Moss et al., 1968). Основу таких нарушений составляют изменения, которые, по существу, являются проявлениями диабетической микроангиопатии в системе *vasa vasorum*. Это прежде всего увеличение просвета микрососудов (чаще всего венул), повышение проницаемости эндотелия капилляров, утолщение базальной мембраны, нарушения реологических свойств крови.

В целом ряде работ отмечены изменения питания артериальной стенки и со стороны эндотелия. В экспериментальных исследованиях показано, что развитие сахарного диабета сопровождается нарушениями барьерной функции эндотелия крупных артериальных стволов в связи с повреждением эндотелиальных клеток (В.В.Долгов с соавт., 1981; Minick, 1982). Существуют предположения и ряд доказательств того, что повреждение эндотелия при сахарном диабете может быть обусловлено собственно гипергликемией, ацетоуксусной кислотой, ацидозом и некоторыми другими факторами (Krug and Mas-smann, 1977). Есть точка зрения, что повышение проницаемости эндотелия сосудов является одним из ведущих местных механизмов развития атеросклероза у больных сахарным диабетом (Orlidge and Hollis, 1982).

Наряду с нарушениями питания сосудистой стенки определённое значение в патогенезе диабетических макроангиопатий придают и нейродистрофическому механизму. Реализация его возможна в связи с тем, что развитие сахарного диабета сопровождается повреждениями периферических нервов, в том числе и тех, которые иннервируют сосудистую стенку. Возникающее в результате диабетической нейропатии нарушения нервной трофики могут способствовать развитию дистрофически-склеротических изменений в сосудистой стенке (Ostrowski, 1983; Fuchs et al., 1985).

Повреждение клеточных элементов сосудистой стенки при сахарном диабете может возникать и в результате непосредственного влияния на сосуды метаболических повреждаю-

щих факторов, появляющихся в результате обусловленных диабетом нарушений постоянства внутренней среды организма. При этом следует учитывать, что повреждению сосудистой стенки способствует повышенная чувствительность всех соматических клеток организма, в т.ч. и гладкомышечных клеток сосудов, к действию различных повреждающих агентов (Vracko and Benditt, 1974).

Многие исследователи сходятся на том, что несмотря на многообразие патогенетических механизмов, вовлекаемых в развитие диабетических макроангиопатий, ведущая роль в повреждении сосудистой стенки принадлежит всё же первичным нарушениям метаболизма клеточных элементов. Эти нарушения, по-видимому, являются частным проявлением обусловленных диабетом общих расстройств углеводного, жирового и белкового обмена в организме.

12.2. Нарушения энергетического обмена артериальной стенки в условиях экспериментального сахарного диабета

Данные многочисленных исследований, выполненных на животных с экспериментальным сахарным диабетом (аллоксановым, стрептозотоциновым, наследственно обусловленным и др.), позволяют придти к очень важному заключению об угнетении процессов энергетического обмена в стенке кровеносных сосудов в условиях развития диабетических макроангиопатий. Одним из фактов, положенных в основу такого вывода, являются данные о существенном уменьшении интенсивности поглощения глюкозы препаратами артериальных сосудов диабетических животных. Сведения об этом были получены в опытах на кроликах и крысах с аллоксановым сахарным диабетом и на чистой линии хомяков, у которых сахарный диабет является наследственно обусловленным признаком (Wertheimer and Ben Tor, 1960, 1961, 1962; Mulcany and Winegrad, 1962; Yalcin and Winegrad, 1963; Winegrad et al., 1965; Chovanian et al., 1974; Dahlkvist et al., 1984). По данным разных авторов, степень уменьшения интенсивности поглощения глюкозы аортальной стенкой животных с сахарным диабетом колеблется от 20 до 50%. Угнетение захвата глюкозы аортальной стенкой отмечается только у молодых крыс с аллоксановым диабетом (возраст 6-7 мес) и не наблюдается у старых животных (Wertheimer and Ben Tor, 1962). Показано, что на интенсивность поступления глюкозы в аортальную стенку существенное влияние оказыва-

ет наличие или отсутствие кетонемии. Так, если у хомяков с наследственно обусловленным диабетом без кетонемии уменьшение интенсивности поглощения глюкозы составляет 22%, то при накоплении кетоновых тел эта разность достигает 42% (Chobanian et al., 1974).

Анализ возможных причин, обуславливающих угнетение захвата глюкозы сосудистой стенкой при сахарном диабете, позволяет выделить несколько заслуживающих внимания факторов.

1. Нарушение транспорта глюкозы через плазматическую мембрану гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов.

Этот, казалось бы, естественный для сахарного диабета механизм вызывает большие сомнения. С одной стороны, доказано, что транспорт глюкозы в гладкомышечные клетки сосудов не зависит от инсулина (подробно об этом речь пойдёт ниже), а следовательно, инсулиновая недостаточность сама по себе не должна влиять на транспорт глюкозы в сосудистую стенку. С другой стороны, Chobanian et al. (1974) показали, что, в отличие от глюкозы, поглощение неметаболизируемого её деривата - 2-дезоксиглюкозы - у диабетических животных остаётся таким же по интенсивности, как и у контрольных. На основании этих данных авторы пришли к выводу о том, что уменьшение поступления глюкозы в сосудистую стенку при сахарном диабете не является следствием нарушения её транспорта в клетки.

Вместе с тем следует отметить, что наблюдаемые при сахарном диабете расстройства обмена веществ в сосудистой стенке по своему характеру являются такими же, как и при голодании, когда имеет место нарушения поступления глюкозы в сосудистую ткань в результате возникающей алиментарной гипогликемии (Dahlkvist and Arnqvist, 1986).

2. Нарушение фосфорилирования глюкозы в клетках сосудистой стенки.

В литературе имеются сведения о существенном угнетении активности гексокиназы, обеспечивающей фосфорилирование глюкозы в ткани кровеносных сосудов. Такие изменения описаны в аортальной стенке при аллоксановом диабете у кроликов (Yalcin and Winegrad, 1963; Winegrad et al., 1965), при стрептозотоциновом диабете у крыс (Agren and Arnqvist, 1981; Dahlkvist, 1984). Нефосфорилированная глюкоза не может подвергаться катаболическим превращениям в клетках, в связи с чем ограничивается и её захват из окружающей сосудистую стенку среды.

3. Нарушение процессов, обеспечивающих утилизацию глюкозы в сосудистой стенке.

Реальность существования этого механизма подтверждается достаточно большим количеством экспериментальных доказательств.

Так, во многих исследованиях установлено, что в артериальной ткани диабетических животных наблюдается существенное уменьшение интенсивности включения углеродной метки из равномерно меченой глюкозы во все классы изученных веществ: молочную и пировиноградную кислоту, CO_2 , гликоген, липиды, белки, гликозаминогликаны (Yalcin and Winegrad, 1963; Winegrad, 1965; Newmark et al., 1972; Chobanian et al., 1974; Dahlkvist, 1984).

Показано, что у кроликов и крыс с аллоксановым диабетом уменьшается интенсивность образования молочной кислоты при инкубации аортальных полосок в среде с глюкозой (Mulcany and Winegrad, 1962; Yalcin and Winegrad, 1963; Winegrad et al., 1965; Newmark et al., 1972). Наряду с этим отмечается уменьшение содержания гликогена в аортальной ткани диабетических животных (Newmark et al., 1972). Об уменьшении интенсивности гликолитического расщепления глюкозы в условиях аллоксанового диабета свидетельствуют также данные Zempenyi et al. (1962), установивших угнетение активности лактатдегидрогеназы в аортальной стенке крыс уже на 7-10-й день после введения аллоксана.

Тот факт, что у животных с экспериментальным диабетом наряду с уменьшением суммарной активности лактатдегидрогеназы отмечается уменьшение процентного содержания "аэробных" изоферментов этого фермента ($\text{ЛДГ}_{1,2}$) и увеличение содержания его "анаэробных" фракций ($\text{ЛДГ}_{4,5}$), даёт основание полагать, что нарушения окислительной деградации глюкозы в сосудистой стенке при сахарном диабете ещё более выражены, чем нарушения гликолиза (Wohlrab and Gotze, 1974).

Такому выводу соответствуют данные об угнетении процессов тканевого дыхания в артериальной стенке животных с сахарным диабетом. Так, по данным Wertheimer and Ben Tor (1962), Marco and Van Bruggen (1962), A.D. Morrison et al. (1972), у крыс с аллоксановым диабетом интенсивность потребления кислорода аортальной стенкой уменьшается на 20-50% по сравнению с исходной. Через 2 недели от начала развития стрептозотоцинового диабета у крыс Dahlkvist (1981) отметил, что интенсивность окисления глюкозы в аортальной ткани умень-

шается в 8 раз, пирувата - 1,5-2 раза, β -гидроксипутирата - в 1,5 раза. Нарушение окисления экзогенной глюкозы аортальной стенкой начинается уже через 24 часа после введения стрептозотоцина.

Установлено, что у крыс с аллоксановым и стрептозотоциновым диабетом существенно уменьшается интенсивность образования CO_2 артериальной тканью из внесённой в среду глюкозы (Mulcany and Winegrad, 1962; Dahlkvist, 1984). Zemplenyi et al. (1962) отметили уменьшение активности сукцинатдегидрогеназы в аортальной стенке крыс через 7-10 дней после введения аллоксана.

Угнетение процессов гликолиза и окислительной деградации глюкозы не сопровождается какими-либо изменениями интенсивности пентозного цикла в артериях крыс с аллоксановым диабетом (Wertheimer and Ben Tor, 1962). Более того, Agren and Arnqvist (1981) отметили повышение активности одного из ключевых ферментов этого цикла - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы - в аортальной стенке крыс со стрептозотоциновым диабетом.

Нарушения ведущих энергопродуцирующих процессов (гликолиза, дыхания) в сосудах диабетических животных закономерно приводят к уменьшению содержания в сосудистой ткани основных макроэргических соединений. Об этом, в частности, свидетельствуют данные Agren and Arnqvist (1981) об уменьшении содержания АТФ при неизменной суммарной концентрации свободных адениновых нуклеотидов в артериальной ткани крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом. Наблюдаемое авторами повышение активности аденилаткиназы в этих условиях может свидетельствовать о включении "аварийных" механизмов ресинтеза АТФ, которые, однако, в силу ограниченных своих возможностей являются малоэффективными и, естественно, не могут компенсировать потерь, связанных с угнетением гликолиза и тканевого дыхания.

Следует отметить, что развитие экспериментального сахарного диабета сопровождается не только нарушениями катаболизма глюкозы в сосудистой стенке, но и расстройствами обмена липидов и белков.

Так при использовании меченого ацетата было показано существенное уменьшение интенсивности включения углерода в жирные кислоты и холестерин артериальной ткани диабетических крыс, более интенсивное накопление углеродной метки в CO_2 (Marco and Van Bruggen, 1962; Chobanian et al., 1974). Установлено, что у крыс с аллоксановым и стрептозотоцино-

вым диабетом нарушается включение аминокислот в молекулы белков сосудистой стенки (Ben Tor and Wertheimer, 1964; Arnqvist and Dahlkvist, 1979).

Таким образом, представленные здесь данные об угнетении метаболизма артериальной стенки в условиях развития сахарного диабета, в частности, данные о нарушениях катоболизма углеводов позволяют предположить, что наблюдаемое при диабете уменьшение интенсивности поступления глюкозы в сосудистую стенку может быть вторичным относительно первичных метаболических нарушений в артериальной ткани.

Поиск возможных причин угнетения энергетического обмена сосудистой стенки при сахарном диабете сегодня ограничивается в основном анализом двух факторов: инсулиновой недостаточности и гипергликемии.

По мнению многих авторов, наблюдаемые в сосудистой стенке расстройства метаболизма являются лишь местным проявлением тех обменных нарушений в организме, которые возникают в условиях инсулиновой недостаточности и обусловлены подавлением активности ферментов, участвующих во всех процессах утилизации глюкозы.

Было также высказано предположение, что обменные нарушения в сосудистой стенке при диабете могут быть каким-то образом связаны с явлением гипергликемии. К такому выводу пришли A. D. Morrison et al. (1972), показавшие, что увеличение концентрации глюкозы в инкубационной среде от 5 до 50 ммоль/л сопровождается уменьшением интенсивности поглощения кислорода и повышением интенсивности гликолиза в препаратах кроличьей аорты. Однако, Arnqvist (1973), опыты которого выполнялись на брыжеечных артериях быка, не подтвердил подобный вывод. Он пришёл к заключению, что увеличение концентрации глюкозы в среде свыше 11,1 ммоль/л не оказывает влияния на углеводный обмен в артериальной стенке. Автор считает, что в условиях гипергликемии на метаболизм сосудистой стенки оказывает влияние не сам факт повышения содержания глюкозы в крови, а колебания её концентрации, особенно выраженные при периодическом введении инсулина.

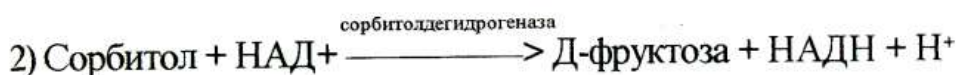
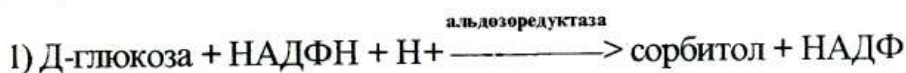
Есть сведения о том, что в процессе развития сахарного диабета имеют место не только количественные изменения обмена веществ и энергии в сосудистой стенке, но и происходит качественная перестройка метаболизма.

Эта перестройка прежде всего касается того, что при сахарном диабете, в отличие от нормального состояния, не глю-

коза, а иные субстраты являются основным источником энергии в сосудистой стенке (Dahlqvist et al., 1981). В качестве доказательства приводятся данные о том, что при инкубации аортальных полосок крыс с аллоксановым диабетом в среде, содержащей только глюкозу, через 2 часа отмечается существенное уменьшение содержания АТФ в артериальной ткани и уменьшение силы изометрического напряжения исследуемых препаратов (Carlsson and Arnqvist, 1981). Подобные изменения не наблюдаются при добавлении в среду β -гидроксibuтирата. Это, по мнению авторов, может свидетельствовать о том, что в условиях сахарного диабета кетоновые тела становятся важным энергетическим источником в сосудистой стенке.

По данным Winegrad et al. (1965), добавление в среду β -гидроксibuтирата в концентрации 10 ммоль/мл существенно не влияет на интенсивность поглощения глюкозы, продукцию лактата и содержание гликогена в артериальной стенке, но почти в 4 раза уменьшает интенсивность образования CO_2 .

Вторая качественная особенность метаболизма сосудистой стенки в условиях сахарного диабета состоит в активации т.н. полиолового (сорбитолового) пути превращения глюкозы. Конечными продуктами этого метаболического пути являются сорбитол и фруктоза, которые образуются в следующих реакциях:



Ферменты полиолового пути – альдозоредуктазу и сорбитолдегидрогеназу – удаётся обнаружить и в нормальной сосудистой стенке (Kirk, 1969; Clements et al., 1969; A.D. Morrison et al., 1972; Wissler, 1979; Srivastava et al., 1986), хотя физиологическое значение реакций этого пути в сосудах, как и в других органах и тканях, остаётся совершенно неясным. Выраженность полиолового пути в разных сосудах неодинакова. Так, по данным Kirk (1969), активность сорбитолдегидрогеназы в венозной стенке человека составляет лишь 28,5% от активности этого фермента в артериальной ткани.

В условиях развития экспериментального сахарного диабета наблюдается выраженная активация полиолового пути во многих органах и тканях, в т.ч. и в артериальной стенке. Об этом, в частности, свидетельствует повышение содержания сор-

битола и фруктозы в сосудистой ткани и усиленное освобождение фруктозы в среду (A.D. Morrison et al., 1972).

Активация полиолового пути при сахарном диабете обусловлена повышением концентрации глюкозы в крови до 20-50 ммоль/л. Этот метаболический путь, по существу, является шунтом, благодаря которому предотвращается повышение концентрации свободной глюкозы в клетке. Однако, происходящее при этом накопление сорбитола в клетках (плазматическая мембрана не проницаема по отношению к этому веществу) и связанное с ним повышение внутриклеточного осмотического давления с последующим отёком являются, по мнению ряда авторов, основной причиной повреждения клеток и развития ангиопатий (Srivastava et al., 1986).

12.3. Влияние инсулина на метаболизм сосудистой ткани в условиях нормы и при сахарном диабете

Выяснение механизмов развития метаболических нарушений в артериальной стенке при сахарном диабете, обусловленном инсулиновой недостаточностью, требует изучения влияний инсулина на обмен веществ в сосудистой ткани. Исследования, выполненные в этом направлении, позволили выделить ряд положений.

1. Ткань артериальных сосудов не является инсулиночувствительной. Инсулин не регулирует проницаемость плазматических мембран сосудистой стенки к глюкозе. Глюкоза в гладкомышечные клетки сосудов поступает по концентрационному градиенту путём облегчённой диффузии. Транспорт глюкозы в клетки сосудов не является тем звеном, которое в естественных условиях может ограничивать интенсивность углеводного и энергетического обмена в сосудистой стенке.

К таким выводам пришла группа исследователей во главе с Winegrad (Mulcanu and Winegrad, 1962; Yalcin and Winegrad, 1963; Winegrad et al., 1965), установившая, что инсулин в условиях *in vitro* и физиологических концентрациях *in vivo* не влияет на интенсивность поглощения глюкозы стенкой артериальных сосудов нормальных и диабетических животных.

Следует, однако, отметить, что в литературе можно встретить и положение о том, что инсулин активировал транспорт глюкозы в гладкомышечные клетки сосудов (Lynch and Paul, 1987). Однако, каких-либо фактических данных в пользу этого положения авторы не приводят.

2. В условиях *in vitro* инсулин не оказывает влияния на катаболизм глюкозы в артериальной стенке нормальных и диабетических животных.

В опытах Winegrad et al. (1965) было показано, что инкубация артериальных полосок кроликов с инсулином не сопровождается какими-либо изменениями таких интегральных показателей обмена глюкозы, как интенсивность потребления кислорода, образования CO_2 и молочной кислоты. В то же время наблюдается постоянное, хотя и минимальное, увеличение концентрации гликогена и включения углеродной метки в гликоген и общие липиды. По данным Urrutia et al. (1962), такие минимальные изменения могут быть связаны с присутствием периваскулярной жировой ткани в препаратах аорты. Тщательно освобождая аорту от жировой ткани и адвентиции, авторы показали, что инсулин не оказывает влияния как на окисление глюкозы, так и на включение углерода глюкозы в гликоген и липиды, в то время как в удалённой ткани отмечается существенный стимулирующий эффект инсулина.

Отсутствие непосредственного влияния инсулина на интенсивность метаболизма глюкозы в артериальной ткани было продемонстрировано у крыс, хомяков, кроликов, быков (Mulcany and Winegrad, 1962; Lundholm and Mohme-Lundholm, 1963; Yalcin and Winegrad, 1963; Chobanian et al., 1974; Dahlkvist and Arnqvist, 1985).

В исследованиях Wertheimer and Ben Tor (1960) показано, что в условиях *in vitro* только у молодых крыс не наблюдается изменений в поглощении глюкозы и потреблении кислорода аортальной стенкой. У старых же животных отмечается активация этих процессов под действием инсулина.

Lundholm and Mohme-Lundholm (1963) не выявили каких-либо изменений в интенсивности образования молочной кислоты из глюкозы при непосредственном влиянии инсулина на ткань брыжеечных артерий быков. В то же время авторы наблюдали обусловленное инсулином повышение интенсивности синтеза гликогена в изучаемых сосудах.

В опытах на культивируемых клетках аорты Capron et al. (1987) не смогли обнаружить каких-либо изменений метаболизма в ответ на внесение в инкубационную среду инсулина.

Следует, однако, привести и данные тех исследований, в которых всё же наблюдалось непосредственное влияние инсулина на метаболизм глюкозы в сосудах. Это данные о повышении интенсивности потребления кислорода культивируемыми клетками интимы аорты человека (Lazarini-Robertson, 1968),

увеличении интенсивности образования лактата в гладкомышечной ткани сосудов (Lynch and Paul, 1987), активации пентозного цикла в стенке аорты крыс (Somlyo and Somlyo, 1968).

Нечувствительность метаболизма артериальной стенки к инсулину в условиях *in vitro* демонстрируется не только на сосудах нормальных животных, но и на сосудах животных с различными моделями сахарного диабета.

Так при изучении аорты кроликов с аллоксановым сахарным диабетом показано, что 3-часовая инкубация сосудистых препаратов с инсулином не оказывает какого-либо влияния на существенно изменённые вследствие диабета показатели поглощения глюкозы, образования лактата и CO_2 , включения углерода глюкозы в гликоген и липиды (Mulcany and Winegrad, 1962; Yalcin and Winegrad, 1962; Winegrad et al., 1965). Подобная картина наблюдается и при инкубации с инсулином аортальных полосок крыс, у которых исходный метаболизм глюкозы нарушен в результате развития аллоксанового и стрептозотоцинового диабета (Newmark et al., 1972; Dahlkvist et al., 1981; Dahlkvist, 1984).

— 3. В условиях *in vivo* инсулин оказывает нормализующее влияние на метаболизм глюкозы в артериальной стенке, однако эффект этот является опосредованным и не зависит от гипогликемического влияния инсулина.

В исследованиях группы Winegrad (Mulcany and Winegrad, 1962; Yalcin and Winegrad 1963; Winegrad; et al., 1965) показано, что, в отличие от опытов *in vitro*, введение кроликам с аллоксановым диабетом инсулина в дозах, нормализующих концентрацию глюкозы в крови, вызывает повышение интенсивности поглощения глюкозы, образования лактата и CO_2 , включения меченого углерода в липиды аортальной стенки. При этом все изученные показатели достигают уровня, характерного для сосудов контрольных животных (без сахарного диабета). Отмеченный эффект инсулина проявляется не сразу, а только через 42-48 часов от начала его введения, что может свидетельствовать об опосредованном характере влияния инсулина на сосудистую стенку (Yalcin and Winegrad, 1963; Dahlkvist et al., 1981; Dahlkvist, 1984).

В опытах Agren and Arnqvist (1981) показано, что у крыс со стрептозотоциновым диабетом введение инсулина нормализует концентрацию АТФ в артериальной стенке и активность аденилаткиназы.

Chobanian et al. (1974) установили, что введение хомякам с наследственно обусловленной формой сахарного диабета

малых доз инсулина (0,6 ед./кг в день с 12-часовыми интервалами в течение 3 дней) нормализует концентрацию глюкозы и инсулина в крови, но не влияет на уменьшенную в процессе развития диабета интенсивность превращения глюкозы в лактат, CO_2 , липиды и гликоген. Для нормализующего метаболизм артериальной стенки эффекта необходимо введение гораздо больших доз инсулина (30 ед./кг в день).

Введение диабетическим животным инсулина устраняет нарушения не только углеводного, но и жирового обмена в артериальной стенке. Так, по данным Stout (1976), под действием инсулина повышается интенсивность биосинтеза холестерина, свободных жирных кислот, триглицеридов и фосфолипидов.

Поиск тех факторов, посредством которых инсулин нормализует метаболизм сосудистой стенки у диабетических животных, пока не привёл к каким-либо результатам. Успехи в этом направлении очень важны для понимания не только механизмов терапевтического эффекта инсулина, но и механизмов развития тех метаболических расстройств, которые возникают в сосудистой стенке при сахарном диабете.

В заключение главы следует отметить, что нарушение углеводного и энергетического обмена в сосудистой стенке при сахарном диабете является хорошо доказанным фактом. Несмотря на то, что конкретные механизмы таких нарушений до сих пор не выяснены, можно сказать, что расстройства энергообеспечения артериальной стенки, сопровождающие развитие сахарного диабета, являются одним из важных факторов, который необходимо учитывать при рассмотрении патогенеза диабетических макроангиопатий и принципов их коррекции.

ГЛАВА 13

НАРУШЕНИЕ ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

13.1. Роль инфекционных агентов в патогенезе склеротических поражений сосудов

Среди многообразия факторов, способных вызвать повреждение сосудистой стенки и ее склерозирование, важное место занимают инфекционные агенты (вирусы, бактерии) и продукты их жизнедеятельности. Выделяют два основных меха-

низма повреждающего действия микроорганизмов на сосудистую стенку: 1) непосредственное цитопатическое и цитотоксическое действие вирусов, бактерий, токсинов; 2) иммунное повреждение сосудистой стенки, опосредованное гуморальными и клеточными иммунными реакциями, возникающими в ответ на внедрение микроорганизмов.

13.1.1. Вирусы

Мысль о том, что вирусы могут быть одним из этиологических факторов развития ангиосклероза, возникла после того, как в эндотелиальных и гладкомышечных клетках артерий больных атеросклерозом и у животных со спонтанными поражениями артерий были выявлены вирусы семейства герпеса (Burch, 1974; Minick, 1982; Benditt et al., 1983; Gyorkey et al., 1984). В эксперименте показано, что инфицирование кур одним из вирусов герпеса, вызывающих болезнь Марека, приводит к развитию атеросклероза с такой же морфологической картиной поражений, как и у человека (Fabricant et al., 1980; Lopes-Virella and Virella, 1985; Hajjar et al., 1986). Установлено, что в патогенезе склеротических поражений сосудов могут принимать участие и другие вирусы, в частности вирус гепатита В, коксаки-вирус В4, цитомегаловирус (Benditt and Gown, 1980; Minick, 1982; Melnick et al., 1983; Tumilowicz et al., 1985).

Показано, что в реализации повреждающего действия вирусов на сосудистую стенку могут иметь значение следующие механизмы: 1) непосредственный цитопатический эффект с повреждением эндотелиальных и гладкомышечных клеток и обусловленным этим повышением проницаемости сосудистой стенки для липопротеидов и других высокомолекулярных компонентов плазмы крови; 2) активация пролиферативной активности клеток кровеносных сосудов; 3) влияние на ферментативные процессы, обеспечивающие обмен липидов в клеточных структурах сосудистой стенки.

Возможность непосредственного повреждающего действия на эндотелиальные и гладкомышечные клетки артериальной стенки продемонстрирована для целого ряда вирусов, в том числе для вирусов герпеса типа I и II, коксаки-вирусов, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Бар (Lyss et al., 1980; Minick, 1982; Lopes-Virella and Virella, 1985).

В культуре клеток показано, что целый ряд онкогенных вирусов способен повышать пролиферативную активность гладкомышечных клеток сосудов и существенно менять их фенотипические признаки. Так при воздействии вируса SV-40

происходит выраженное повышение интенсивности деления культивируемых гладкомышечных клеток кроличьей аорты. При этом отмечается появление липидных включений, количество которых резко возрастает при внесении в среду липопротеидов очень низкой плотности (Nachtigal et al., 1987).

В целом ряде исследований установлено, что вирусы герпеса при взаимодействии с культивируемыми гладкомышечными клетками артерий вызывают нарушения липидного обмена, проявляющиеся накоплением холестерина, его эфиров и других липидов (Fabricant et al., 1981; Hajjar et al., 1985). Есть основания полагать, что одним из механизмов таких изменений является угнетение лизосомальных гидролитических ферментов, обеспечивающих гидролиз эфиров холестерина и предотвращающих их накопление в клетках (Hajjar, 1986).

При действии вирусов в условиях целостного организма вполне возможен и аутоиммунный механизм повреждения сосудов, когда гуморальные и клеточные иммунные реакции направлены на собственные компоненты сосудистой стенки, измененные под действием вирусов (Benditt and Gown, 1980).

13.1.2. Бактерии, микробные токсины

Первые работы о возможном повреждающем влиянии бактерий и микробных токсинов на сосудистую стенку появились в конце прошлого и в начале нынешнего века. Было показано, что при целом ряде инфекционных заболеваний (сыпной и брюшной тиф, дифтерия, скарлатина) развиваются дистрофически-склеротические изменения в артериальной стенке, характеризующиеся явлениями некроза гладкомышечных клеток и кальцификацией (П.П.Коротовский, 1899; А.М.Вихерт с соавтор., 1970; П.Н.Киселев, 1971; Klotz, 1906; Thies, 1956). По своей морфологической картине такие поражения соответствуют артериасклерозу менкеберговского типа.

Развитие дистрофических изменений в артериальной стенке при инфекционных заболеваниях объясняют в основном непосредственным влиянием бактериальных экзо- и эндотоксинов на клеточные структуры сосудов.

Важное значение в развитии инфильтративных изменений в интима артерий придают повреждению эндотелиальных клеток микробными эндотоксинами. Показано, что таким повреждающим действием на сосудистый эндотелий обладают бактериальные липополисахариды - основной компонент эндотоксинов грам-отрицательных бактерий, в частности, кишечной палочки (Lopes-Virella and Virella, 1985; Kertulla et

al., 1986; Pesonen et al., 1987). Повреждение эндотелиоцитов связано прежде всего с нарушением физико-химических свойств их плазматических мембран под действием бактериальных липополисахаридов (Block et al., 1986).

В опытах Kertulla et al. (1986) удалось исключить возможность опосредованного влияния эндотоксинов на сосудистую стенку путем изменения концентрации и качественных характеристик плазменных липопротеидов. В то же время показано, что повреждение эндотелия может происходить в результате вызванной эндотоксином активации кровяных фагоцитов, которые путем выделения лизосомальных ферментов, основных катионных белков и свободных радикалов обуславливают эффект повреждения сосудистой стенки.

При целом ряде инфекционных заболеваний развитие дистрофически-склеротических изменений в артериальной стенке может быть связано с первичным нарушением микроциркуляции в системе *vasa vasorum*. По такому типу происходит развитие сосудистых поражений при сифилисе и инфицировании стафилококком (Moss et al., 1968; Nakata et al., 1968; Nakata and Shiomoya, 1973; Cliff, 1976).

В развитии поражений сосудистой стенки в условиях действия инфекционных агентов важное значение могут иметь иммунные и аутоиммунные механизмы повреждения, а именно:

1. Повреждающее действие на эндотелий циркулирующих в крови комплексов микроб-антитело, токсин-антитело с активацией системы комплемента и вовлечением в процесс клеток крови (моноцитов, лимфоцитов и др.);

2. Образование антител к собственным неизменным компонентам сосудистой стенки, обусловленное структурным подобием некоторых антигенов микробных частиц (например, стафилококков группы А, типы 4, 12) и антигенных детерминант ряда образований сосудов (например, компонентов базальной мембраны);

3. Образование аутоантител на измененные под действием микробов и токсинов собственные белки сосудистой стенки или же на комплексы микробов, токсинов с этими белками.

Приведенный здесь краткий обзор работ о механизмах повреждающего влияния микроорганизмов на сосудистую стенку свидетельствует о том, что данная проблема еще далека от своего решения и требуются дальнейшие поиски и исследования тех патогенетических механизмов, которые могут лежать в основе вирусного и микробного повреждения сосудов. Сре-

ди них важное значение могут иметь местные метаболические нарушения, в связи с чем никак нельзя обойти вниманием влияние микробов и продуктов их жизнедеятельности на обмен веществ в сосудистой стенке.

13.2. Нарушения энергетического обмена сосудистой стенки в условиях экспериментального туберкулеза

Вопросы влияния микроорганизмов и их токсинов на метаболизм сосудистой стенки, ее энергетический обмен в частности, являются совершенно неизученными.

Чтобы в какой-то степени восполнить имеющийся пробел, нами выполнены собственные экспериментальные исследования, в которых изучено влияние туберкулезной интоксикации на метаболизм артериальной и венозной стенки.

Выбор туберкулеза в качестве экспериментальной модели инфекционного процесса был обусловлен тем важным значением, которое приобрела проблема влияния туберкулеза и неспецифических заболеваний легких на атеросклеротический процесс в связи с широкой распространенностью сочетанных поражений органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.

В большинстве клинических исследований, посвященных этой проблеме, рассматривается влияние туберкулеза на жировой обмен в целом, на липидный состав и некоторые биохимические показатели плазмы крови больных (Г.Л.Гуревич, 1980; В.Е.Рубан, 1981; В.С.Камышников с соавт., 1984). В то же время совершенно неизученными являются местные сосудистые механизмы влияния туберкулезной палочки и ее эндотоксина и, в частности, их воздействие на метаболизм сосудистой стенки.

В выполненных нами опытах моделирование экспериментального туберкулеза у кроликов осуществлялось путем внутривенного введения животным 3-недельной культуры микобактерий туберкулеза *Bovinus* 8 в дозе 10 мг. Изучение основных показателей энергетического обмена артериальной и венозной стенки проводилось через 50-60 дней после заражения.

Как следует из таблицы 36, острая туберкулезная интоксикация у животных сопровождается уменьшением интенсивности поглощения глюкозы полосками грудной аорты, в то время как в других сосудах этот показатель остается без существенных изменений. В условиях развития экспериментального туберкулеза имеет место увеличение интенсивности образова-

Таблица 36
**ИНТЕНСИВНОСТЬ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В СТЕНКЕ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ КРОЛИКОВ С
 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЬЗОМ (мкМ/г-1/ч-1)**

		Количество животных	Поглощение глюкозы	Продукция молочной кислоты	Потребление кислорода	Интенсивность ресинтеза АТФ
Грудная аорта	контроль	6	9,6±0,14	8,50±0,27	9,67±1,11	56,31±5,65
	холестерин	7	7,72±0,63	10,07±0,50	7,00±0,57	44,59±3,23
	P		<0,05	<0,05	0,1>p>0,05	>0,05
Брюшная аорта	контроль	6	7,00±0,25	5,08±0,25	14,00±1,38	74,15±7,02
	холестерин	7	6,24±0,54	6,39±0,54	10,10±0,54	56,24±3,04
	P		>0,05	0,1>p>0,05	<0,05	0,1>p>0,05
Общая сонная артерия	контроль	6	6,10±0,14	6,19±0,23	24,16±2,16	125,43±10,90
	холестерин	7	6,82±0,53	7,16±0,83	18,34±1,07	97,62±5,94
	P		>0,05	>0,05	<0,05	0,1>p>0,05
Легочная артерия	контроль	6	9,30±0,30	10,11±0,30	23,28±2,11	124,91±10,71
	холестерин	7	9,11±0,49	12,01±0,89	17,47±1,18	98,20±6,23
	P		>0,05	0,1>p>0,05	<0,05	0,1>p>0,05
Задняя полая вена	контроль	6	10,60±0,32	3,00±0,33	52,95±3,16	264,23±15,83
	холестерин	7	9,70±0,55	4,14±0,57	45,67±1,88	229,45±9,61
	P		>0,05	>0,05	0,1>p>0,05	>0,05
Воротная вена	контроль	6	8,30±0,17	4,74±0,24	48,81±5,16	219,19±17,32
	холестерин	7	8,61±0,45	5,46±0,45	38,54±1,88	195,57±9,62
	P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: P - вероятность различий между контролем и опытом.

ния молочной кислоты в стенке грудной аорты. В брюшной и легочной артерии отмечается тенденция к повышению этого показателя, в остальных сосудах изменения продукции лактата оказались статистически недостоверными.

Изучение интенсивности потребления кислорода показало, что в условиях туберкулезной интоксикации нарушаются процессы тканевого дыхания в стенке брюшной аорты, общей сонной и легочной артерий. Подобные изменения, однако, менее выраженные, отмечаются также в грудной аорте и задней поллой вене. Данные расчета интенсивности образования АТФ свидетельствуют о некотором уменьшении скорости ресинтеза этого соединения в брюшной аорте, общей сонной и легочной артериях. При этом установлено, что экспериментальный туберкулез сопровождается повышением доли гликолиза и соответственно уменьшением удельного веса полного окисления в утилизации глюкозы как в полосках артерий, так и вен.

Таким образом, в выполненных нами исследованиях установлено, что острая туберкулезная интоксикация у кроликов сопровождается нарушениями энергетического обмена сосудистой стенки. Основными признаками этих нарушений являются уменьшение интенсивности окислительных процессов и повышение активности гликолиза в сосудистой ткани. Следует отметить, что в артериях – сосудах высокочувствительных к склеротическим поражениям – выявленные метаболические расстройства выражены в значительно большей степени, чем в венах, – резистентных к развитию ангиосклероза.

Полученные нами данные о нарушениях энергетического обмена сосудистой стенки при туберкулезе представляют интерес с точки зрения возможных механизмов влияния этого заболевания на атеросклеротический процесс.

В настоящее время существуют два противоположных взгляда на проблему взаимоотношений туберкулеза и атеросклероза. Одни исследователи считают, что туберкулез способствует развитию атеросклероза (В.Н.Касьянов, 1932; Л.Т.Малая, 1954). Другие, наоборот, приводят доказательства тормозящего влияния туберкулеза на атеросклеротический процесс (М.Б.Коломойская, 1985; Weicksel, 1960). При этом часто не учитывается то обстоятельство, что склеротические поражения артерий у человека, как правило, сводятся к сочетанию двух разновидностей поражений: артериосклероза менкеберговского типа и собственно атеросклероза.

В предыдущих разделах уже отмечалось то важное значение, которое имеет целый ряд энергозависимых процессов

(эндо- и экзоцитоз, миграция и пролиферация клеток, биосинтез веществ) в патогенезе атеросклеротических поражений сосудов. С учетом этого привлекательной является точка зрения о том, что наблюдаемые нами нарушения энергетического обмена в стенке артериальных сосудов в условиях туберкулезной интоксикации могут быть фактором торможения перечисленных выше энергозависимых процессов, составляющих основу атеросклероза.

В то же время следует ожидать противоположный эффект туберкулезной интоксикации на развитие артериосклероза менкеберговского типа. Такое предположение основано на том, что дегенеративные изменения гладкомышечных клеток, составляющие сущность данной разновидности сосудистых поражений, закономерно возникают при угнетении энергетического обмена в условиях действия многочисленных повреждающих факторов на сосудистую стенку.

Из изложенного выше следует, что туберкулезная интоксикация может оказывать в одно и то же время разнонаправленные влияния на разные проявления склеротических поражений сосудов: угнетающее - на энергозависимые инфилтративно-пролиферативные процессы и усиливающее - на развитие дегенеративных изменений в артериальной стенке.

Таким образом, всесторонний анализ механизмов влияния туберкулеза на атеросклеротический процесс требует учета местных метаболических нарушений в сосудистой стенке, возникающих при острой туберкулезной интоксикации.

ГЛАВА 14

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ В СТЕНКЕ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЯ ИХ ИННЕРВАЦИИ

14.1. Роль нервнотрофических нарушений в патогенезе поражений сосудистой стенки

Нарушение иннервации органов и тканей закономерно приводит к развитию структурных, функциональных и метаболических нарушений. Комплекс таких нарушений, возникающих в денервированных структурах, получил название нейродистрофического процесса (Н.Н.Зайко).

Огромный фактический материал, накопленный клиницистами, свидетельствует о существовании самой непосредственной связи между первичным поражением нервных стволов и вторичными изменениями в сосудистой стенке (М.Лапинский, 1905; М.Г.Игнатова и К.Т.Тэриан, 1949; М.И.Демарина, 1966; А.В.Бондарчук, 1969).

Многие считают, что развитие атеросклеротических и возрастных дегенеративных изменений в артериальной стенке может быть связано с нарушением трофической функции симпатических сосудистых нервов.

В качестве не прямых доказательств выдвинутого положения приводятся следующие факты:

1. С возрастом уменьшается количество нервных адренергических окончаний в сосудистой стенке. Это доказано с помощью флюоресцентных методов в стенке кровеносных сосудов десен человека (Waterson et al., 1974), а также в аортальной стенке кроликов (Shibata et al., 1971);

2. Симпатические ганглии, удаленные у больных с выраженными поражениями артерий, в отличие от симпатических ганглиев, удаленных у лиц без заболеваний сосудов, характеризуются пролиферацией соединительнотканых клеток и уменьшением количества нервных ганглиозных клеток (Bolhuis, 1972; Gomez-Marquez and Paz-Paredes, 1971);

3. У кроликов при односторонней симпатэктомии отложение липидов при скармливании холестерина более выражено в сосудах денервированной радужки глаза, чем в контрлатеральной (Austin et al., 1971);

4. Тотальная денервация сердца в процессе аутотрансплантации является фактором развития атеросклеротических поражений коронарных сосудов и фиброзных изменений в сердце;

5. В тканевой культуре гладкомышечные клетки сосудов более длительное время сохраняют свою дифференцировку при добавлении в среду экстрактов, полученных из симпатических ганглиев (Chamley and Campbell, 1975);

6. У кроликов, которым была произведена "химическая симпатэктомия" с помощью введения 6-гидроксидопамина, применение атерогенной холестериновой диеты приводит к более выраженному отложению липидов в аортальной стенке по сравнению с контрольными "атеросклеротическими" животными с сохраненной симпатической иннервацией. При этом липидный состав крови у одних и других животных одинаков (Fronек, 1983).

14.2. Проявления нейродистрофического процесса в артериальной стенке

Нарушения энергетического обмена в артериях с нарушенной иннервацией являются одним из наиболее характерных признаков нейродистрофического процесса в артериальной стенке.

В работах А.И.Смикодуба (1975) показано, что спустя 2 недели после высокой перерезки смешанных нервов задней конечности у кошек происходит перестройка путей катаболизма углеводов в стенке денервированных бедренных артерий. При этом значительно возрастает интенсивность анаэробного гликолиза, повышается активность транскетолазы - лимитирующего фермента неокислительного этапа пентозного цикла, снижается активность дегидрогеназ цикла трикарбоновых кислот. Наряду с этим, повышается содержание гликогена в денервированной артериальной стенке, а активность гексокиназы существенно не меняется.

В лаборатории В.А.Говырина (В.А.Говырин с соавт., 1974; Г.Р.Леонтьева и Р.М.Райдлер, 1977) через 4-5 недель после симпатэктомии наблюдали снижение активности всех изучаемых окислительно-восстановительных ферментов в стенке центральной артерии уха кролика (активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы снижалась в среднем на 50%, в то время как активность лактатдегидрогеназы только на 25%). Подобные изменения в аутотрансплантированной артерии наблюдали Laggue et al. (1973).

Показано, что "химическая симпатэктомия", осуществляемая с помощью 6-гидроксидопамина - вещества, специфически повреждающего адренергические нервные окончания и симпатические ганглии, - сопровождается уменьшением активности малатдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы, липоамиддегидрогеназы и креатинкиназы в стенке брюшной аорты и подвздошных артерий кроликов (Zemplenyi and Fronck, 1981; Fronck, 1983). В то же время отмечено существенное (почти в 2 раза) увеличение концентрации лактата в артериальной ткани симпатэктомизированных животных.

Развитие нейродистрофического процесса в стенке артериальных сосудов характеризуется нарушениями их окислительной способности. Так Fantis and Grunberger (1961) сообщили об уменьшении потребления кислорода стенкой денервированных артерий. Фармакологическая десимпатизация так-

же сопровождается снижением интенсивности окислительных процессов в аорте крыс (Gillis, 1959; Kirpekar and Lewis, 1959). В упомянутых выше исследованиях А.И.Смикодуба (1975) было отмечено увеличение интенсивности эндогенного дыхания артериальной стенки через 2 недели после ее денервации. При этом измененная окислительная способность денервированного сосуда была заметна при нагрузке ферментных систем окисления субстратом. Добавляемые в среду промежуточные продукты цикла Кребса не только не стимулировали потребление кислорода сосудистой полоской по сравнению с эндогенным дыханием, но даже статистически достоверно снижали его.

Острая блокада резерпином симпатической иннервации у кроликов (2,5 мг/кг резерпина внутримышечно через 3 часа) не вызывала изменений в содержании основных компонентов адениловой системы. Только при курсовом введении резерпина (0,25 мг/кг ежедневно в течение 10 дней) отмечено уменьшение суммарного количества свободных адениновых нуклеотидов и некоторое увеличение содержания неорганического фосфата (В.А.Туманов, 1973). Содержание АТФ в стенке центральной ушной артерии кролика через 24, 48, 96 и 192 часа после ее десимпатизации составляло соответственно 89%, 88%, 68% и 80% от исходного (Head, 1977). А.И.Смикодуб (1975) обнаружил уменьшение суммарного содержания адениловых кислот, а также концентрации АТФ и АДФ в стенке бедренной артерии денервированной лапы кошки. Удельный вес бедных фосфором адениновых нуклеотидов и содержание неорганического фосфата при этом возрастали.

В целом ряде работ (Fantis and Grunberger, 1961; Lartue et al., 1973) отмечено повышение АТФ-азной активности денервированных артерий, что может свидетельствовать о высокой степени утилизации энергии АТФ, несмотря на уменьшение ее запасов.

14.3. Особенности метаболизма венозной стенки при нейрогенной дистрофии

Основные сведения о характере нейродистрофического процесса в сосудистой стенке получены на артериальных сосудах.

В то же время данные о постденервационных изменениях в венозной стенке практически отсутствовали. В связи с этим до последнего времени не представлялось возможным охарактеризовать нейрогенную дистрофию, развивающуюся в сосудах венозного отдела кровообращения. Вместе с тем этот вопрос с учетом широкого использования венозных аутотрансплантатов

в клинике приобретает большое значение. Ведь известно, что пересадка вен, проводимая то ли с целью замены пораженного участка артерии, то ли с целью создания артерио-артериального шунта, сопровождается развитием выраженных дистрофически-склеротических изменений в венозном аутотрансплантате. Нет сомнений, что в механизме их возникновения, наряду с нарушениями питания и механическим повреждением венозной стенки, важную роль играет и нейродистрофический компонент. Значение последнего можно определить только после изучения нейродистрофии вен в чистом ее виде.

Изучение постденервационных изменений в венозной стенке становится необходимым и в связи с той важной ролью, которую играют нарушения нервной системы в развитии заболеваний самих венозных сосудов. Нарушения нервной регуляции вен и наблюдаемые при этом нарушения метаболизма венозной стенки могут быть одним из патогенетических механизмов развития флебосклероза и первичного варикозного симптомокомплекса.

Большой теоретический интерес может представить сопоставление метаболических постденервационных изменений в венозной и артериальной стенке. Обнаруженные при этом различия могут укрепить положение о важной роли энергетического обмена артерий и вен в обеспечении их резистентности к разного рода патогенным воздействиям.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что венозные сосуды, в отличие от артериальных, являются более устойчивыми к развитию нейродистрофических поражений. Во всяком случае, в центральной и краевой венах уха кроликов деструктивные изменения обнаруживаются только через 3 месяца после десимпатизации, и они выражены гораздо слабее, чем в ушных артериях, в которых изменения структуры и метаболизма отмечаются уже через 2 недели после симпатэктомии (В.А.Говырин, 1985).

Высокая устойчивость вен к нейродистрофическим поражениям, по-видимому, является частным случаем общей закономерности, в соответствии с которой вены в отличие от артерий являются сосудами, резистентными к действию различных повреждающих агентов.

С учетом выше приведенных обстоятельств нами предприняты собственные экспериментальные исследования нейродистрофического процесса в стенке венозных сосудов. При этом изучение основных метаболических показателей венозной стенки проводилось в сопоставлении с артериальными сосудами.

Эксперименты выполнены на бедренных артериях и венах собак. Учитывая определяющее значение нарушений чувствительной иннервации в развитии нейродистрофического процесса (Н.Н.Зайко, 1974), а также наибольшую частоту его возникновения вследствие травмы именно смешанных стволов, мы остановили свой выбор на модели нейродистрофии в стенке артерий и вен, связанной с перерезкой седалищного, бедренного, запирающего и генитокрурального нервов. Этой операцией достигается полная деафферентация бедренных сосудов (С.С.Брюсова и В.В.Лебедеенко, 1928; А.И.Смикодуб, 1975). Сосуды контрлатеральной задней конечности с сохраненной иннервацией служили контролем.

На 14-15 день после операции животных умерщвляли. Двухнедельный срок денервации был избран в связи с тем, что на это время приходится максимум дегенеративных изменений в периферических отрезках перерезанных нервов. В организме животного пока отсутствуют признаки генерализованных стандартных дистрофий – значение аутоиммунного компонента в патогенезе нейродистрофии не так велико. Наконец, исчезает воспалительная реакция в области операционного разреза.

Анализ полученных результатов позволяет сделать следующие выводы:

1. Через 2 недели после перерезки смешанных нервов, сегментарно иннервирующих бедренные сосуды, имеет место уменьшение суммарного содержания свободных адениновых нуклеотидов как в стенке артерий (на 31%), так и в стенке вен (на 20%). В артериальной ткани падает концентрация богатых фосфорными связями компонентов адениловой системы: АДФ (на 31%) и АТФ (на 58%), уменьшается удельный вес макроэргической АТФ, возрастает концентрация неорганического фосфата (в 1,5 раза) тогда, как содержание АМФ и креатинфосфата существенно не меняется. В противоположность этому, в венозной ткани отмечается уменьшение концентрации АМФ, а остальные показатели (содержание АДФ, АТФ, креатинфосфата и неорганического фосфата) остаются без изменений.

2. Для артерий и вен с нарушенной иннервацией характерно повышение их АТФ-азной активности, определяемой в среде с ионами Mg^{2+} и Ca^{2+} .

3. Нейродистрофия двухнедельного срока сопровождается уменьшением содержания гликогена и повышением интенсивности анаэробного гликолиза как в ткани артерий, так и в ткани вен. Однако содержание молочной кислоты увеличивается только в стенке артериальных сосудов.

4. Спустя 2 недели после перерезки смешанных нервов в стенке бедренных артерий имеет место повышение интенсивности эндогенного дыхания в присутствии глюкозы, тогда как в стенке вен потребление кислорода возрастает при добавлении в среду глюкозы, пирувата и промежуточных продуктов цикла Кребса.

5. Денервация бедренных артерий сопровождается исчезновением или снижением стимулирующего потребление кислорода влияния промежуточных продуктов цикла Кребса, тогда как в стенке денервированных вен это влияние, наоборот, возрастает.

Таким образом, полученные в работе фактические данные свидетельствуют о том, что через 2 недели после денервации энергообеспечение артерий и вен претерпевает существенные изменения. Сущность этих изменений представлена на приведенной здесь схеме (рис. 14).

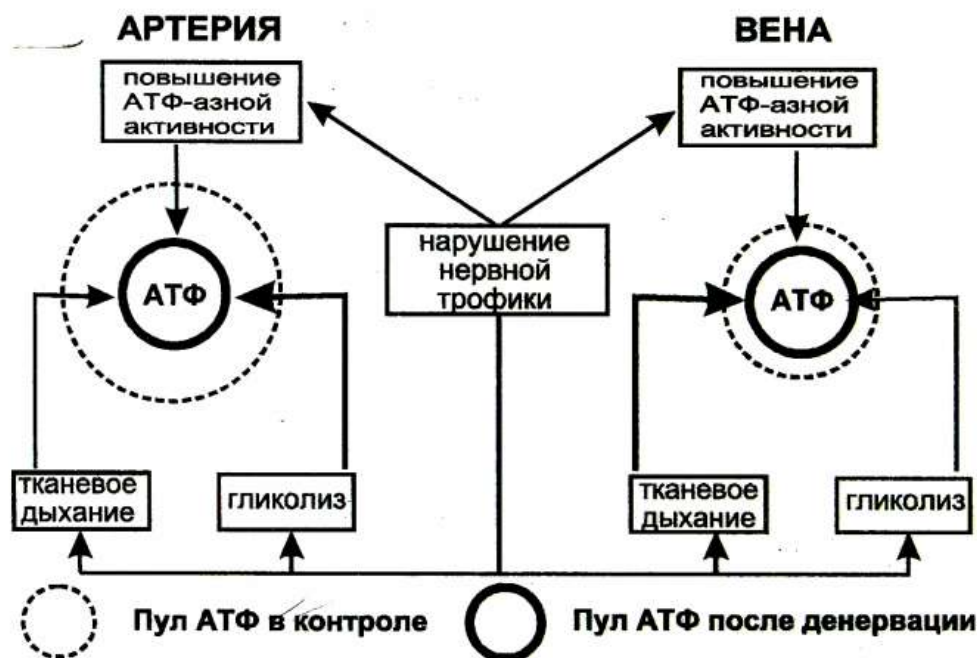


Рис. 14. Схема энергообеспечения артерий и вен с нарушенной иннервацией.

Устранение нервнотрофических влияний на сосудистую стенку вызывает усиление утилизации АТФ и, как следствие, падение ее концентрации. Последнее уже само по себе через содружественные быстродействующие механизмы способно

приводить к активации ключевых ферментов основных путей выработки энергии в сосудах: гликолиза и тканевого дыхания. Кроме того, уменьшение запасов АТФ через активацию генетического аппарата клетки может вызывать усиление биосинтеза белков, в том числе белков-ферментов (Ф.З.Меерсон, 1978).

Наряду с дефицитом АТФ, причиной наблюдаемой интенсификации катаболизма углеводов может быть и непосредственное влияние нарушенной нервной трофики на проницаемость клеточных мембран, активность ключевых ферментов, интенсивность их синтеза.

Усиление окислительных процессов в венозной стенке полностью устраняет дефицит АТФ, тогда как в стенке артерий, в силу ограниченных возможностей тканевого дыхания, этот дефицит сохраняется. И "если дыхание не справляется со своей задачей, вступает гликолиз" (В.П.Скулачев, 1969). Но поскольку эффективность гликолитического фосфолирования значительно уступает эффективности окислительного, то запасы АТФ в артериальной стенке, в отличие от стенки вен, не могут быть полностью восстановлены. В этом и состоит главное отличие энергообеспечения артерий и вен при нарушении их иннервации. Это отличие, по-видимому, определяется исходными особенностями энергетического обмена в ткани артериальных и венозных сосудов.

Результаты наших исследований позволяют предположить, что отмеченные отличия энергообеспечения денервированных артерий и вен могут оказывать влияние на формирование дальнейших постденервационных изменений в изучаемых сосудах. По-видимому, и на более поздних этапах развития нейродистрофический процесс в артериях и венах, учитывая разную степень нарушений их энергетического обмена, будет иметь свои особенности. Последние должны быть определены при изучении отдаленных последствий денервации.

РАЗДЕЛ III

МЕТАБОЛИЗМ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ЕЕ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ДЕЙСТВИЮ ПОВРЕЖДАЮЩИХ ФАКТОРОВ

ГЛАВА 15

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ К ПОВРЕЖДАЮЩИМ ВОЗДЕЙСТВИЯМ

15.1. Виды резистентности сосудистой стенки к повреждению

Сосудистая стенка, как и другие органы и ткани, характеризуется свойством резистентности. Под резистентностью биологических объектов принято понимать их устойчивость к действию патогенных факторов (Н.И.Сиротинин, 1966).

Резистентность сосудистой стенки к повреждению может быть пассивной и активной.

О пассивной резистентности речь идет тогда, когда взаимодействие повреждающего фактора с сосудистой стенкой не происходит вообще либо существенно затруднено. Такая ситуация чаще всего связана с анатомо-физиологическими особенностями кровеносных сосудов, а также с функционированием систем, обеспечивающих поддержание постоянства внутренней среды организма и предотвращающих взаимодействие повреждающих агентов с его клетками и тканями. В зависимости от характера патогенных факторов в "защите" сосудистой стенки от повреждающих воздействий принимают участие печень, почки, иммунная система и др. С помощью указанных систем и механизмов организм не допускает или сводит к минимуму взаимодействие повреждающих факторов с сосудистой стенкой, обеспечивая таким образом пассивную ее резистентность к повреждению. Отсюда становится понятным важное значение нормального функционирования гомеостатических систем организма для каждой отдельной его клетки, ткани, органа, в том числе и для сосудистой стенки. При прочих равных условиях резистентность к повреждению кровеносных сосудов здорового организма выше, чем больного.

В основе активной резистентности сосудистой стенки к повреждению лежит ее способность отвечать на действие патогенных агентов комплексом защитно-компенсаторных реак-

ций, обеспечивающих сохранение внутриклеточного и внутриклеточного гомеостаза. Основу активной резистентности составляет свойство реактивности, т.е. способность биологического объекта реагировать определенным образом на воздействие тех или иных факторов. Для достижения активной резистентности требуется достаточная мощность механизмов, участвующих в поддержании внутриклеточного и внутриклеточного гомеостаза, а также адекватное энергообеспечение этих механизмов.

Очень важным является вопрос о соотношении механизмов активной и пассивной резистентности в обеспечении устойчивости сосудистой стенки к повреждению. Этот вопрос становится центральным при рассмотрении видовых, возрастных и регионарных различий в резистентности кровеносных сосудов к повреждающим воздействиям. При решении этого вопроса следует принимать во внимание ряд следующих положений.

1. В связи с тем, что сосудистая стенка непосредственно контактирует с кровью, создаются особенно благоприятные условия для взаимодействия находящихся в крови повреждающих агентов с клеточными и внеклеточными структурами кровеносных сосудов. Этим, по-видимому, объясняется то обстоятельство, что сосудистая стенка является одной из наиболее повреждаемых тканей в организме.

2. Существуют видовые различия в резистентности кровеносных сосудов к повреждению. Сосуды птиц, кроликов, человека являются легко уязвимыми, в то время как сосуды крыс, собак обладают высокой устойчивостью к повреждению. Видовые различия в резистентности сосудов проявляются не только по отношению к какому-либо одному повреждающему воздействию, а ко многим патогенным агентам, причем обладающим совершенно разными первичными механизмами действия. В связи с этим есть все основания говорить о разной резистентности сосудов разных видов животных не только к конкретному повреждающему влиянию, но и к повреждению вообще.

Высокая резистентность сосудов к повреждению у крыс и собак может быть преодолена либо путем увеличения дозы повреждающего агента, либо с помощью факторов, первично нарушающих метаболизм и защитно-компенсаторные возможности сосудистой стенки (введение наряду с повреждающим агентом метилтиоурацила, ингибиторов ферментов и др.). Все это может свидетельствовать о том, что в основе высокой устой-

чивости сосудов некоторых видов животных (крыс, собак) лежат механизмы активной резистентности.

3. Хорошо известны возрастные различия в резистентности сосудов к повреждению. У молодых животных и человека сосудистая стенка более устойчива к действию многочисленных повреждающих факторов, чем у старых особей. С учетом общебиологических закономерностей старения есть основания полагать, что уменьшение устойчивости сосудов к повреждению с возрастом является результатом уменьшения защитно-компенсаторных и адаптационных возможностей сосудистой стенки, т.е. следствием нарушения механизмов активной резистентности.

4. У одного и того же вида животных отмечаются регионарные различия в резистентности кровеносных сосудов, в частности артерий. В условиях одинакового по силе повреждающего воздействия самыми уязвимыми, независимо от механизмов действия повреждающего агента, являются крупные артерии эластического типа, в частности аорта. Более того, даже на протяжении одного и того же сосуда есть отделы и участки более или менее устойчивые к поражению.

Сохранение первоначальных различий в резистентности разных отделов аорты (грудного и брюшного) при перекрестной их трансплантации (см. главу 6) свидетельствует о существовании внутренне присущих этим отделам свойств, определяющих их устойчивость к повреждению. При достижении определенной интенсивности повреждающего воздействия различия в частоте и выраженности поражений разных отделов аорты исчезают, что косвенно свидетельствует о разной мощности механизмов активной резистентности сосудов. Она уже не имеет существенного значения, если сила повреждающего фактора превышает определенную критическую величину.

5. Вены, в отличие от артерий, являются высоко устойчивыми сосудами по отношению к многочисленным повреждающим факторам (см. главу 7). Тот факт, что высокую резистентность вен к повреждению удастся преодолеть путем нарушения защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов и энергообеспечения венозной стенки (см. главу 16), свидетельствует о важной роли механизмов активной резистентности в предотвращении поражений венозных сосудов.

6. Известно, что гладкомышечные клетки средней трети меди артериальных сосудов менее устойчивы к действию многочисленных повреждающих факторов по сравнению с клетками внутреннего и наружного отделов средней оболочки. С

учетом того, что средняя треть медики крупных артерий вообще лишена собственных *vasa vasorum*, то маловероятной является возможность создания в этой зоне концентраций повреждающего агента более высоких, чем в прилегающих зонах. Более вероятна противоположная ситуация, когда концентрация повреждающего агента в средней трети медики ниже, чем во внутреннем и наружном слое средней оболочки артерий. Все сказанное позволяет предположить неполноценность механизмов активной резистентности в гладкомышечных клетках, находящихся на большом удалении от двух основных источников питания (просвета сосуда и *vasa vasorum*). Одной из возможных причин такой неполноценности, по-видимому, является недостаточное энергообеспечение средней трети медики артерий, которое, как будет далее показано, может быть лимитирующим звеном в реализации механизмов активной резистентности.

15.2. Основные закономерности повреждения сосудистой стенки

Анализ факторов, определяющих устойчивость кровеносных сосудов к повреждающим воздействиям, требует рассмотрения вопросов сущности повреждения, основных закономерностей его развития и тех защитно-компенсаторных механизмов, от которых зависит сохранение структурной целостности сосудистой стенки в условиях действия патогенных агентов.

В таблице 37 приведен далеко не полный перечень тех агентов, которые, по данным литературы, способны вызывать повреждение кровеносных сосудов в эксперименте.

Повреждение сосудистой стенки может происходить как в результате непосредственного действия на сосуды патогенного фактора (первичное повреждение), так и опосредованно, вследствие нарушений постоянства внутренней среды организма (вторичное повреждение).

Сосудистая стенка состоит из клеток и внеклеточных компонентов. В связи с этим в понятие "повреждение сосудистой стенки" вкладывают повреждение каждой из этих двух составных частей ткани сосудов.

По мнению многих авторов, в большинстве случаев повреждения ведущим является повреждение эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов. В связи с тем, что рассматриваемые нами процессы энергетического обмена осуществляются в клеточных структурах сосудов, мы кратко остановимся на

сущности повреждения клеток и некоторых механизмах его развития. В то же время проблема повреждения внеклеточных компонентов сосудистой стенки представляет самостоятельный интерес и выходит за рамки настоящей монографии.

Таблица 37

СПОСОБЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

I. Физические: прижигание, замораживание, соскабливание эндотелия, протаскивание силиконовой трубки, наложение двойной лигатуры, прошивание, введение баллонного катетера, лигирование *vasa vasorum*, ионизирующее облучение.

II. Химические:

1. Гормоны и их аналоги: адреналин, тироксин, тиреоидин, паратгормон, глюкокортикоиды, эстрогены, эргокальциферол, вазопресин.
2. Физиологически активные вещества: гистамин, серотонин, ангиотензин II, брадикинин.
3. Ферменты: тромбин, трипсин, эластаза, гиалуронидаза.
4. Ингибиторы ферментов: монойодуксусная кислота, пропилгаллат, фтористый натрий, этилмеркурхлорид.
5. Метаболиты: молочная кислота, пировиноградная кислота, кетонные тела, яблочная кислота, щавелевоуксусная кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота.
6. Дефицит химических соединений: гипоксия, дефицит ионов магния, гиповитаминоз В₆, антиоксидантная недостаточность.
7. Прочие: холестерин, дигитонин, адонин, соляная кислота, аллиламин, сурфактант, терпентин, поливиниловый спирт, никотин, окись углерода, сероводород, гидроокись аммония, фосфорная кислота, фосфат кальция, бихромат калия, хлористый барий, бета-аминопропионитрит, монопротамин.

III. Иммуные: ангиоцитотоксическая сыворотка, комплексы антиген-антитело, активация комплемента, отторжение трансплантата.

IV. Биологические: вирусы, бактерии, бактериальные эндотоксины.

В соответствии с современными представлениями повреждение клеток есть патологический процесс, основу которого составляют нарушения внутриклеточного гомеостаза, обуслов-

ливающие нарушение структурной целостности и их функциональных способностей.

Патогенез повреждения клеток включает в себя совокупность специфических и неспецифических механизмов. Первые из них определяются свойствами повреждающего агента и являются ведущими в инициальной фазе повреждения, когда происходит взаимодействие патогенного фактора с клеткой. Неспецифические же механизмы повреждения - это такие механизмы, которые включаются всегда, независимо от характера повреждающего агента, типа клеток, видовых и индивидуальных особенностей организма. Знание неспецифических механизмов является весьма важным для понимания общепатологических закономерностей повреждения сосудистой стенки и для анализа тех факторов, которые определяют резистентность сосудов к повреждающим воздействиям.

Современный уровень развития клеточной патологии позволяет выделить целый ряд неспецифических молекулярных механизмов повреждения клеток (табл. 38).

Реализация этих механизмов приводит к нарушениям структуры и функции субклеточных образований (плазматической мембраны, митохондрий, эндоплазматического ретикулума, лизосом, ядра и др.) и к нарушению основных гомеостатических параметров клеток (внутриклеточной концентрации ионов натрия, калия, кальция; рН, соотношения АТФ и продуктов ее гидролиза и др.).

Если количество поврежденных клеток достигает определенной критической величины, то возникают качественные изменения в сосудистой стенке, которые отражают нарушения гомеостаза на более высоком тканевом уровне организации. Эти изменения укладываются в 2 группы нарушений. Первая группа включает первичные дистрофические изменения в сосудистой стенке, а именно отек интимы, межучного (основного) вещества меди, дегенеративные изменения эластических волокон и мембран, кальцификацию сосудистых структур и липидную инфильтрацию интимы. Вторая группа изменений, получившая название неспецифической мезенхимной реакции, развивается в ответ на первичные дистрофические нарушения. Она включает реакцию со стороны гладкомышечных клеток в виде трансформации их фенотипа и пролиферации, изменение содержания и качественного состава гликозаминогликанов, изменение содержания и обмена коллагена.

Таблица 38

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

Липидные:

1. Перекисное окисление липидов.
2. Активация мембранных фосфолипаз
3. Детергентное действие избытка свободных жирных кислот.

Кальциевые:

1. Контрактура миофибрилл, повреждение элементов цитоскелета.
2. Активация фосфолипазы A_2 и протеаз.
3. Разобщение окисления и фосфорилирования.

Электролитно-осмотические:

1. Потеря электролитного мембранного потенциала.
2. Отек клетки и ее органоидов.
3. Осмотическое растяжение мембран.

Ацидотические:

1. Нарушение функциональных свойств белковых молекул.
2. Активация лизосомальных гидролаз.
3. Повышение проницаемости клеточных мембран.

Протеиновые:

1. Ингибирование ферментов.
2. Денатурация.
3. Протеолиз.

Нуклеиновые:

1. Нарушение репликации ДНК.
2. Нарушение транскрипции.
3. Нарушение трансляции.

Развитие повреждения в сосудистой стенке всегда сопровождается включением защитно-компенсаторных реакций на молекулярном, субклеточном и клеточном уровнях. Вся совокупность этих реакций направлена на восстановление нарушенного внутриклеточного и внутритканевого гомеостаза. В табл. 39 представлены некоторые защитно-компенсаторные реакции, осуществляющиеся в поврежденных клетках.

Следует отметить, что нормальное функционирование клеток сосудистой стенки имеет в своей основе физиологические колебания внутриклеточного гомеостаза (концентрации ионов натрия, калия, кальция; содержания макроэргических соединений; рН и др.). Поддержание динамического постоянства внутренней среды клеток в этих условиях обеспечивается бла-

годаря единству естественных возмущающих воздействий и защитно-компенсаторных гомеостатических реакций. Нарушение этого единства приводит к выходу гомеостатических параметров за пределы их физиологических колебаний, т. е. к повреждению клеток.

Смещение гомеостатических показателей за пределы их физиологических колебаний зависит от двух факторов: $H = H(F, K)$, где H - изменение параметров внутриклеточного гомеостаза, F - интенсивность повреждающего агента, определяемая его дозой (D) и продолжительности действия (t) - $F = F(D, t)$; K - интенсивность защитно-компенсаторных гомеостатических реакций, определяемая количеством соответствующих активно функционирующих структур (n) и энергообеспечением защитно-компенсаторных механизмов (E) - $K = K(n, E)$.

В зависимости от того, какому из двух названных факторов (F, K) принадлежит роль в повреждении клетки, можно выделить следующие его патогенетические варианты.

1. Насильственный вариант.

Развивается в случае действия на исходно здоровые клетки физических, химических и биологических факторов, интенсивность которых превышает обычные возмущающие воздействия, к которым клетки адаптированы. Наиболее чувствительны к данному варианту повреждения функционально мало активные клетки, обладающие малой мощностью собственных защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов.

2. Цитопатический вариант.

Возникает в результате первичного нарушения защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов клеток. В этом случае фактором, запускающим патогенетические механизмы повреждения, являются естественные для данных клеток возмущающие стимулы, которые в этих условиях становятся повреждающими. К цитопатическому варианту относятся все виды повреждения клеток от отсутствия каких-либо необходимых им компонентов (гипоксическое, при голодании, гиповитаминозное, нервнотрофическое, при антиоксидантной недостаточности, при генетических дефектах и др.), а также в условиях действия агентов, первично нарушающих защитно-компенсаторные гомеостатические механизмы клеток (ингибиторы ионных насосов, энергетического обмена). К цитопатическому повреждению наиболее чувствительны те клетки, интенсивность возмущений, а, следовательно, и функциональная активность которых в естественных условиях очень высоки.

3. Смешанный вариант.

По-видимому, наиболее часто встречающийся вариант, когда действие повреждающего агента происходит на фоне нарушения защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов клеток.

15.3. Состояние энергетического обмена сосудистой стенки как фактор активной резистентности сосудов к повреждению

Как уже отмечалось, в основе активной резистентности клеток к повреждению лежит их способность отвечать на действие патогенного агента комплексом защитно-компенсаторных реакций, обеспечивающих сохранение внутриклеточного гомеостаза. В табл. 39, где перечислены основные защитно-компенсаторные механизмы, показано, что все они являются энергозависимыми.

Для целей поддержания внутриклеточного гомеостаза используется энергия гидролиза АТФ, энергия восстановленных НАДФ и НАД, энергия электрохимического градиента ионов натрия и непосредственно энергия транспорта электронов в дыхательной цепи.

Участие процессов энергетического обмена в патогенезе повреждения клеток представлено на рис. 15.

В условиях насильственного варианта повреждения патогенный фактор непосредственно вызывает такие нарушения в клетках, которые приводят к изменению внутриклеточных гомеостатических параметров. Такой сдвиг показателей гомеостаза вызывает активацию соответствующих защитно-компенсаторных механизмов клеток, вследствие чего при достаточной мощности этих механизмов восстанавливается ранее нарушенный гомеостаз. Поскольку защитно-компенсаторные гомеостатические механизмы клеток являются энергозависимыми, то их активация всегда сопровождается повышением интенсивности использования энергии. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению отношения $АТФ/АМФ+АДФ-АТФ$ - одного из важных параметров гомеостаза клетки. Уменьшение этого отношения через хорошо известные изо- и аллостерические эффекты АМФ и АДФ вызывает активацию основных путей энергопродукции - гликолиза и тканевого дыхания. При достаточной мощности систем энергообеспечения клетки отношение $АТФ/АМФ+АДФ+АТФ$ возвращается к норме.

В условиях цитоплазматического варианта повреждения можно выделить 2 ситуации.

Таблица 39

ЗАЩИТНО-КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ КЛЕТКИ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ГОМЕОСТАЗА

Патогенетические механизмы повреждения	Защитно-компенсаторные реакции	Назначение	Используемая энергия
1	2	3	4
<i>Липидные</i>	Активация антиоксидантных систем, усиление регенерации антиоксидантов Биосинтез фосфолипидов	Связывание и инактивация свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов Замещение дефектных, поврежденных участков мембраны	НАДФН(НАДН)
	Связывание свободных жирных кислот (синтез триглицеридов)	Устранение детергентного действия свободных жирных кислот	АТФ, НАДН
<i>Кальциевые</i>	Активация Са-транспортующих систем клетки: -Са-насосов плазматической мембраны и эндоплазматического ретикулума -Na-Ca-обменного механизма -Са-аккумулялирующей функции митохондрий	Удаление ионов Са из цитоплазмы	АТФ Энергия электрохимического градиента ионов Na Энергия транспорта электронов

Продолжение таблицы 39

1	2	3	4
Электролитно-осмотические	Активация механизмов активного транспорта ионов Na, K и воды: - Na-K-насосов, микровезикулярного транспорта	Удаление ионов Na и воды из клетки	АТФ
Ацидотические	Бiosинтез белков, обладающих буферными свойствами Активация Na-H-обменного механизма	Связывание ионов H Удаление ионов H из клетки	АТФ Энергия электрохимического градиента ионов Na
Протеиновые	Активация биосинтеза белков	Замещение поврежденных белковых молекул	АТФ
Нуклеиновые	Активация систем репарации нуклеиновых кислот	Ликвидация дефектов в молекулах нуклеиновых кислот	АТФ, НАДФН

ЦИТОПАТИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

▲ НАСИЛЬСТВЕННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ▲

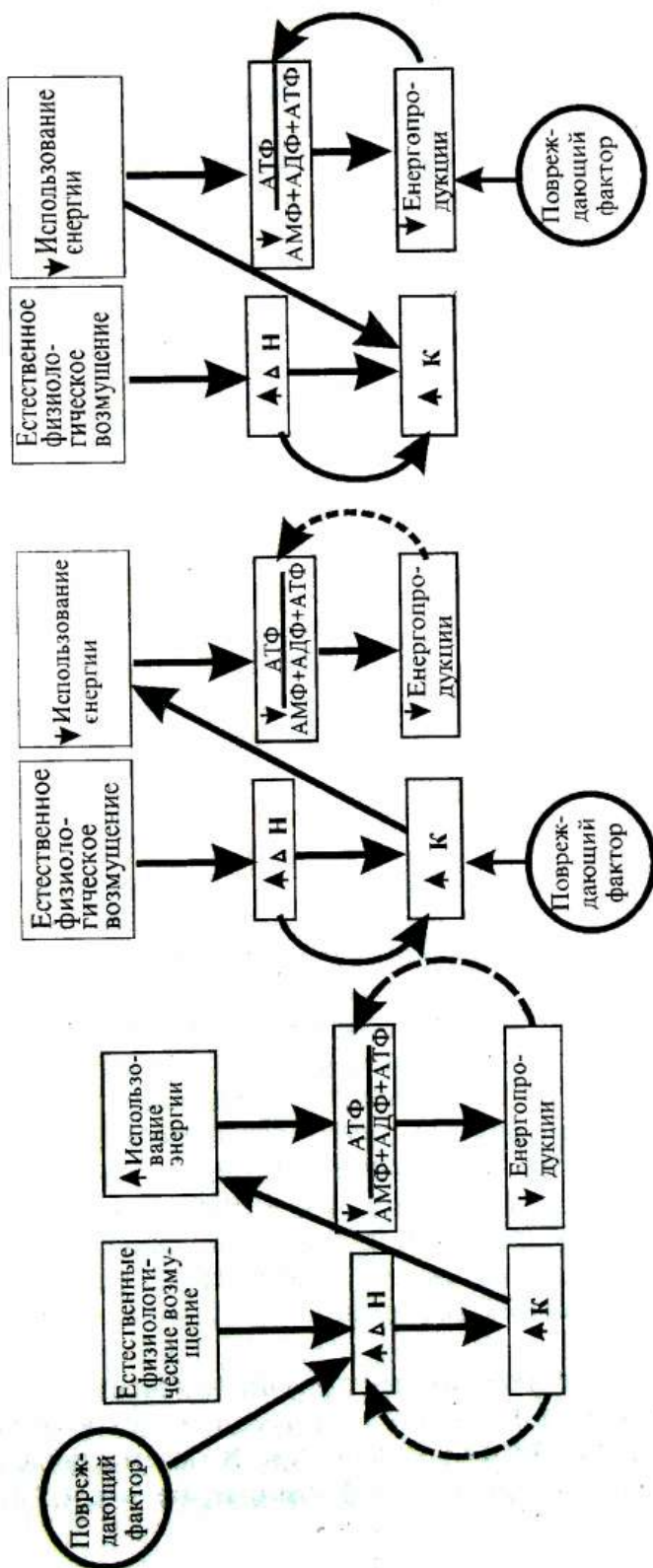


Рис. 15. Изменения энергетического обмена в клетках при насильственном и цитопатическом вариантах их повреждения.

Н - изменения параметров внутриклеточного гомеостаза, К - интенсивность защитно-компенсаторных реакций; прерывистая линия обозначает противоположно направленное действие.

Первая возникает в том случае, если точкой приложения повреждающего фактора являются сами защитно-компенсаторные механизмы (например, первичные нарушения ионных насосов). Угнетение таких механизмов, с одной стороны, приведет к нарушению внутриклеточного гомеостаза за счет естественных физиологических возмущений, а с другой, - к уменьшению интенсивности использования энергии. Последнее вызовет сдвиг отношения АТФ/АМФ+ АДФ+АТФ в сторону его повышения и угнетение вследствие этого процессов энергопродукции. Такие регуляторные изменения, в свою очередь, должны ликвидировать появившийся сдвиг в относительном содержании компонентов адениловой системы.

Вторая ситуация возникает тогда, когда действие повреждающих агентов направлено непосредственно на системы энергообеспечения клеток (гипоксия, ингибиторы ферментов гликолиза и тканевого дыхания). В таком случае первичные нарушения процессов энергопродукции приведут к уменьшению соотношения АТФ/АМФ+ АДФ+АТФ. Когда уменьшение концентрации АТФ достигает критического уровня, при котором невозможно полноценное функционирование защитно-компенсаторных механизмов клетки, параметры внутриклеточного гомеостаза вследствие естественных возмущающих влияний выходят за пределы нормальных физиологических колебаний и наступает повреждение клетки.

Анализ причинно-следственных отношений в патогенезе повреждения клеток показывает, что в зависимости от варианта повреждения важное значение имеют "отрицательные обратные связи" и "порочные круги".

Примеры первых могут быть продемонстрированы в условиях насильственного повреждения, когда изменения гомеостатических параметров, в том числе и отношения АТФ/АМФ+АДФ+АТФ, приводят к активации защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов и систем их энергоснабжения. В свою очередь, это должно обеспечить восстановление нарушенного гомеостаза клетки и ее энергетического потенциала. Реализация принципа обратной отрицательной связи лежит в основе активной резистентности клетки к повреждению.

Сдвиги параметров внутриклеточного гомеостаза могут быть столь велики, что окажется невозможной работа защитно-компенсаторных механизмов клетки. В таком случае отрицательные обратные связи трансформируются в т.н. "пороч-

ные круги”, особенно характерные для цитопатического варианта повреждения.

Один из “порочных кругов”, как это следует из рис.15, затрагивает энергообеспечение клетки. Так в условиях первичного угнетения процессов энергопродукции уменьшение синтеза АТФ приводит к уменьшению соотношения АТФ/АМФ+АДФ+АТФ. Если снижение концентрации АТФ достигает определенного критического уровня, то окажется невозможным вовлечение многих субстратов в катаболические реакции, поскольку первые этапы таких реакций требуют затрат АТФ (например, фосфорилирование глюкозы и фруктозо-1-фосфата в реакциях гликолиза).

Включение “порочных кругов” в патогенез повреждения клетки является одной из ведущих причин перехода обратимого повреждения в необратимое, заканчивающееся гибелью клетки.

Из представленной схемы следует один очень важный вывод, касающийся энергообеспечения клеток в условиях их повреждения. Этот вывод состоит в том, что повышение интенсивности энергетического обмена в поврежденной клетке свидетельствует о насильственном характере повреждения. Наоборот, уменьшение интенсивности энергопродукции является признаком цитопатического повреждения.

При действии многих повреждающих агентов на клетки чаще всего наблюдается двухфазный характер изменений их энергетического обмена - за первоначальной активацией энергетического обмена следует его угнетение. Такой двухфазный характер изменений энергообеспечения означает ничто иное, как присоединение к насильственному варианту повреждения цитопатических механизмов, т.е. переход насильственного повреждения в смешанный вариант. Такой переход происходит тогда, когда активация защитно-компенсаторных механизмов в клетке не в состоянии обеспечить восстановление нарушенного внутриклеточного гомеостаза, в результате чего создаются условия, при которых эти механизмы либо сами повреждаются, либо не могут полноценно функционировать.

На рис. 16 показано, что активная резистентность сосудистой стенки к повреждению определяется мощностью защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов ее клеток. Мощность этих механизмов, в свою очередь, зависит от двух факторов: 1) количества структур, необходимых для осуществления гомеостатических функций (количество молекул фер-

ментов, ионных насосов, антиоксидантов и др.); 2) уровня энергетического обеспечения этих функций.

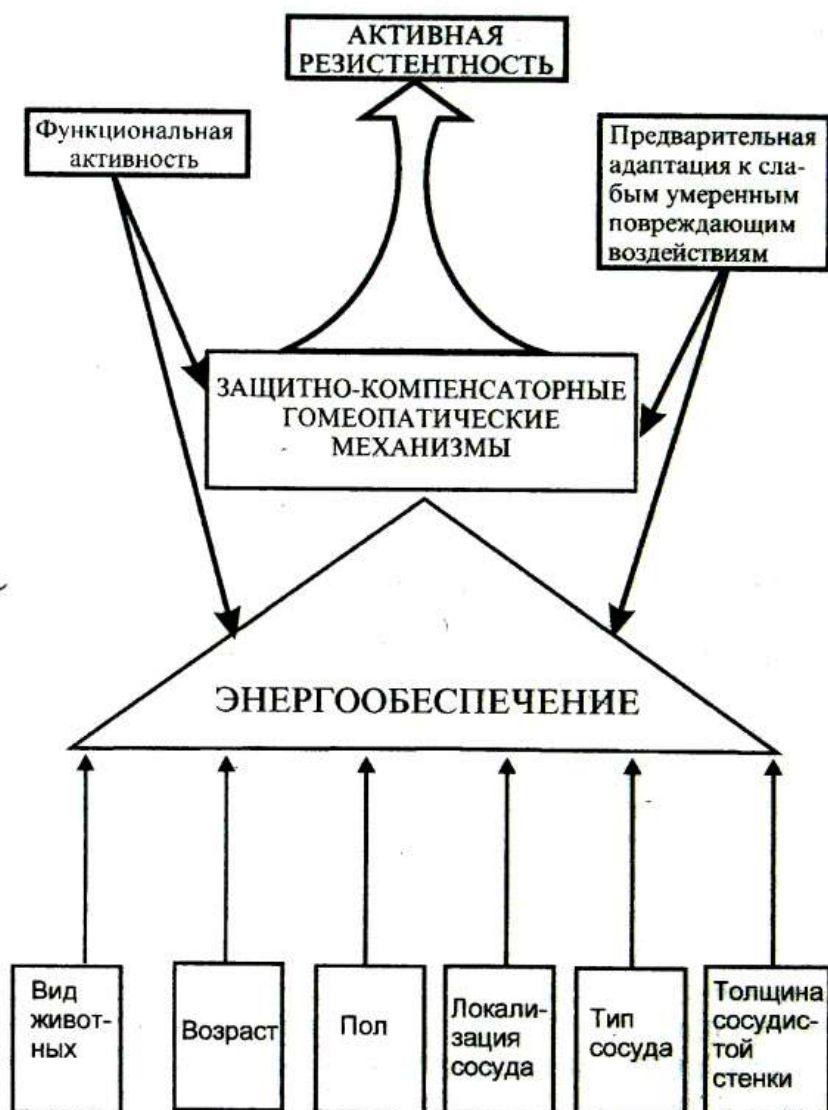


Рис. 16. Факторы активной резистентности сосудистой стенки к повреждению

Среди факторов, влияющих на активную резистентность сосудов посредством изменения количества структур, поддерживающих внутриклеточный гомеостаз, и интенсивности энергетического обмена, по-видимому, наибольшее значение имеют функциональная активность гладкомышечных клеток кровеносных сосудов и предварительная адаптация к слабым и умеренным повреждающим воздействиям.

С учетом предмета нашего изучения весьма важными представляются несколько выводов.

Один из них состоит в том, что сосуды, обладающие высокой резистентностью к повреждению, должны располагать высокой мощностью защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов, следовательно, и высокой мощностью обеспечивающих их систем энергоснабжения.

Очевидно, что в некоторой степени будет справедливо и обратное положение. Высокий уровень энергетического обмена в сосудистой стенке является отражением высокой функциональной активности сосудов и сопряженных с ней защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов. Следовательно, для таких сосудов должна быть характерна высокая активная резистентность к повреждению.

В предыдущих главах были представлены многочисленные факты, которые свидетельствуют о том, что сосуды, характеризующиеся более высокой интенсивностью энергетического обмена, обладают более высокой резистентностью к повреждению. Суммируем некоторые из этих факторов:

1. У видов животных, устойчивых к развитию сосудистых поражений, определяется более высокий уровень энергетического обмена артериальной стенки, чем у животных, чувствительных к атеросклерозу.

2. С возрастом уменьшение интенсивности энергетического обмена сосудистой стенки сопровождается уменьшением резистентности сосудов к повреждению.

3. У некоторых видов животных повышенной уязвимости артерий самцов соответствует более низкий уровень энергообеспечения артериальной стенки по сравнению с более устойчивыми самками.

4. Резистентные ко многим повреждающим воздействиям венозные сосуды обладают высокой интенсивностью энергетического обмена, в то время как артерии, легко подверженные поражениям, характеризуются очень низким исходным уровнем энергетических процессов.

5. Установлено, что артериям или отдельным их участкам, более устойчивым к развитию дистрофических и склеротических поражений, соответствуют более высокие показатели интенсивности энергетического обмена.

6. Гладкомышечные клетки средней трети меди, наиболее подверженные повреждению, находятся в наиболее неблагоприятных условиях энергообеспечения по сравнению с гладкомышечными клетками другой локализации.

15.4. Исходы повреждения клеток и проблема мозаичности склеротических поражений сосудов

Все многообразие морфологических проявлений поражений сосудистой стенки, по существу, складывается из различных комбинаций четырех основных процессов: инфильтрации, пролиферации, дегенерации и склероза. Разные сочетания подобных нарушений в разных сосудах и даже в разных участках одного и того же сосуда у одного и того же животного придают мозаичный характер поражениям сосудистой стенки в условиях действия повреждающих факторов. К сожалению, сегодня не существует удовлетворительного объяснения такому характеру поражений сосудистой стенки. Кроме того, не выясненным является и вопрос о том, почему в одних случаях повреждения изменения в сосудистой стенке носят диффузный характер, в то время как в других - очаговый.

В связи с этим нами была предпринята попытка аналитического рассмотрения проблемы мозаичности сосудистых поражений, исходя из общепатологических представлений о возможных исходах повреждения клеток.

В зависимости от степени нарушения внутриклеточного гомеостаза повреждение бывает обратимым и необратимым (рис. 17).

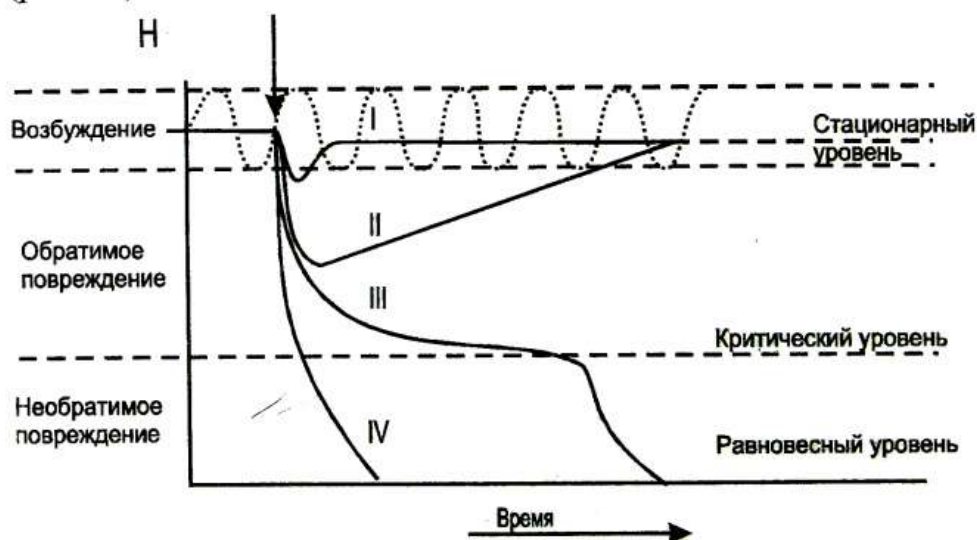


Рис. 17. Состояния клеток в зависимости от степени нарушения внутриклеточного гомеостаза.

I - срочная адаптация, *II* - долговременная адаптация, *III* - медленная гибель, *IV* - быстрая гибель *H* - показатели внутриклеточного гомеостаза.

Нормальная неповрежденная клетка характеризуется определенным стационарным уровнем гомеостатических параметров, по отношению к которому происходят колебания показателей гомеостаза в процессе возбуждения клетки и ее функционирования (концентрация ионов натрия, калия, кальция; рН, содержание АТФ, АДФ, неорганического фосфата и др.). Поддержание стационарного уровня обеспечивается клеточными гомеостатическими механизмами.

При действии повреждающих факторов нарушения постоянства внутренней среды клетки могут достичь т.н. критического уровня, при котором полностью прекращают свое действие механизмы поддержания гомеостаза и наступает гибель клетки.

Если нарушения внутриклеточного гомеостаза не достигли критического уровня, то повреждение клетки обратимо, поскольку при устранении повреждающего фактора либо при повышении мощности гомеостатических механизмов еще возможно восстановление гомеостатических параметров клетки до нормального стационарного уровня. Если же количественные характеристики гомеостатических нарушений окажутся ниже критического уровня, то повреждение клетки будет необратимым. Это значит, что клетка не способна возвратиться к устойчивому стационарному состоянию даже после устранения повреждающего агента. Она погибает.

А ргоіг можно считать, что чем выше критический уровень в клетке, тем более чувствительна она к повреждению. Наоборот, низкий критический уровень соответствует более высокой резистентности клетки к повреждению.

В погибшей клетке происходит распад ее высокомолекулярных компонентов на низкомолекулярные, идет декомпартаментализация, в результате чего достигается т.н. равновесный уровень, т.е. термодинамическое равновесие с окружающей средой.

Из рисунка 17 следует, что в зависимости от степени нарушения внутриклеточного гомеостаза можно выделить 4 состояния клетки.

1. Срочная адаптация.

Возникает в том случае, если нарушения гомеостаза незначительны. Они могут быть полностью ликвидированы за счет включения неработающих, но имеющихся в наличии мощностей, т.е. за счет срочных компенсаторных механизмов. Возможность реализации этих механизмов обусловлена тем, что в обычных условиях в клетке работают не все имеющиеся струк-

туры - одни функционируют, другие находятся в покое и наоборот (принцип гетерохронности функционирования структур). После восстановления внутриклеточного гомеостаза происходит возврат к исходному режиму работы клеточных гомеостатических механизмов.

2. Долговременная адаптация.

Развивается при более значительных нарушениях внутриклеточного гомеостаза, когда включение срочных компенсаторных механизмов не может полностью устранить эти нарушения.

Общебиологические механизмы долговременной адаптации клеток описаны Ф.З.Меерсоном и состоят в том, что сдвиги гомеостатических показателей клетки, в том числе т.н. потенциала фосфорилирования, вызывают активацию ее генетического аппарата, в результате чего увеличивается количество структур, призванных обеспечить восстановление нарушенного внутриклеточного гомеостаза. Структурным проявлением долговременной адаптации к действию повреждающих факторов является гипертрофия клетки, а в случае, если она обладает способностью к делению, - ее пролиферация.

3. Медленная гибель.

Если нарушения гомеостаза таковы, что быстрые, а затем и долговременные механизмы компенсации не могут восстановить нарушенное постоянство внутренней среды клетки, то она погибает. Однако, включение быстрых и долговременных компенсаторных механизмов замедляет достижение критического уровня нарушений гомеостаза, поэтому клетка погибает медленно. Структурными проявлениями таких нарушений является гипертрофия (гиперплазия) клеток с последующими их дистрофическими изменениями, приводящими к гибели.

4. Быстрая гибель.

Происходит в результате такого повреждающего воздействия, когда возникающие нарушения гомеостаза не совместимы с жизнью клетки. Такая ситуация складывается в тех случаях, когда нарушения гомеостаза очень быстро достигают критического уровня, вследствие чего не могут быть включены и реализованы ни срочные, ни долговременные механизмы компенсации. Структурным проявлением таких нарушений является некроз клеток.

Поскольку степень нарушения внутриклеточного гомеостаза, как уже отмечалось, зависит от двух основных факторов - интенсивности действия повреждающего агента (F) и интен-

сивности функционирования защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов клетки (К), то и возможные состояния поврежденных клеток будут определяться этими характеристиками. В связи с тем, что мощность защитно-компенсаторных механизмов клеток, по существу, определяет такое важное их свойство, как активную резистентность, то исходы повреждения клеток есть смысл рассматривать в зависимости от интенсивности повреждающего воздействия, с одной стороны, и исходной устойчивости (резистентности) клеток к повреждению, с другой.

I. В условиях одинаковой исходной резистентности клеток исход их повреждения определяется интенсивностью повреждающего воздействия (рис. 18).

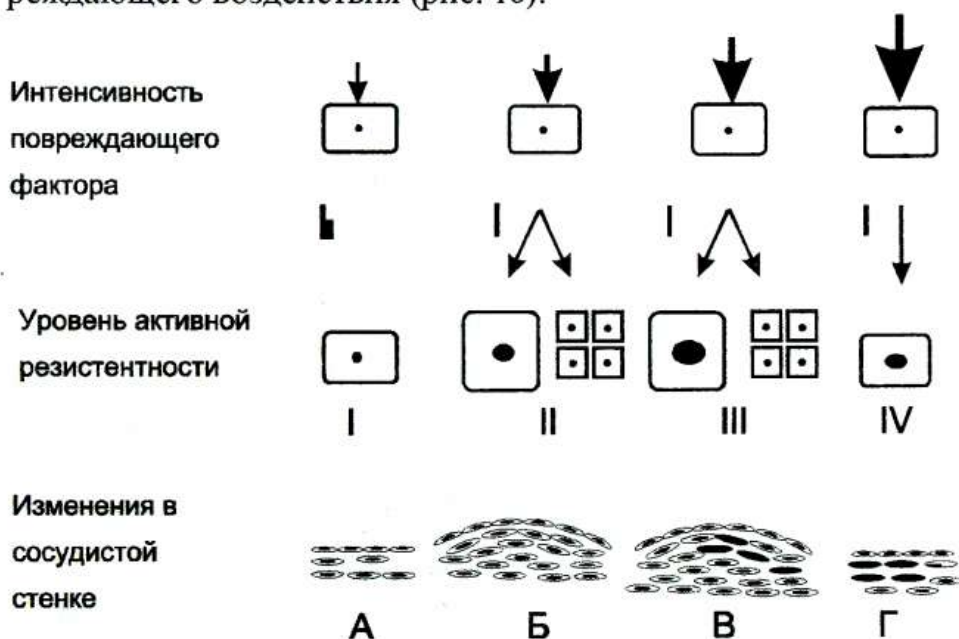


Рис. 18. Исходы повреждения клеток в зависимости от интенсивности действия повреждающего фактора при одинаковой исходной резистентности клеток к повреждению.

I - срочная адаптация, II - долговременная адаптация, III - медленная гибель, IV - быстрая гибель,

A - без изменений, B - бляшка без явлений некроза, B - бляшка с явлениями некроза, Г - некроз.

При экстраполяции этого положения на сосудистую стенку можно отметить следующее. Если предположить, что все клетки сосудистой стенки имеют одинаковую исходную резис-

тентность к повреждению, то мозаичный характер поражений сосудов может быть обусловлен различиями в локальной концентрации повреждающего агента, действующего на каждую отдельную клетку. В зависимости от создающихся локальных концентраций патогенных факторов поражение сосудистой стенки может быть диффузным или очаговым, а по морфологической картине могут обнаруживаться: 1) участки сосудов без каких-либо изменений (низкая локальная концентрация агента —> срочная адаптация), 2) участки с гипертрофией сосудистых слоев и очагами клеточной пролиферации (более высокая локальная концентрация агента —> долговременная адаптация), 3) фиброзные бляшки с дистрофически измененными клетками и очагами некроза (более высокая локальная концентрация агента —> медленная гибель клеток —> фиброз), 4) явления острого некроза клеток с последующей кальцификацией и склерозом (более высокая локальная концентрация агента —> быстрая гибель клеток). Меняя интенсивность повреждающего воздействия на организм в целом, можно в эксперименте получить преимущественно ту или иную морфологическую картину поражения сосудистой стенки.

II. В условиях одинакового по интенсивности повреждающего воздействия исход повреждения клеток определяется уровнем их активной резистентности (рис. 19).

Если предположить, что во всех участках сосудистой стенки локальные концентрации повреждающего агента создаются одинаковыми, то мозаичный характер поражений сосудов может быть обусловлен неодинаковой резистентностью разных клеток к повреждению. В зависимости от уровня активной резистентности клеток к повреждению в разных сосудах или же в разных отделах одного и того же сосуда могут обнаруживаться 1) участки без каких-либо морфологических изменений (высокая резистентность —> быстрая адаптация), 2) участки с гипертрофией сосудистых слоев и очагами клеточной пролиферации (более низкая резистентность —> долговременная адаптация), 3) фиброзные бляшки с дистрофически измененными клетками и очагами некроза (низкая резистентность —> медленная гибель клеток —> фиброз) и 4) явления острого некроза клеток с последующей кальцификацией и склерозом (очень низкая резистентность —> быстрая гибель клеток).

С учетом изложенного становится понятным, почему при одном и том же по интенсивности повреждающем воздействии частота и выраженность поражений сосудов с разным уровнем активной резистентности их клеток будут разными.

В естественных условиях повреждения кровеносных сосудов мозаичный характер поражений сосудистой стенки, по-видимому, обусловлен как различиями в локальной концентрации повреждающего агента, так и неодинаковым уровнем активной резистентности сосудистых клеток. С учетом этого становится понятной та разнообразная морфологическая картина, которая может сопровождать повреждение сосудов в условиях того или иного патогенного воздействия.

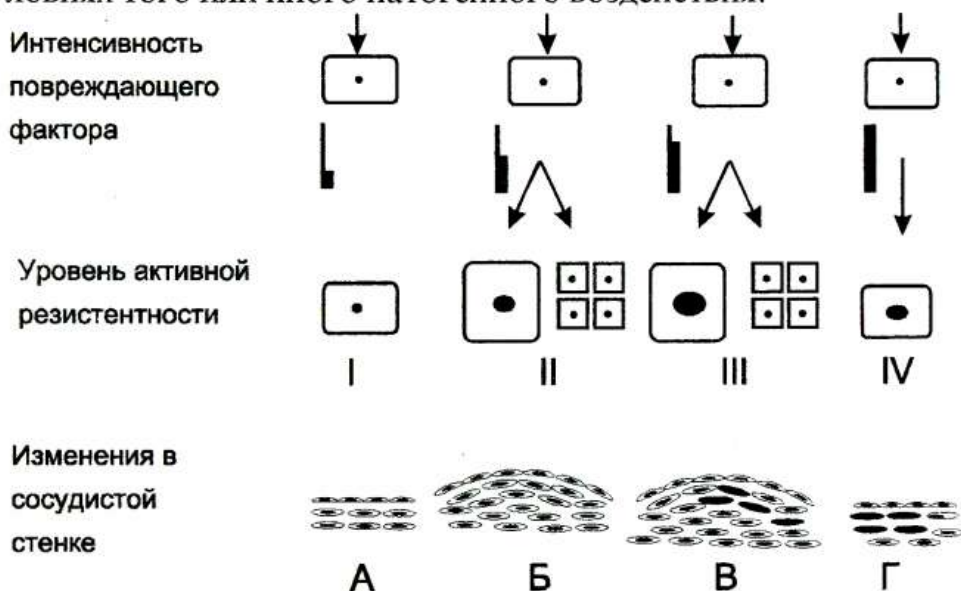


Рис. 19. Исходы повреждения клеток в зависимости от уровня их активной резистентности при одинаковом по интенсивности повреждающем воздействии.

Условные обозначения см. рис. 18.

В связи с мозаичностью поражений сосудистой стенки закономерно возникает вопрос об оценке метаболических показателей, которые в силу методической необходимости определяются в больших навесках сосудистой ткани. Дело в том, что в образцах сосудов, которые берутся для исследования обмена веществ в условиях повреждающих воздействий, могут быть в одно и то же время клетки, находящиеся в 4-х разных состояниях: срочной и долговременной адаптации, быстрой и медленной гибели. Естественно, что первые два состояния в связи с активацией защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов должны характеризоваться повышением интенсивности энергетического обмена, в то время как два последние - наоборот, уменьшением.

Определяя интенсивность энергетического обмена в сосудистой стенке, подверженной патогенным воздействиям, можно в принципе получить 3 типа результатов.

1. Повышение интенсивности энергопродукции и энергоиспользования.

Такая ситуация свидетельствует о том, что в исследуемом сосудистом образце преобладают клетки, находящиеся в состоянии срочной и долговременной адаптации. В то же время совершенно не исключена возможность, что в исследуемой сосудистой стенке есть и участки с погибающими и погибшими клетками, а, следовательно, и с низкой интенсивностью энергетического обмена.

2. Уменьшение интенсивности освобождения и утилизации энергии.

Такая картина характерна для сосудов, в которых преобладают погибающие и погибшие клетки. В то же время это вовсе не означает, что отсутствуют отдельные клетки или же участки с повышенной интенсивностью энергетического обмена.

3. Интенсивность энергопродукции и энергоиспользования в сосудистой стенке в условиях действия повреждающего фактора не отличается от нормальных показателей.

Сложность оценки таких результатов объясняется тем, что возможны две ситуации, совершенно разные по существу, но одинаковые по метаболическим показателям, если они определяются в сосудистой стенке в целом.

Первая из них складывается в условиях пассивной резистентности сосудов к повреждению, когда патогенный фактор либо не способен взаимодействовать с сосудистой стенкой, либо его доза ниже пороговой и не способна вызвать какие-либо отклонения внутриклеточного гомеостаза.

Вторая же возникает тогда, когда количеству клеток с усиленным энергетическим обменом (клетки в состоянии срочной и долговременной адаптации) соответствует определенное количество погибающих и погибших клеток. В результате этого интегральные показатели интенсивности энергетического обмена сосудистой стенки в целом могут не отличаться от нормальных величин, что маскирует существенные метаболические изменения в сосудистой ткани. Это обстоятельство всегда необходимо принимать во внимание при оценке обменных нарушений в кровеносных сосудах в процессе их повреждения.

ГЛАВА 16 ПУТИ ИЗМЕНЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ СОСУДОВ К ДЕЙСТВИЮ ПОВРЕЖДАЮЩИХ АГЕНТОВ

Поиски путей изменения резистентности сосудов к повреждающим воздействиям имеют чрезвычайно важное как теоретическое, так и прикладное значение.

Направленное изменение резистентности сосудистой стенки к повреждению в условиях эксперимента является одним из наиболее эффективных подходов к изучению тех факторов, которые определяют устойчивость сосудов к действию разнообразных патогенных агентов, и к выяснению основных патогенетических механизмов возникновения и развития склеротических поражений сосудов.

В то же время повышение резистентности сосудистой стенки к повреждающим воздействиям в связи с широкой распространенностью сосудистых поражений является одной из наиболее важных задач современной профилактической медицины. Успешное решение этой задачи невозможно без предварительного экспериментального обоснования тех путей и направлений, которые могут привести к достижению поставленной цели.

16.1. Пути изменения пассивной резистентности сосудов к действию повреждающих факторов

Как уже отмечалось в предыдущей главе, пассивная резистентность сосудов к повреждению характеризует такое состояние, когда взаимодействие патогенного агента с сосудистой стенкой не происходит либо оно существенно затруднено.

Пассивная резистентность сосудов в основном определяется независимыми от свойств сосудистой стенки факторами, а именно особенностями самого патогенного агента - способен или не способен он взаимодействовать с клеточными и внеклеточными компонентами сосудистой ткани.

Естественно, что если патогенный агент не обладает теми свойствами, которые необходимы для такого взаимодействия, то и изменить пассивную резистентность сосудов путем каких-либо воздействий на сосуды и организм в целом, не меняя свойств самого агента, не представляется возможным.

Если же патогенный фактор в принципе может взаимодействовать со структурами сосудистой стенки, то наличие или

отсутствие его повреждающего эффекта, а, следовательно, и пассивная резистентность будут зависеть от локальной эффективной дозы (концентрации) повреждающего агента в сосудистой ткани. Теоретически можно предполагать существование т.н. "пороговых" доз, ниже которых взаимодействие патогенного фактора с сосудистыми структурами не происходит. Величина локальной эффективной дозы повреждающего агента в сосудистой стенке определяется, с одной стороны, дозой и продолжительностью поступления в организм этого агента, а с другой, функциональным состоянием гомеостатических систем организма (печень, почки, иммунная система и др.), обеспечивающих инактивацию, разрушение и выведение патогенных агентов из организма.

С учетом сказанного очевидными становятся следующие пути изменения пассивной резистентности сосудов к повреждению.

I. Уменьшение пассивной резистентности.

1. Увеличение дозы и продолжительности поступления в организм повреждающего агента.

2. Нарушение функционирования основных гомеостатических систем организма.

Первый из двух названных подходов известен давно и успешно используется в экспериментальных исследованиях.

Эффективность второго подхода может быть продемонстрирована на примере экспериментальной модели артериосклероза, который развивается в условиях хронической почечной недостаточности без каких-либо дополнительных повреждающих воздействий (Shimamura, 1970).

II. Повышение пассивной резистентности.

1. Предотвращение или ограничение контакта организма с повреждающими агентами.

Применительно к организму человека этот принцип сводится к оздоровлению экологической обстановки, в которой он обитает, к уменьшению количества повреждающих факторов и их концентрации в окружающей среде, в быту, на производстве.

2. Повышение функциональной активности органов и систем, участвующих в поддержании постоянства внутренней среды организма.

3. Гипотермия.

Гипотермия является универсальным способом повышения пассивной резистентности клеток к повреждению. Предохранительный эффект гипотермии обусловлен тем, что

в условиях уменьшения температуры замедляется скорость реализации всех молекулярных механизмов, составляющих патогенетическую сущность повреждения. Возможность применения гипотермии с целью повышения пассивной резистентности кровеносных сосудов к повреждению *in vivo* имеет, по видимому, чисто теоретическое значение. Рассматриваемый подход, однако, находит широкое использование в условиях *in vitro* при необходимости длительного хранения сосудистых трансплантатов вне организма.

16.2. Пути уменьшения и повышения активной резистентности сосудистой стенки к повреждающим воздействиям

В предыдущей главе отмечалось, что в основе активной резистентности сосудов к повреждению лежит их способность отвечать на действие патогенных агентов комплексом защитно-компенсаторных реакций, обеспечивающих сохранение внутриклеточного и внутритканевого гомеостаза. Из рисунка 16 следует, что активная резистентность сосудов к повреждению определяется защитно-компенсаторными гомеостатическими механизмами, мощность которых зависит от функциональной активности кровеносных сосудов, предварительной адаптации к слабым и умеренным повреждающим воздействиям, от уровня энергообеспечения сосудистой стенки.

Принимая во внимание перечисленные факторы устойчивости сосудов к повреждению, можно наметить несколько подходов к изменению активной резистентности сосудистой стенки.

16.2.1. Изменение функциональной активности кровеносных сосудов

Давно известно, что уровень функциональной активности клеток определяет как количество структур, с помощью которых осуществляются специализированные функции клеток, так и количество тех структур, которые обеспечивают сопряженные с этими функциями процессы (активный транспорт ионов, утилизация и образование энергии).

Благодаря основополагающим работам Ф.З.Меерсона (1978, 1984) выделены главные закономерности, определяющие взаимосвязь между функциональной активностью клеток и количеством структур, ее обеспечивающих.

В связи с тем, что для поддержания внутриклеточного гомеостаза как в процессе функционирования клеток, так и в условиях их повреждения используются одни и те же защитно-компенсаторные гомеостатические механизмы (Na^+ - K^+ -насосы, Ca^{2+} -насосы, Na^+ - Ca^{2+} и Na^+ - H^+ -обменные механизмы и др.), становится понятным, что функциональная активность гладкомышечных клеток сосудов может оказывать существенное влияние на активную резистентность сосудистой стенки к повреждению. Это влияние осуществляется косвенно через изменения мощности защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов клеток и интенсивности процессов их энергоснабжения.

Если приведенное здесь положение соответствует действительности, то, изменяя функциональную активность кровеносных сосудов, можно менять и активную резистентность сосудистой стенки к повреждающим воздействиям. Рассмотрим два возможных варианта таких изменений.

— *1. Уменьшение функциональной активности кровеносных сосудов, уменьшение активной резистентности сосудистой стенки.*

Есть основания считать, что уровень функциональной активности магистральных кровеносных сосудов зависит от интенсивности функционирования системы кровообращения в целом. Одним из основных факторов, определяющих функциональную активность последней является уровень двигательной активности организма. С учетом этого можно полагать, что ограничение двигательной активности организма (гиподинамия) через уменьшение интенсивности функционирования гладкомышечных клеток сосудов должно привести к уменьшению резистентности сосудистой стенки к повреждению.

Убедительные доказательства этого были получены в работах В. В. Тявокина (1975). Моделируя состояние гиподинамии у кроликов, автор пришел к следующим выводам.

1. Ограничение подвижности кроликов усиливает и ускоряет развитие экспериментального холестерина атеросклероза.

2. Склеротические поражения артерий у кроликов могут быть воспроизведены путем ограничения подвижности животных без введения экзогенного холестерина. Уже в течение первой недели ограничения подвижности у кроликов возникают изменения в стенке аорты. К концу второй недели они могут постепенно приводить к образованию фиброзных бляшек.

Примечательно, что начальные изменения в аорте возникают при нормальном или даже пониженном уровне холестерина в крови.

Ряд интересных данных был получен при сравнительном изучении спонтанных склеротических поражений артерий у диких и одомашненных животных (Lindsay and Chaikoff, 1963). Оказалось, что у кроликов частота и выраженность таких поражений намного выше, чем у зайцев. Полагают, что одной из причин наблюдаемых различий может быть разная двигательная активность этих животных.

О роли гиподинамии в развитии атеросклеротических поражений артерий свидетельствуют также многочисленные клинические наблюдения. В соответствии с этими наблюдениями ограничение двигательной активности у человека является одним из факторов риска атеросклероза.

II. Повышение функциональной активности кровеносных сосудов, повышение активной резистентности сосудистой стенки.

В условиях повышения функциональной активности кровеносных сосудов увеличивается мощность защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов их гладкомышечных клеток, что в соответствии с изложенными выше представлениями должно привести к повышению активной резистентности сосудов к повреждению.

Хотя в настоящее время и отсутствуют прямые экспериментальные доказательства этого положения, следует отметить, что данный подход чисто эмпирически давно и успешно используется в превентивной медицине с целью профилактики атеросклероза и его последствий.

Основным методом реализации рассматриваемого принципа является повышение двигательной активности человека, широкое внедрение в профилактику сосудистых поражений лечебной и оздоровительной физкультуры (Г.И.Косицкий, 1977). Об успешном применении этого подхода свидетельствуют хотя бы сообщения о том, что борьба с гиподинамией, как и с некоторыми другими неблагоприятными факторами, привела вначале к стабилизации, а затем и к уменьшению смертности от обусловленных атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний в ряде развитых стран, где отношение людей к физическим нагрузкам резко изменилось на положительное.

Следует, однако, иметь ввиду, что повышенная функциональная активность сосудов в случае, если она по продолжи-

тельности и интенсивности превышает определенный уровень, сама по себе может стать фактором повреждения гладкомышечных клеток и связанных с этим склеротических изменений в сосудистой стенке. Примером такой ситуации могут быть дистрофические и склеротические изменения в артериолах, наступающие в результате длительной гиперфункции гипертрофированных гладкомышечных клеток в процессе развития эссенциальной или вторичной артериальной гипертензии. Повреждение гладкомышечных клеток в этом случае возникает, по всей вероятности, вследствие несоответствия между продолжительностью и интенсивностью физиологических возмущающих воздействий, с одной стороны, и мощностью защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов, с другой.

16.2.2. Предварительная адаптация к слабым и умеренным повреждающим воздействиям

— Увеличение мощности защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов сосудистой стенки и систем ее энергообеспечения может быть достигнуто не только повышением функциональной нагрузки на сосуды, но и предварительной адаптацией кровеносных сосудов к слабым и умеренным повреждающим воздействиям.

Впервые подобный подход к повышению активной резистентности сосудов был предпринят Д.А.Грациановым (1982), которому удалось убедительно доказать, что тренировка кроликов постепенно возрастающими дозами холестерина предотвращает или тормозит развитие экспериментального холестеринового атеросклероза при последующем введении больших количеств этого вещества.

В дальнейшем было показано, что при одинаковой степени гиперхолестеринемии, достигаемой путем подбора соответствующих доз вводимого извне холестерина, частота возникновения и выраженность атеросклеротических изменений в артериях кроликов, предварительно адаптированных к малым дозам холестерина, существенно ниже, чем у контрольных не адаптированных животных. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что предупреждающий развитие экспериментального атеросклероза эффект предварительной адаптации животных к малым дозам холестерина связан не только с защитно-компенсаторными изменениями систем утилизации и выведения холестерина из организма, но и с повышением

активной резистентности самой артериальной стенки к повреждающему холестеринному воздействию.

Принцип повышения устойчивости артериальной стенки к повреждению путем предварительной ее адаптации к действию патогенного фактора применим не только к холестерину, но и к другим повреждающим агентам.

Так в выполненных нами экспериментах было показано, что ежедневное введение кроликам сравнительно малых доз витамина D_2 (1000 МЕ/кг) в течение 7 дней существенно уменьшает поражения аортальной стенки при последующем "ударном" введении этого препарата в дозе 100 000 МЕ/кг в течение 3 дней. Во всяком случае ни у одного из 6 предварительно адаптированных кроликов такой "удар" не сопровождался появлением каких-либо выраженных макроскопических изменений в аорте, в то время как у 8 из 10 контрольных кроликов такие изменения были очень демонстративными. Об активном характере резистентности сосудистой стенки в этом опыте косвенно свидетельствуют данные о повышении интенсивности тканевого дыхания артериальной стенки кроликов, получавших витамин D_2 в дозе 1000 МЕ/кг в течение 7 дней (см. главу 10).

Важным, на наш взгляд, является положение о том, что предварительная адаптация сосудов к одним повреждающим агентам в силу общности основных молекулярных и субмолекулярных механизмов повреждения должна сопровождаться повышением активной резистентности сосудистой стенки и к другим повреждающим воздействиям.

В некоторых выполненных нами опытах удалось показать, что выраженность дистрофических изменений аортальной стенки при введении кроликам адреналина из расчета 50 мкг/кг в течение 2 недель ниже у тех животных, которые предварительно получали витамин D_2 по 1000 МЕ/кг на протяжении 7 дней.

Естественно, что для получения более убедительных доказательств возможности "перекрестной" адаптации артериальной стенки к действию различных повреждающих факторов требуются более широкие и более тщательные исследования.

Основу повышения активной резистентности сосудистой стенки в условиях слабых и умеренных повреждающих воздействий составляют механизмы долговременной адаптации. С общепатологических позиций долговременная адаптация клеток к повреждению предполагает увеличение количества структурных единиц, обеспечивающих работу защитно-ком-

пенсаторных гомеостатических механизмов и их адекватное энергоснабжение.

Общеизвестно, что увеличение количества структур клетки всегда происходит в результате активации ее генетического аппарата и обусловленного этим повышением интенсивности биосинтеза соответствующих белков (Ф.З.Меерсон, 1978). Исходя из этого основной вопрос, который возникает в процессе анализа конкретных механизмов долговременной адаптации клеток к повреждению, состоит в том, каким образом слабые и умеренные повреждающие воздействия вызывают активацию генома клеток.

В фундаментальных работах Ф.З.Меерсона был постулирован общий для функциональных нагрузок на клетку и различных повреждающих воздействий механизм активации генома, который реализуется через изменения внутриклеточной концентрации макроэргических фосфатов в виде уменьшения концентрации АТФ и повышения содержания продуктов ее гидролиза - АДФ и неорганического фосфата. Такие изменения в клетке характеризуются повышением т.н. потенциала фосфорилирования $[АДФ] \times [P] / [АТФ]$.

В принципе существуют две патогенетические ситуации, которые приводят к повышению потенциала фосфорилирования. Первая из них возникает в результате усиленной утилизации АТФ, когда скорость использования энергии этого вещества превышает скорость его ресинтеза. Такое несоответствие наблюдается в условиях гиперфункции клетки или при тех вариантах насильственного повреждения клетки, когда еще не страдают механизмы энергообразования.

Вторая ситуация возникает в результате первичного нарушения ресинтеза АТФ, что характерно для многих случаев цитопатического и смешанного вариантов повреждения клетки.

Естественно, что сочетание усиленной утилизации АТФ и нарушений ресинтеза этого макроэргического соединения также приводят к повышению потенциала фосфорилирования.

Наиболее слабым звеном концепции Ф.З.Меерсона является вопрос о том, каким конкретно образом нарушение баланса макроэргических фосфатов в клетке вызывает изменение функции ее генетического аппарата. Среди многочисленных предположений на этот счет высказывалась точка зрения о существовании гипотетического вещества-посредника, о возможной роли цАМФ-зависимого фосфорилирования гистонов в депрессии соответствующих генов.

16.2.3. Угнетение защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов

Уменьшение активной резистентности сосудистой стенки к повреждению и развитие в связи с этим склеротических поражений сосудов может быть вызвано в эксперименте путем угнетения защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов.

В соответствии с представленными в табл. 39 основными механизмами внутриклеточного гомеостаза можно выделить целый ряд подходов к целенаправленному уменьшению устойчивости сосудов к повреждению и моделированию ангиопатических поражений. Следует отметить, что часть таких подходов уже реализована в эксперименте, другие же существуют пока только теоретически и нуждаются в подтверждении. Назовем некоторые из них.

1. Воспроизведение антиоксидантной недостаточности.

В 1971 году О.Н.Воскресенский и В.Вит описали перекисную модель дистрофически-склеротических поражений артериальной стенки (О.Н.Воскресенский и В.А.Туманов, 1982). Она воспроизводится содержанием кроликов в течение 100 дней на полунатуральном безантиоксидантном рационе, включающем жир с низким уровнем токоферола. По данным авторов, в этих условиях у животных развивается гиперлипидемия, синдром перекисидации (увеличение уровня перекисей и снижение содержания антиоксидантов в крови и тканях) и поражение артерий. В последних (аорта, коронарные сосуды) наблюдаются слабые липидно-инфильтративные изменения и выраженная деструкция эластики, клеточная пролиферация, процессы фиброза и кальциноза. Деструктивные изменения наблюдаются не только в интиме, но и в меди.

В патогенезе описанных поражений, наряду с фактором гиперлипидемии, важное значение имеет активация липидных механизмов повреждения сосудистых структур, в частности, активация перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот, возникающая в результате нарушения функции антиоксидантных систем.

2. Угнетение кальций-транспортирующих систем.

Данный подход в принципе может быть реализован путем специфического подавления трех основных механизмов поддержания кальциевого гомеостаза в клетках: Са-насосов,

Na-Ca-обменного механизма и Ca-аккумулирующей функции митохондрий.

Сегодня известно довольно много специфических агентов, нарушающих перечисленные механизмы. Однако, попытки применения этих агентов с целью моделирования сосудистых поражений пока не предпринималось.

3. Угнетение работы Na^+ - K^+ -насосов.

Нам не известны факторы экспериментального моделирования сосудистых поражений с помощью ингибиторов Na^+ - K^+ -насосов. В то же время активно обсуждается роль эндогенного ингибитора Na^+ - K^+ -насосов (оубаин- и строфантинподобного) в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии и повреждении гладкомышечных клеток артериол у человека. Этот гуморальный фактор, отсутствующий в крови здоровых людей, по мнению многих исследователей, может быть причиной повышения внутриклеточной концентрации ионов натрия, отека гладкомышечных клеток с последующей их гибелью и замещением соединительной тканью.

4. Угнетение биосинтетических процессов.

Процессы биосинтеза веществ, в частности белка, лежат в основе долговременной адаптации клеток к действию повреждающих факторов. Исходя из этого можно полагать, что нарушения белкового синтеза должны уменьшать активную резистентность сосудов к повреждению за счет ограничения образования структур, принимающих участие в поддержании внутриклеточного гомеостаза, и нарушений процессов репарации.

А ргіогі можно выделить следующие патогенетические ситуации, проявляющиеся нарушениями образования белковых молекул: 1) нарушения процессов транскрипции; 2) нарушения процессов трансляции; 3) нарушения посттрансляционной модификации белков; 4) дефицит аминокислот; 5) дефицит АТФ.

Среди множества повреждающих агентов, применяемых с целью моделирования сосудистых поражений, очевидно, есть и такие, которые прямо или косвенно угнетают белковый синтез. Изучение структурных и метаболических изменений в сосудистой стенке в условиях применения специфических ингибиторов биосинтеза белка должно определить роль подобных нарушений в развитии дистрофически-склеротических изменений в сосудах.

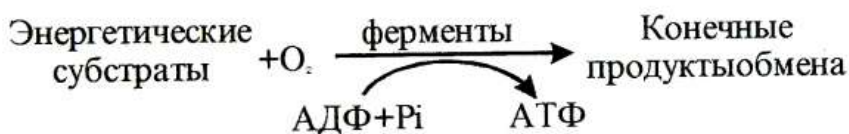
5. Угнетение энергетического обмена.

Поскольку все механизмы поддержания внутриклеточного гомеостаза являются энергозависимыми, то угнетение энергетического обмена может быть универсальным подходом к воспроизведению нарушений этих механизмов, а следовательно, и к моделированию повреждения сосудистой стенки. Действительно, нарушения энергообеспечения клеток сопровождаются нарушениями регенерации антиоксидантных систем, работы Ca^{2+} -транспортирующих систем, Na^+ - K^+ -насосов и сопряженных с ними ионных обменных механизмов, угнетением процессов биосинтеза веществ.

Рассмотрим более подробно основные принципы экспериментального воздействия на энергетический обмен сосудистой стенки и, соответственно, на ее активную резистентность к повреждению.

16.2.4. Изменения энергообеспечения сосудистой стенки

Процессы превращения энергии питательных веществ в энергию макроэргических связей АТФ в сосудистой стенке могут быть представлены в виде следующей схемы.



Исходя из приведенной схемы, можно выделить 4 основных направления, позволяющих оказывать воздействие на энергетический обмен сосудистой стенки. К ним относятся: 1) доставка и использование энергетических субстратов; 2) обеспечение кислородом; 3) состояние ферментов энергетического обмена; 4) сопряжение катаболических процессов с ресинтезом АТФ и ее доставкой к функционирующим структурам.

16.2.4.1. Доставка и использование энергетических субстратов

Нарушение доставки субстратов в сосудистую стенку закономерно возникает при нарушении кровотока в системе *vasa vasorum*. При этом всегда имеют значение и явления гипоксии сосудистой ткани.

С целью нарушения питания сосудистой стенки в эксперименте широко используются такие методические приемы, как перевязка *vasa vasorum*, введение в них эмболов, индуцирование тромбообразования, создание препятствий для оттока крови по венозным сосудам, нарушение лимфообращения в сосудистой стенке (Wilens et al., 1965; Nakata and Shionoya, 1966; Nakata, 1973; Nakata et al., 1972). Высокая степень нарушений питания, осуществляемого с помощью *vasa vasorum*, достигается в операциях аутотрансплантации сосудов, когда происходит полная деваскуляризация сосудистой стенки.

Нарушение доставки субстратов в сосудистую стенку со стороны просвета сосуда имеет место при использовании высокохолестеринового рациона у животных, а также в условиях других индуцированных нарушений липидного и липопротеидного обмена в организме.

Во всех случаях нарушения питания сосудистой стенки развиваются выраженные дистрофические изменения с последующим склерозированием сосудов.

Как уже неоднократно отмечалось, сосудистая стенка может использовать в качестве энергетических субстратов многие питательные вещества, преимущественно углеводы. В связи с этим весьма заманчивой выглядит идея воспроизведения нарушений энергетического обмена в сосудистой ткани путем замещения глюкозы на 2-дезоксиглюкозу, которая поступая в клетки, не может быть использована там в качестве источника энергии.

16.2.4.2. Обеспечение кислородом

Вопрос о влиянии кислородного обеспечения сосудистой стенки на ее резистентность к действию многочисленных патогенных агентов давно привлекал к себе внимание исследователей.

Так еще в 1944 году Нюерер'ом была предложена аноксемическая теория артериосклероза, в соответствии с которой одним из механизмов развития дистрофически-склеротических изменений в артериальной стенке является гипоксия, возникающая в результате воздействия на сосуды атерогенных факторов. В зависимости от свойств патогенного агента гипоксия артериальной стенки может быть сильно выраженной и умеренной, длительной и кратковременной, повторно возникающей и постоянной.

По мнению Jurrus and Weiss (1977), даже в свете современных данных основные положения теории Нюерге'а по-прежнему остаются актуальными.

Основные сведения о влиянии кислородного обеспечения на сосудистую стенку получены в условиях экспериментального моделирования у животных острой и хронической гипоксической гипоксии, гипероксии, а также гемической и тканевой гипоксии, воспроизводимой с помощью окиси углерода.

Гипоксическая гипоксия.

Несколько групп исследователей, применяя разные методики воспроизведения гипоксической гипоксии, пришли к выводу о том, что кислородное голодание является одним из факторов, способствующих развитию холестеринового атеросклероза. Более того, оно само по себе способно вызвать развитие дистрофических и склеротических изменений в артериальной стенке.

Было показано, что у кроликов, ежедневно подвергавшихся в течение двух-трех недель двум сеансам выраженной гипоксической гипоксии продолжительностью около 60 секунд каждый, закономерно развиваются макро- и микроскопические изменения в аортальной стенке (Lorenzen and Helin, 1967; Helin and Lorenzen, 1969).

При рассмотрении патогенеза гипоксических поражений сосудов, естественно, возникает вопрос о соотношении прямого и непрямого повреждающего действия острого кислородного голодания на сосудистую стенку. Непрямые повреждающие влияния гипоксии, такие как дилатация аорты, обусловленная повышением артериального давления, гемодинамические стрессы, выброс катехоламинов и др., трудно оценить. Однако, по мнению многих исследователей, эти влияния можно свести к минимуму, если животных подвергать не острому, а хроническому воздействию гипоксии.

В исследованиях Helin et al. (1974) условия хронической гипоксической гипоксии моделировались путем уменьшения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе до 10%. Пребывание кроликов в воздушной среде с таким содержанием кислорода в течение трех и тридцати дней не приводило к развитию каких-либо выраженных макро-и микроскопических изменений в аортальной стенке, хотя интенсивность потребления кислорода сосудистыми препаратами при этом уменьшалась.

Можно, однако, привести данные ряда исследований, в которых удалось выявить структурные изменения в артериальной стенке в условиях хронического гипоксического воздействия. Так, используя метод сканирующей электронной микроскопии, Boatman and Carter (1973) обнаружили, что пребывание кроликов в атмосфере воздуха с содержанием кислорода 12-14% в течение 72 часов сопровождается искривлением и вздутием продольных складок интимы аорты, появлением участков дезэндотелизации, отеком субинтимального пространства.

Явления отека интимы артерий описаны также Kjeldsen and Thomsen (1975) у кроликов, находившихся в атмосфере воздуха с содержанием кислорода 15,3% в течение 14 суток. При уменьшении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе до 11,7% авторы отметили распространение явлений отека и на медию.

В целом ряде исследований изучалось непосредственное влияние гипоксии на гладкомышечные и эндотелиальные клетки в культуре тканей.

Albers and Bierman (1975), культивируя гладкомышечные клетки артерий человека в среде с низким содержанием кислорода (5%), установили повышение более чем на 60% пролиферативной активности изученных клеток по сравнению с контролем. Этот эффект гипоксии наблюдался уже через 24 часа от начала культивирования.

С увеличением интенсивности гипоксического воздействия отмечается угнетение процессов клеточного деления. Об этом могут свидетельствовать опыты May et al. (1974), в которых проводилось культивирование гладкомышечных клеток артерий свиньи в среде с содержанием кислорода 4%. Авторы наблюдали уменьшение скорости пролиферации клеток, нарушение межклеточных взаимодействий, появление внутриклеточных липидных включений.

Представленные здесь литературные данные позволяют прийти к выводу о том, что состояние гипоксической гипоксии может оказывать непосредственное повреждающее действие на стенку кровеносных сосудов и само по себе быть причиной развития дистрофических, склеротических и пролиферативных изменений. Вместе с тем явления липидной инфильтрации артериальной стенки не являются характерными для гипоксических поражений. В связи с этим вызывает интерес вопрос о влиянии гипоксии на развитие индуцируемого липидами атеросклероза.

В 1968 году Kjeldsen et al. показали, что гипоксическая гипоксия усугубляет развитие экспериментального холестеринового атеросклероза у кроликов. Так пребывание животных в течение 6 недель в среде с содержанием кислорода 10% или в течение 2 недель при содержании кислорода 9% сопровождается развитием более выраженных и более распространенных атеросклеротических поражений по сравнению с контрольными гиперхолестеринемическими животными.

Okamoto et al. (1983), используя выведенную Watanabe чистую линию кроликов с наследственной гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, обусловленными отсутствием на мембранах клеток специфических рецепторов к липопротеидам низкой плотности, установили, что гипоксическая гипоксия (10% O_2 во вдыхаемом воздухе) является фактором, усиливающим развитие атеросклероза у этих животных.

Гипероксия.

Altschul and Herman (1954) были первыми, кто исследовал в эксперименте влияние гипероксии на развитие холестеринового атеросклероза у кроликов. Пребывавшие в течение 90 дней на холестериновой диете животные подвергались периодическим воздействиям высоких концентраций кислорода (60-65% O_2 в течение 1-3 часов 3 раза в неделю). В этих опытах было установлено, что гипероксия замедляет развитие атеросклеротических поражений на фоне уменьшения содержания сывороточного холестерина. Авторы отметили корреляцию между выраженностью поражений сосудов, с одной стороны, и продолжительностью применения смесей с высокой концентрацией кислорода, с другой.

Анализируя возможные механизмы ангиопротекторного влияния гипероксии, многие авторы отмечают нормализующие липидный состав плазмы крови эффекты кислорода.

Kjeldsen et al. (1969) исследовали 2 группы скормливаемых холестерином кроликов, одна из которых подвергалась в течение 10 недель постоянному действию повышенных концентраций кислорода (28% O_2). Авторы сообщили, что по сравнению с контрольной группой гиперхолестеринемических "нормоксических" животных содержание липидов в аорте опытных кроликов было на 50% меньше, а макро- и микроскопически выявляемые поражения были намного менее выраженными. При этом уровень холестерина плазмы крови опытных животных был на 7%, фосфолипидов - на 11% и триглицеридов - на 26% ниже по сравнению с контрольными.

В целом ряде исследований показано, что условия периодической гипероксии способствуют регрессии атеросклеротических поражений после перевода экспериментальных животных на стандартный, не содержащий липиды рацион. Так Vesselinovitsch et al. (1974) в течение 14 недель скармливали кроликам холестерин, после чего в течение 10 недель животные пребывали на обычной диете. Начиная со второй половины опыта, часть кроликов подвергалась ежедневному в течение 2 часов воздействию 100%-го кислорода, а вторая часть служила контролем. Хотя у всех животных наблюдалась регрессия атеросклеротических поражений после возвращения к обычной диете, в "гипероксической" группе обнаруживались более выраженные обратные изменения очагов липидной инфильтрации по сравнению с контролем.

Весьма интересным, с точки зрения рассматриваемой проблемы является клинический и секционный материал, полученный Urschel et al. (1967). В курсе лечения злокачественных опухолей группе пациентов проводились внутриартериальные инфузии перекиси водорода (0,24-0,48% р-ор H_2O_2 по 250 мл ежедневно в течение 20-30 мин. в брюшную аорту на протяжении 4-16 недель) в качестве дополнения к радиационной терапии. По данным Jay et al. (1964), в результате распада перекиси водорода достигается относительно высокое напряжение кислорода в артериальной крови. При вскрытии умерших обращало на себя внимание уменьшение количества атеросклеротических очагов и их выраженности в тех отделах аорты, которые подвергались действию раствора перекиси водорода. При этом эластические свойства таких отделов были сохранены лучше по сравнению с другими сегментами аорты.

В опытах *in vitro* те же исследователи обнаружили уменьшение содержания липидов в сегментах аорты человека, инкубируемых либо в среде с перекисью водорода, либо в солевом растворе в условиях гипербарической оксигенации.

Таким образом, представленный здесь анализ литературных данных свидетельствует о том, что состояние гипероксии оказывает тормозящее влияние на развитие экспериментального холестеринавого атеросклероза у животных и спонтанных атеросклеротических поражений у людей.

Протективный эффект гипероксии по отношению к атеросклерозу может быть связан с нормализующим ее влиянием на липидный и липопротеидный состав плазмы крови, а также с ее непосредственным действием на сосудистую стенку, в частности, на клеточный метаболизм. Возможность последнего

была продемонстрирована в опытах Meske and Weiss (1971), в которых 3 группы кур подвергались длительному постоянному воздействию разных концентраций кислорода (12%, 21% и 60%). При этом уровни напряжения кислорода в артериальной крови составляли 41, 92 и 322 мм рт. ст. соответственно. При сопоставлении структуры дуги, грудной и брюшной аорты каких-либо существенных различий между тремя изученными группами животных не обнаружено. Однако, отмечена статистически значимая положительная корреляция между напряжением кислорода в артериальной крови и интенсивностью его потребления аортальной стенкой. Следовательно, одним из механизмов влияния гипероксии на активную резистентность сосудов к повреждению может быть активация окислительного метаболизма сосудистой стенки и связанное с этим повышение интенсивности процессов энергообразования.

Однако, нельзя не учитывать, что гипероксия в определенных режимах ее применения может сама по себе становиться фактором повреждения клеток. Такой вывод основан на способности высоких концентраций кислорода активировать процессы свободнорадикального окисления, которые, как уже отмечалось, являются одним из ведущих молекулярных механизмов повреждения биологических структур.

Такого типа повреждения, обусловленные кислородом, описаны в миокарде и в целом ряде других тканей. Что касается сосудистой стенки, то вопрос о возможном повреждающем действии гипероксии на ее структуры в настоящее время остается не изученным.

Интоксикация окисью углерода.

Развитие гипоксии в условиях интоксикации окисью углерода обусловлено по меньшей мере двумя основными механизмами: 1) инактивацией гемоглобина (гемическая гипоксия); 2) угнетением цитохромоксидазы - конечного компонента дыхательной цепи митохондрий (тканевая гипоксия).

Вопросы влияния окиси углерода на резистентность сосудистой стенки к повреждению вызывают большой интерес в связи с тем, что контакт человека с этим соединением вполне возможен как в условиях некоторых производств, так и в быту (Zens, 1979). Известно, что СО является постоянным компонентом табачного дыма. У курильщиков, которых относят к контингенту с повышенным риском развития атеросклероза, всегда отмечается присутствие в крови карбоксигемоглобина.

Причем его уровень часто достигает 20% от общей концентрации гемоглобина крови (Jurrus and Weiss, 1977).

В многочисленных экспериментальных исследованиях показано, что хроническая интоксикация СО вызывает развитие структурных изменений в артериальной стенке, аналогичных тем, которые возникают в условиях гипоксической гипоксии. Так, в опытах на кроликах и обезьянах было установлено, что воздействие окисью углерода, вызывающее повышение уровня карбоксигемоглобина в крови до 20%, приводит к появлению таких признаков повреждения сосудистой стенки, как отек внутренней оболочки и меди аорты, фрагментация эластических мембранных структур, повышение содержания липидов и холестерина в аортальной стенке, усиленный синтез коллагена и других соединительнотканых белков (Astrup et al., 1970; Kjeldsen et al., 1972; Thomsen, 1974). Одной из причин наблюдаемых изменений может быть нарушение энергетического обмена в артериальной стенке, обусловленное резким падением напряжения кислорода в сосудистой ткани в условиях хронической интоксикации угарным газом (Schneiderman and Goldstick, 1978).

В целом ряде исследований показано, что интоксикация окисью углерода способствует развитию экспериментального холестеринового атеросклероза. Так Astrup et al. (1967) подвергали в течение 10 недель кроликов, находившихся на холестериновой диете, воздействию окиси углерода, так что концентрация карбоксигемоглобина в крови в конце эксперимента составляла 33%. Было установлено, что у подопытных животных развиваются более выраженные дистрофические изменения в интиме и меди аорты, содержание холестерина в артериальной стенке оказалось почти в 2,5 раза выше по сравнению с "гиперхолестеринемическими" кроликами, которые не подвергались воздействию СО.

При перфузии *in vitro* коронарных артерий человека кровью, содержащей меченые холестерин и ацетат, а также карбоксигемоглобин в концентрации от 15 до 80%, было отмечено повышение интенсивности поглощения холестерина артериальной стенкой при не измененной скорости синтеза этого вещества из ацетата (Sarma et al., 1975).

Среди возможных механизмов влияния окиси углерода на атеросклеротический процесс больше всего анализируются изменения липидного и липопротеидного состава плазмы крови, а также возникающее в условиях интоксикации СО повышение проницаемости эндотелия сосудов (Siggard-Anderson et

al., 1968; Astrup, 1973). Вместе с тем существует точка зрения, согласно которой повышение чувствительности артерий к атерогенным воздействиям может быть опосредовано нарушениями окислительного метаболизма в сосудистой стенке, испытывающей непосредственное влияние СО и обусловленной им гипоксии.

16.2.4.3. Состояние ферментов энергетического обмена

Целенаправленные изменения активной резистентности сосудистой стенки могут быть достигнуты путем воздействий, направленных на изменение активности ферментов энергетического обмена.

С учетом важной роли, которую играют процессы энергообеспечения в поддержании структурной и функциональной целостности кровеносных сосудов, можно сказать, что активность ключевых ферментов энергетического обмена сосудистой стенки при достаточном ее снабжении кислородом и субстратами может быть фактором, лимитирующим устойчивость сосудов к действию повреждающих агентов.

В выполненных нами исследованиях получен целый ряд экспериментальных доказательств этого положения.

“Энергодефицитная” модель артериосклероза.

В главе 10 были представлены данные о глубоких нарушениях энергетического обмена артериальной стенки в условиях угнетения активности ключевых гликолитических и окислительных ферментов с помощью целого ряда метаболических ядов (монойодацетата, этилмеркурхлорида, пропилгаллата, фтористого натрия). Применение указанных ингибиторов сопровождается развитием выраженных дистрофических, а в последующем и склеротических изменений в аортальной стенке кроликов.

В табл. 40 обобщены основные результаты исследования экспериментального материала с помощью морфологических и гистохимических методов, дана количественная оценка частоты встречаемости наиболее характерных гистологических признаков.

Приведенные данные показывают, что наиболее воспроизводимыми были поражения, отражающие первичные дистрофические изменения в артериальной стенке (отек интимы и меди, медианекроз, медиакальциноз) и т.н. мезенхимную ре-

Таблица 40
 ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТЕНКЕ АОРТЫ КРОЛИКОВ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ
 МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ Я ДАМИ

Характер воздействия	Очаговый отек интимы и меди	Очаговый медианекроз	Очаговые дистрофические изменения эластических структур меди	Очаговый медианекроз	Очаговое накопление межучасткового интиме и меди	Клеточная реакция в меди	Наличие фиброза в меди	Очаговая гипертрофия интимы	Очаговый кальциноз интимы	Наличие клеточ-липофогов в интиме
Моноiod-ацетат	20/21	17/21	16/21	10/23	19/21	13/21	16/21	10/21	0/21	0/21
Этилмеркур-хлорид	15/17	15/17	16/17	9/20	12/17	9/17	9/17	9/17	0/17	0/17
Пролил-галлат	16/17	17/17	15/17	8/17	16/17	13/17	10/17	12/17	0/17	0/17
Фтористый натрий	5/8	7/8	6/8	5/10	5/8	4/8	5/8	5/8	0/8	0/8

Примечание: цифра в числителе — число животных с изменениями в аорте, цифра в знаменателе — общее количество подопытных животных.

акцию (накопление основного межклеточного вещества, пролиферация клеток, фибротические изменения).

Все описанные изменения приводили в конечном итоге к склерозированию артериальной стенки, к изменениям механических и функциональных свойств артериальных сосудов.

Таким образом, нами получена новая экспериментальная модель артериосклероза, этиологически связанного с влиянием фактора интоксикации, а патогенетически - с первичным и избирательным угнетением активности ферментов энергетического обмена. По своим морфологическим проявлениям данная модель идентична артериосклерозу Менкеберга. На рис. 20 представлена возможная последовательность событий, которые приводят к формированию артериосклеротических изменений в условиях применения изученных метаболических ядов.

Развитие склеротических поражений артериальной стенки при действии метаболических ядов связано с их непосредственным влиянием на метаболизм сосудов, что можно рассматривать как прямое экспериментальное доказательство роли первичных изменений энергетического обмена артериальной стенки в процессе ее склерозирования.

Модели дистрофических изменений венозной стенки.

Как уже отмечалось, венозные сосуды демонстрируют удивительную резистентность к действию многочисленных повреждающих факторов, обычно вызывающих развитие выраженных дистрофических и склеротических поражений в артериальной стенке.

К таким, в частности, факторам относится эргокальциферол (витамин D_2), поступление которого в больших дозах сопровождается появлением признаков некроза и кальциноза артериальной стенки. При этом никогда не обнаруживаются подобные изменения в стенке вен большого круга кровообращения (Hass et al., 1958).

С учетом универсальных механизмов повреждающего действия эргокальциферола на клетки и клеточные структуры (активация перекисного окисления липидов, гиперкальциемия, опосредованные влияния на гомеостаз организма в целом) есть основания полагать, что резистентность вен к повреждению в условиях гипервитаминоза D является активной, то есть обеспечивается энергозависимыми защитно-компенсаторными механизмами. Если это так, то угнетение энергетического обмена венозной стенки должно привести к нарушению функцио-

Схема патогенеза атеросклероза воспроизведенного с помощью метаболических ядов

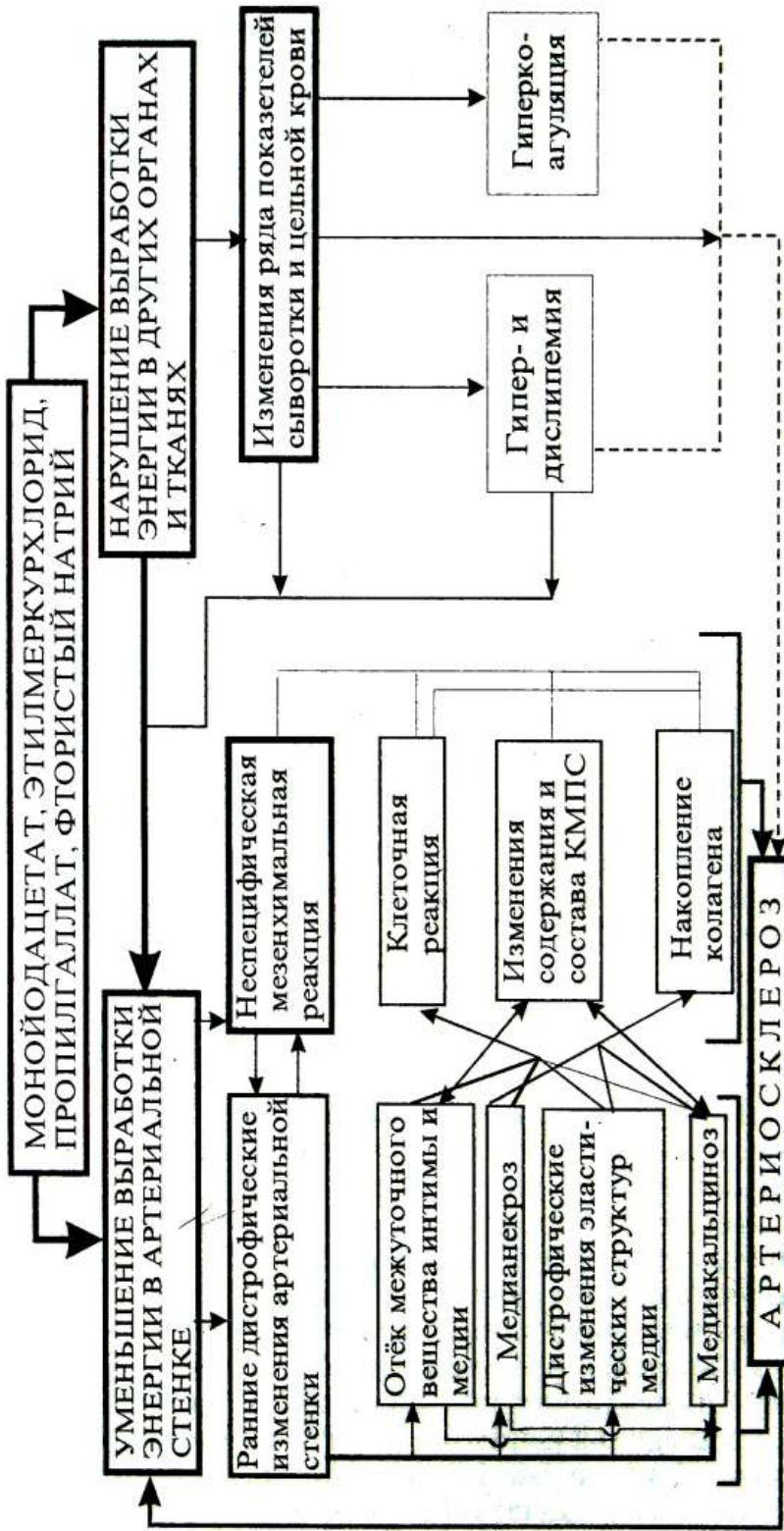


Рис. 20

нирования этих механизмов и, таким образом, к снижению резистентности вен к повреждению.

В выполненных нами экспериментах данное предположение нашло свое подтверждение.

В опытах на кроликах нам удалось получить экспериментальную модель кальциноза венозной стенки путем сочетанного введения животным эргокальциферола и одного из ранее изученных нами ингибиторов энергетического обмена (моноиодацетата или этилмеркурхлорида). Сочетанное введение препаратов осуществляли ежедневно в течение 5-6 дней. Ежедневные дозы вводимых веществ составляли: эргокальциферола - 100000 МЕ/кг, моноиодацетата - 10 мг/кг, этилмеркурхлорид а - 2,5 мг/кг.

Было показано, что в условиях введения животным одного лишь эргокальциферола явления кальциноза сосудистой ткани наиболее часто отмечались в грудной и брюшной аорте, реже в стенке общей сонной и легочной артерий. Что касается венозных сосудов, то только в одном случае обнаружены минимальные мелкоочаговые отложения извести в стенке воротной вены. Стенка задней поллой вены у всех животных оставалась без признаков каких-либо поражений.

Применение эргокальциферола совместно с ингибиторами энергетического обмена повышало до 100%-го уровня воспроизводимость кальциноза артериальной стенки и, что самое главное, приводило к возникновению подобного типа поражений в стенке венозных сосудов (рис. 21,22). Следует отметить, что сами по себе метаболические яды при кратковременном их использовании (5-6 дней) не вызывали развития дистрофических изменений в венозной стенке.

Таким образом, нам удалось показать, что высокая устойчивость вен к повреждающему воздействию эргокальциферола может быть преодолена путем целенаправленного угнетения энергетического обмена венозной стенки. Это может означать, что интенсивно протекающие процессы энергетического обмена в венозной ткани являются необходимыми факторами высокой устойчивости вен к повреждению. Все это, в свою очередь, свидетельствует об активном характере резистентности вен к рассматриваемому виду повреждения.

Представленные здесь экспериментальные модели ангиосклеротических поражений доказывают возможность уменьшения устойчивости сосудистой стенки к повреждению путем подавления активности ферментов энергетического обмена. Такой подход имеет важное теоретическое значение, поскольку

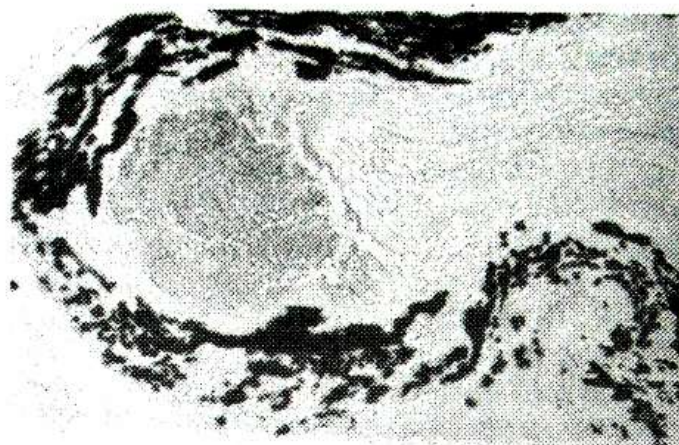


Рис. 21. Кальцификация стенки задней полой вены кролика при сочетанном введении витамина Д₂ (100000 МЕ/кг и моноиодацетата (10 мг/кг) в течение 5 дней.

Окраска по Косса. Объектив 9, окуляр 12,5.

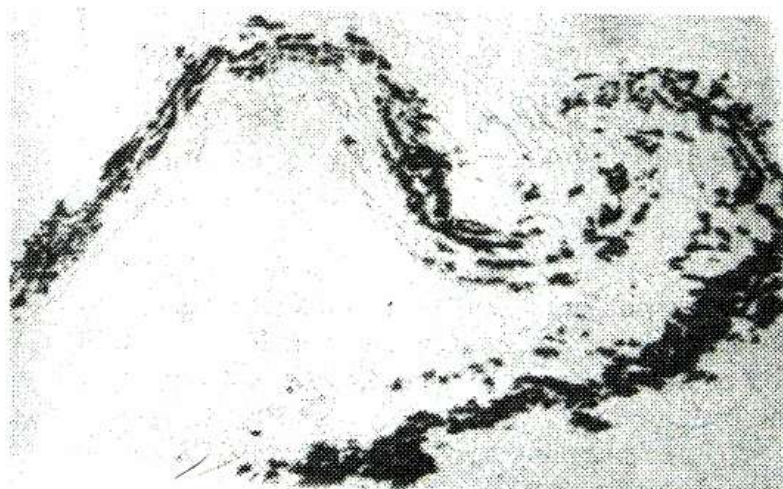


Рис. 22. Кальцификация стенки задней полой вены кролика при сочетанном введении витамина Д₂ (100000 МЕ/кг и этилмеркурхлорида (2,5 мг/кг) в течение 6 дней.

Окраска по Косса. Объектив 9, окуляр 12,5.

является одним из инструментов изучения механизмов возникновения и развития поражений сосудов.

С практической же точки зрения важным является поиск путей повышения активности ферментов энергетического обмена, что позволило бы повысить устойчивость сосудов к повреждению. Поскольку активность таких ферментов в естественных условиях определяется интенсивностью утилизации энергии, то наиболее эффективными, на наш взгляд, являются подходы, позволяющие влиять на обеспеченность сосудистой стенки соответствующими ферментами опосредованно через повышение потребности клеток в энергии. Это, как уже отмечалось, может быть достигнуто путем повышения функциональной нагрузки на сосуды и предварительной их адаптации к слабым и умеренным повреждающим воздействиям, т.е. путем тренировки.

16.2.4.4. Сопряжение катаболических процессов с ресинтезом АТФ и ее доставкой к функционирующим структурам

Возможность оказывать влияние на активную резистентность сосудистой стенки путем изменений сопряженности процессов окисления и фосфорилирования, а также воздействий на внутриклеточный транспорт энергии пока практически не реализована.

С целью изучения патогенетических механизмов повреждения сосудистой стенки могут быть использованы два приема.

Первый из них состоит в разобщении процессов окисления и фосфорилирования, что приводит к нарушениям синтеза АТФ и, как следствие, к нарушениям энергообеспечения гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов. Показано, что применение некоторых разобщающих агентов, таких как тироксин и 2,4-динитрофенол, способствует в ряде случаев развитию экспериментального холестерина атеросклероза (Oester et al., 1956). В то же время известно, что подавление функции щитовидной железы является одним из условий развития холестерина атеросклероза у крыс и собак - видов животных, устойчивых к развитию сосудистых поражений. Уменьшение резистентности сосудов в условиях гипотериоза имеет, по-видимому, иной генез и связано с уменьшением ин-

тенсивности окислительных процессов, а следовательно и энергопродукции у гипотиреоидных животных.

В настоящее время остаются невыясненными механизмы транспорта АТФ из митохондрий к местам использования энергии в клетках сосудистой стенки. Для клеток сердечной мышцы показано, что такой транспорт осуществляется с помощью систем креатин-креатинфосфат.

Если бы было доказано, что аналогичный механизм функционирует и в гладкомышечных клетках сосудов, то тогда в качестве одного из приемов нарушения энергообеспечения сосудистой стенки мог бы быть использован способ, получивший широкое применение в экспериментальной кардиологии (В.В.Куприянов и В.А.Сакс, 1986). Сущность его состоит в том, что животных содержат на диете с β -гуанидинпропионовой кислотой в течение 6-10 недель. При этом происходит истощение пула общего креатина в сердечной мышце, а содержание креатинфосфата уменьшается в 5-10 раз, вследствие чего происходит накопление фосфо- β -гуанидинпропионата. Данные об изменении системы креатин-креатинфосфат в сосудистой стенке в этих условиях, к сожалению, отсутствуют.

ГЛАВА 17

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

17.1. Общие принципы коррекции энергетического обмена сосудистой стенки

· Нормализация метаболизма сосудистой стенки является одним из возможных подходов к предупреждению и лечению артериосклеротических поражений. К сожалению, такой подход еще не нашел своего теоретического обоснования, а следовательно, и практического применения. Исходя из собственной концепции повреждения сосудов, мы наметили ряд общих принципов коррекции нарушенного метаболизма сосудистой стенки. Некоторые положения, описывающие эти принципы, находят свое экспериментальное подтверждение, другие же пока носят чисто теоретический характер.

В предыдущих главах были рассмотрены основные закономерности повреждения сосудистой стенки и возникающих в ней нарушений энергетического обмена. Патогенетическая свя-

зь между повреждением и энергообеспечением сосудистой ткани может быть представлена в виде схемы (рис. 23). Данная схема позволяет выделить два основных направления в коррекции энергетического обмена сосудистой стенки.



Рис. 23. Патогенетическая связь между повреждением и энергообеспечением сосудистой ткани.

Первое из них состоит в непосредственном воздействии на нарушенный обмен веществ. Это влияние может осуществляться с помощью энергетических субстратов, антигипоксических средств, витаминных препаратов, макроэргических фосфатных соединений.

Второе направление включает в себя фармакологические воздействия, предупреждающие развитие повреждения сосудов. Средства, обладающие подобным действием, получили название ангиопротекторов.

Все ангиопротекторы можно разделить на 2 группы: непрямого и прямого действия.

К ангиопротекторам непрямого действия относятся те фармакологические средства, которые предупреждают разви-

тие поражений сосудистой стенки опосредованно путем устранения тех или иных факторов риска, способных вызвать повреждение клеточных и внеклеточных структур сосудов. Эта группа фармакологических агентов включает в себя, в частности, гиполипидемические, антиагрегантные, антигипертензивные средства.

К ангиопротекторам прямого действия относятся те вещества, которые способны взаимодействовать с сосудистой стенкой и непосредственно вмешиваться в патогенез повреждения сосудов. Часть из них является цитопротекторами, т.е. веществами, предупреждающими повреждение клеток благодаря способности нарушать реализацию целого ряда молекулярных механизмов повреждения, в частности, липидных, кальциевых и др.

Следует отметить, что некоторые ангиопротекторы обладают как общим, так и местным действием на сосудистую стенку. Однако, и в этом случае преобладающим является тот или иной механизм действия, что позволяет отнести такие вещества к одной или другой группе ангиопротекторов.

Требования к клиническому применению препаратов, нормализующих обмен веществ в сосудистой стенке, в настоящее время не разработаны. Попытка сформулировать некоторые из них представлена в монографии О.Н. Воскресенского и В.А. Туманова (1982).

1. Препараты, нормализующие метаболизм сосудистой стенки, не должны одновременно активировать какие-либо факторы атерогенеза.

2. В связи с необходимостью длительного применения препаратов их безвредность должна превышать обычные требования.

3. Препараты не должны кумулировать.

4. Длительность применения требует, чтобы прием препаратов осуществлялся перорально.

5. Препараты должны быть приемлемы органолептически.

17.2. Средства непосредственного воздействия на энергетический обмен

В предыдущей главе мы отметили четыре основных фактора, которые определяют интенсивность энергетического обмена сосудистой стенки. Это – доставка и использование энергетических субстратов, обеспечение кислородом, активность

ферментов и сопряжение катаболических процессов с ресинтезом АТФ и ее доставкой к функционирующим структурам. Исходя из этого, выделяют 4 точки, воздействуя на которые, можно проводить коррекцию энергетического обмена сосудистой стенки. К таким точкам относятся: субстраты, кислород, ферменты и макроэргические фосфаты.

17.2.1. Энергетические субстраты

Сосудистая стенка способна эффективно использовать в качестве энергетических субстратов различные вещества: глюкозу, жирные кислоты, кетонные тела, аминокислоты (см. главу 2). В условиях патологии в силу тех или иных причин может нарушаться утилизация этих субстратов и, как следствие, страдать энергообеспечение сосудистой стенки.

Весьма целесообразным в такой ситуации является использование легко утилизируемых промежуточных продуктов метаболизма, в частности, три- и дикарбоновых кислот цикла Кребса.

Предпосылкой для применения этих веществ с целью коррекции нарушенного метаболизма являются многочисленные эксперименты, в которых показано существенное активирующее влияние интермедиатов цикла Кребса на интенсивность окислительных процессов в сосудистой стенке. На рис. 24 представлены наши собственные данные о влиянии пирувата, цитрата, α -кетоглутарата, сукцината и малата на потребление кислорода артериальной и венозной стенкой собак. Как следует из диаграммы, наибольшим активирующим влиянием на исследуемый параметр энергетического обмена обладает сукцинат, который повышает интенсивность потребления кислорода сосудистой тканью в 2-2,5 раза.

Подобное действие сукцината отмечается и в сосудах других видов животных. Так потребление кислорода в аортальной стенке кроликов возрастает в 2-4,5 раза (Ю.В.Быць, 1973; А.В.Атаман, 1987; Chattopadhyay, 1962; Sajkiewicz et al., 1968), в бедренных артериях кошек - на 30% (А.И.Смикодуб, 1976), в коронарных артериях быков - в 3 раза (Brahen and Krantz, 1955), в подкожных венах человека - в 5,5 раза (Laszt, 1971).

Применение сукцината с целью коррекции нарушенного энергетического обмена в разных органах и тканях теоретически обосновано М.Н.Кондрашовой (1972). Было показано, что сукцинат имеет существенные преимущества перед НАД-зависимыми субстратами в конкуренции за дыхательную цепь. Эти преимущества связаны с тем, что сукцинат может обеспе-

чить сохранение окислительных превращений в митохондриях при более низком напряжении кислорода, чем при утилизации НАД-зависимых субстратов. Это свойство янтарной кислоты отчасти объясняется тем, что сукцинатдегидрогеназа, являясь флавопротеидом, обладает большим сродством к кислороду, чем пиридиннуклеотиды. Поскольку сукцинатдегидрогеназа практически не насыщается субстратом в процессе окисления янтарной кислоты, то скорость катализируемой этим ферментом реакции в широком интервале зависит от концентрации сукцината, а максимальная скорость этой реакции существенно выше, чем для других субстратов. С учетом отмеченных свойств сукцинатдегидрогеназы становится понятным, что внесение извне сукцината существенно повышает интенсивность окислительных превращений этого вещества.

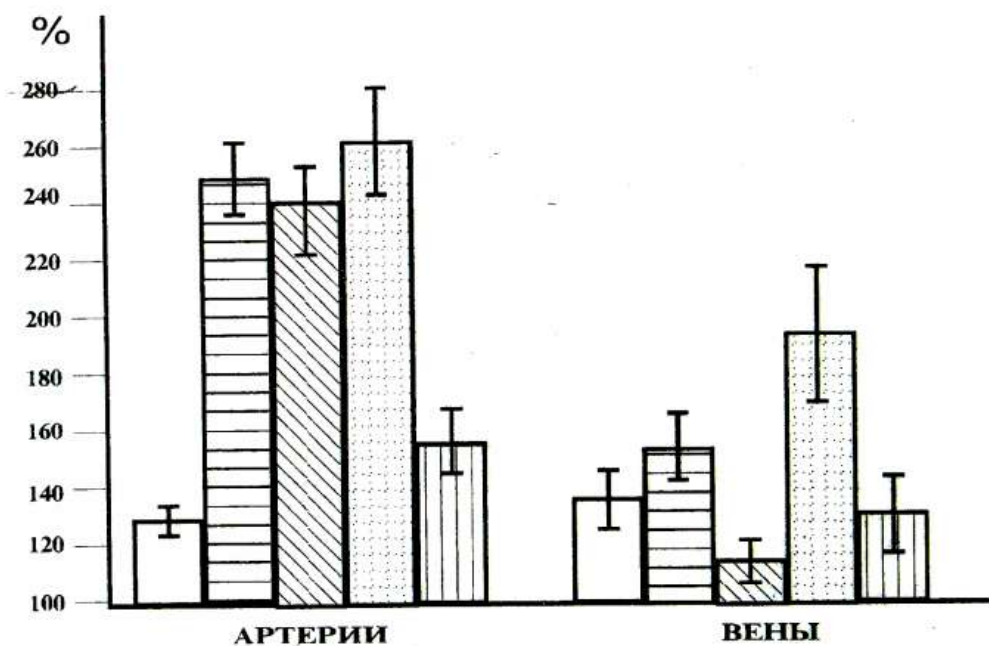


Рис. 24

Преимущества янтарной кислоты перед другими интермедиатами цикла Кребса особенно отчетливо проявляются в условиях гипоксии, когда вследствие накопления восстановленных пиридиннуклеотидов оказывается невозможным использование НАД-зависимых субстратов. Это положение является весьма важным с точки зрения коррекции метаболизма сосудов, поскольку артериальную стенку в силу ранее отме-

ченных особенностей ее кислородного обеспечения можно рассматривать как объект, постоянно находящийся в состоянии "физиологической" гипоксии.

17.2.2. Антигипоксанты

К антигипоксантам относятся вещества, обладающие противогипоксическим действием, которое осуществляется благодаря непосредственному влиянию этих соединений на процессы биологического окисления. В зависимости от механизма влияния антигипоксанты могут быть разделены на 4 группы.

1. Вещества - искусственные переносчики электронов, способные разгружать от избытка электронов дыхательную цепь и НАД-зависимые дегидрогеназы цитоплазмы. Возможное включение этих соединений в качестве акцепторов электронов в цепь дыхательных ферментов при гипоксии определяется их окислительно-восстановительным потенциалом и особенностями химической структуры. Среди веществ данной группы исследованы в экспериментальных условиях препарат цитохром С, гидрохинон и его дериваты, метилфеназин, феназинметасульфат и некоторые другие.

2. Вещества, оказывающие ингибирующий эффект на энергетически малоценное свободное (нефосфорилирующие) окисление в микросомах и внешней дыхательной цепи митохондрий. С помощью соединений этой группы достигается экономия кислорода, и он может быть более эффективно использован в реакциях сопряженного с фосфорилированием окисления. Подобным свойством обладает ряд тиоамидинов группы гутимина.

3. Фосфорилированные углеводы (например, фруктозо-1,6-дифосфат). Применение этих соединений позволяет активировать анаэробный путь образования АТФ и сделать возможным осуществление некоторых промежуточных реакций в дыхательной цепи без участия АТФ.

4. Вещества, отводящие продукты анаэробного обмена и тем самым облегчающие кислороднезависимые пути образования энергетически богатых соединений. К таким, в частности, относится пангамовая кислота.

Весьма перспективными являются работы по изысканию средств, улучшающих диффузию кислорода в сосудистую стенку. Среди таких соединений следует выделить препарат кроцетин, относящийся к группе каротиноидов. Gainer and Chisolm (1974) показали, что в условиях *in vitro* кроцетин более чем на 80% повышает диффузионную способность кислорода в растворах, содержащих протеины в концентрациях, соответствующих нормальной плазме крови человека.

Использование кроцетина *in vitro* у кроликов, находящихся на атерогенном холестеринном рационе, существенно замедляло развитие экспериментального атеросклероза. Анализ этих результатов, однако, был затруднен в связи с тем, что кроцетин, наряду с влиянием на диффузию кислорода в сосудистую стенку, обладал в определенной степени и гиполипидемическим действием.

17.2.3. Витаминные препараты

Активность ферментов энергетического обмена во многом зависит от обеспеченности клеток и тканей соответствующими коферментами, большинство из которых является производными витаминов, поступающих в организм извне.

Один из давно известных принципов коррекции энергетического обмена в органах и тканях состоит в достаточном обеспечении их всеми необходимыми формами коферментов, что достигается введением комбинации витаминов (B_1 , B_2 , B_6 , B_{12} , РР, фолиевой, пантотеновой кислот и др.), а также их производных (напр., кокарбоксылазы, НАД).

В эксперименте на животных и в клинике было показано выраженное противоиатеросклеротическое действие больших доз никотиновой кислоты. Такое влияние этого препарата долгое время связывали с его гиполипидемическим действием. Однако в последующем оказалось, что ряд производных никотиновой кислоты, такие как НАД и глуникат, также оказывают противоиатеросклеротическое влияние несмотря на то, что их гиполипидемический эффект менее выражен (НАД), либо вообще отсутствует (глуникат) (Г.С.Ольшанский и А.А.Школенко, 1982; Criscuoli et al., 1984). Все это может свидетельствовать о непосредственном благоприятном влиянии указанных препаратов на метаболизм артериальной стенки.

17.2.4. Макроэргические фосфаты

Идея восполнения дефицита АТФ в органах и тканях путем введения извне макроэргических фосфатов сама по себе весьма привлекательна. Этим, в частности, объясняется широко распространенное ранее использование в клинике препаратов АТФ с целью нормализации энергетического обмена.

В настоящее время считается, что целесообразность непосредственного введения извне в кровь экзогенного АТФ в качестве источника энергии для клеток сомнительна. В реально допустимых дозах эти препараты могут покрыть лишь весьма незначительную часть потребности организма в энергии. Более того, препараты АТФ распадаются уже в крови, подвергаясь гидролитическому расщеплению эктонуклеотидазами эндотелия кровеносных сосудов, не донося богатые энергией связи "клеткам-мишеням", которым они предназначены. Несмотря на это, некоторые авторы воздерживаются от того, чтобы полностью исключить возможность положительного влияния экзогенного АТФ на нарушенный энергетический обмен. По мнению этих авторов, такое влияние может осуществляться опосредованно, через продукты гидролитического расщепления АТФ (АДФ, АМФ, аденозин, неорганический фосфат).

Среди других макроэргических фосфатов заслуживает внимания применение неотона - фармакологического препарата креатинфосфата. С учетом важной роли этого соединения во внутриклеточном транспорте и депонировании энергии использование неотона должно быть эффективным во многих случаях нарушения энергетического обмена в тканях, что и нашло свое подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях кардиопротекторного действия этого препарата, в частности при ишемии миокарда (В.А.Сакс с соавт., 1968; М.Я.Руда с соавт., 1986). При этом полностью остается открытым вопрос о том, проникает ли экзогенный креатинфосфат внутрь клетки, учитывая что он, как и АТФ, также быстро разрушается в крови. Введение животным продуктов гидролиза креатинфосфата - креатина и неорганического фосфата - не может воспроизвести кардиопротекторный эффект неотона, что позволяет исключить опосредованный механизм влияния этого препарата на сердечную мышцу.

Что касается воздействия неотона на стенку кровеносных сосудов, то этот вопрос находится сегодня на стадии экспериментального изучения.

17.3. Ангиопротекторы

17.3.1. Ангиопротекторы непрямого действия

17.3.1.1. Гиполипидемические средства

С помощью гиполипидемических средств устраняется один из наиболее важных факторов повреждения артериальной стенки при атеросклерозе - гиперхолестеринемия и дислипидотеинемии атерогенного характера.

В зависимости от преимущественного механизма действия фармакологические средства, применяемые для коррекции липидного и липопротеидного состава плазмы крови, можно классифицировать следующим образом:

1. Ингибиторы синтеза липидов;
2. Ингибиторы всасывания холестерина;
3. Ингибиторы всасывания желчных кислот;
4. Вещества, способствующие обмену и экскреции стероидов;
5. Гиперальфалипопротеидемические средства;
6. Вещества, стабилизирующие атерогенные липопротеиды.

Ингибиторы синтеза холестерина.

Подробная характеристика препаратов этой группы дана в монографии О.Н. Воскресенского и В.А. Туманова (1982).

Ингибиторы всасывания холестерина.

Эта группа представлена препаратами растительных стероидов и липолеамидом.

Из числа растительных стероидов наиболее изучен β -ситостерин. Структурная близость к холестерину определяет одно из звеньев механизма его гипохолестеринемического действия. Препарат препятствует всасыванию экзогенного и реабсорбции эндогенного холестерина в кишках за счет конкурентной блокады механизма, ответственного за эти процессы, а также путем замещения холестерина в его комплексах с жирными кислотами и солями желчных кислот. В то же время, вступая в прямое взаимодействие с холестерином, он образует малорастворимое соединение, которое не всасывается и выводится из организма. К гипохолестеринемическим препаратам подобного типа действия относятся диоспонин и полиспонин.

Липолеамид способен образовывать комплекс с холестерином и этим препятствовать его всасыванию.

Ингибиторы всасывания желчных кислот (секвестранты желчных кислот).

К средствам этой группы относятся сорбенты: анионообменная смола - холестирамин; диэтиламиноэтилсефадекс, колестипол и антибиотик неомицин.

Все указанные вещества обладают способностью образовывать нерастворимые комплексы с желчными кислотами, что приводит к усилению выведения желчных кислот из организма и, как следствие, к уменьшению всасывания холестерина в кишках и уменьшению его содержания в крови.

Препараты данной группы, уменьшая всасывание экзогенного холестерина, одновременно повышают его эндогенный синтез в организме, что многими рассматривается как компенсаторная реакция, обусловленная снижением уровня холестерина крови.

Вещества, способствующие обмену и экскреции холестерина.

К средствам этой группы относятся препараты витамина F, т.е. эссенциальные полиненасыщенные (полиеновые) жирные кислоты (линолевая, линоленовая, арахидоновая), а также тироксина и его дериватов.

Гипохолестеринемическое действие полиеновых кислот обусловлено тремя факторами. Во-первых, обмен между тканевыми (в том числе артерий) и плазменными эфирами холестерина характеризуется более быстрым темпом, если они содержат полиненасыщенные кислоты. Во-вторых, эти кислоты необходимы для синтеза фосфолипидов, обеспечивающих транспорт холестерина в составе липопротеидов в ткани и из тканей. Наконец, полиненасыщенные жирные кислоты обладают способностью увеличивать содержание холестерина в желчи и экскрементах.

Гипохолестеринемический эффект тиреоидных препаратов также обусловлен увеличением интенсивности обмена холестерина и его экскреции. Конкретные механизмы таких изменений мало изучены.

Гиперальфалипопротеидемические средства.

Считается, что повышение в крови уровня липопротеидов (липопротеидов высокой плотности) является благоприятным для организма сдвигом, препятствующим развитию атеросклеротических поражений. В связи с этим весьма перспективным представляется поиск фармакологических агентов,

обладающих гиперальфа-липопротеидемическим действиям. К изученным сегодня средствам этой группы относятся дифенин и препараты биофлавоноидов.

Средства, стабилизирующие атерогенные липопротеиды.

К препаратам этой группы относятся липотропные средства, стимулирующие синтез фосфолипидов в печени и повышающие уровень их в крови (церебрлецитин, холин, метионин); препараты гликозаминогликанов (гепарин, хондроитинсульфат А), стабилизирующие атерогенные липопротеиды в дисперсном состоянии и препятствующие связыванию их в интиме.

За исключением хондроитинсульфата А, препараты гликозаминогликанов не проявляют достоверного гипохолестеринемического действия и, в то же время оказывают существенный антиатерогенный эффект. Day et al. (1975) показали, что гепарин и хондроитинсульфат А ингибируют сорбцию липопротеидов низкой плотности изолированными полосками артерий. Этот эффект объясняется тем, что экзогенные гепарин и хондроитинсульфат А занимают определенные участки в молекулах липопротеидов и тем самым препятствуют связыванию их с гликозаминогликанами интимы (Paoletti et al., 1977). Кроме того известно, что гепарин активирует липопротеидлипазу, и таким образом, способствует деградации липопротеидов плазмы крови, в том числе и атерогенных.

Наиболее обширные клинические испытания, выполненные в рамках "Проекта коронарных средств" (National Coronary Drug Project), показали, что обычно используемые гиполипидемические средства не оказывают тормозящего влияния на атеросклеротический процесс в сосудах, несмотря на то, что уровень сывороточного холестерина и содержание атерогенных липопротеидов существенно уменьшаются. Этот вывод свидетельствует о недостаточном ангиопротекторном действии рассматриваемого класса фармакологических средств.

В последнее время нашел применение метод нормализации липопротеидного состава плазмы крови, основанный на принципе иммуносорбции. При прохождении крови больного через колонку сорбента, содержащую антитела против атерогенных липопротеидов, происходит ее "очистление". Проводя периодически сеансы такой иммуносорбции, можно добиться существенного улучшения липопротеидной картины крови и

приостановить прогрессирование атеросклеротического процесса.

17.3.1.2. Антиагрегантные средства

Одним из важных механизмов развития поражений сосудистой стенки являются адгезия и агрегация тромбоцитов, осуществляющиеся на поверхности поврежденного эндотелия. Тромбоцитарные механизмы рассматриваются в качестве ведущих в целом ряде теорий патогенеза атеросклероза, и в частности тромбогенной теории Duguid (1949) и теории "ответа на повреждение" Ross (1978).

В связи с этим в лечении атеросклероза и его осложнений, по мнению многих исследователей, перспективными являются препараты, влияющие на взаимодействие между тромбоцитами и сосудистой стенкой.

В соответствии с современной классификацией выделяют 5 групп антиагрегантных средств (Ritter et al., 1986).

1. Ингибиторы циклоксигеназы.

Наиболее изученным препаратом этой группы является ацетилсалициловая кислота.

Применение этого препарата в качестве ангиопротектора сталкивается с необходимостью решения т.н. "аспириновой дилеммы". Дело в том, что ингибируя циклоксигеназу, ацетилсалициловая кислота подавляет образование тромбоксанов в тромбоцитах, препятствуя тем самым агрегации кровяных пластинок, но в то же время уменьшает образование простаглицина в эндотелиальных клетках - мощного естественного антиагреганта.

Решение этой дилеммы видят в использовании низких (24-40 мг/сут) доз ацетилсалициловой кислоты, что приводит к ингибированию синтеза только проагрегантных (тромбоцитарных) простаглицидов и не оказывает влияния на антиагрегантные (сосудистые) простаглициды.

Среди других ингибиторов циклоксигеназы антиагрегантным и антиатеросклеротическим действием обладают также такие препараты, как антуран (сульфинпиразон), бутадиион, оксифенилбутазон. Эти вещества тормозят развитие атеросклероза аорты, не влияя на уровень липидов крови (Bailey et al., 1979).

2. Ингибиторы тромбосансинтетазы.

Препараты этой группы (дазоксiben) не влияют на синтез обладающего антиагрегантными свойствами простаглицлина и могут даже увеличивать его образование в сосудистой стенке за счет перехода в простаглицлин предшественников синтеза тромбосанов. Правда, при этом может происходить накопление эндоперекисей, которые являются агонистами тромбосановых рецепторов, в связи с чем обладают проагрегантными свойствами. Однако эта проблема может быть обойдена с помощью применения следующей группы антиагрегантов.

3. Антагонисты рецепторов к тромбосану.

Применение препаратов этой группы (EP 045) само по себе вряд ли эффективнее, чем использование низких доз ацетилсалициловой кислоты. Однако их комбинация с ингибиторами тромбосансинтетазы может явиться, по мнению многих авторов, действительным разрешением "аспириновой дилеммы", обеспечивая ингибирование синтеза тромбосанов, увеличение образования простаглицлина и блокаду проагрегантного действия промежуточных эндоперекисей.

4. Агонисты антиагрегантных простаглицлинов.

Агрегация тромбоцитов, вызываемая таким важным индуктором как тромбин, практически не зависит от синтеза тромбосана. В то же время повышение внутриклеточного уровня цАМФ, вызываемое простаглицлином и простаглицлином D_2 , оказывает антагонистический эффект по отношению ко всем стимулам агрегации. Использование самих простаглицлина и простаглицлина D_2 затруднено ввиду их нестабильности и неспецифичности действия, что вызывает системные эффекты (вазодилатация) при их применении. В связи с этим актуальным является поиск стабильных аналогов антиагрегантных простаглицлинов, которые бы обладали селективностью по отношению к рецепторам тромбоцитов.

5. Тромбоцитарные ингибиторы фосфодиэстеразы.

Эти препараты (дипиридабол, теофиллин, кавинтон, девинкан) также повышают уровни тромбоцитарной цАМФ, правда, за счет предотвращения ее распада, а не стимуляции образования. Весьма логичным представляется использование ингибиторов фосфодиэстеразы в сочетании с селективными агонистами простаглицлина.

Усиление антитромботической терапии может быть достигнуто путем комбинирования антиагрегантных препаратов с антикоагулянтами и β -адреноблокаторами.

17.3.1.3. Антигипертензивные средства.

Артериальная гипертензия является одним из ведущих факторов риска атеросклероза. В соответствии с этим лечение гипертензивных состояний может быть определено как один из принципов предупреждения повреждения артериальной стенки.

В настоящее время известно огромное количество антигипертензивных средств разного химического строения, с разными механизмами фармакологического действия. Подробное рассмотрение этих средств не входит в нашу задачу.

Здесь хотелось бы только отметить, что ряд препаратов, снижающих артериальное давление, оказывает и непосредственное ангиопротекторное действие, не связанное с гипотензивным действием.

Так установлено, что резерпин и его аналоги, а также гуанетидин уменьшают липидную инфильтрацию интимы и содержание кальция в аортальной стенке кроликов с экспериментальным холестериновым атеросклерозом (Whittington-Coleman and Carrier, 1970). Подобный эффект оказывает и пропранолон (Whittington-Coleman and Carrier, 1973). В культуре интимацитов аорты человека показано, что резерпин угнетает пролиферацию клеток и уменьшает внутриклеточную концентрацию триглицеридов и эфиров холестерина (Orekhov et al., 1986). Полагают, что ангиопротекторное действие этих соединений связано с угнетением кальциевых механизмов повреждения клеток, о чем речь пойдет ниже.

17.3.2. Ангиопротекторы прямого действия

17.3.2.1. Антагонисты кальция

Выяснение важной роли ионов кальция в патогенезе повреждения клеток и тканей предопределило один из ведущих принципов предупреждения и лечения поражений сердца и сосудов, а именно, применение фармакологических средств, устраняющих повреждающие эффекты ионов кальция. Эти средства получили название антагонистов кальция.

В зависимости от механизма действия последних представляется возможным выделить: 1) блокаторы кальциевых каналов; 2) вещества, вытесняющие и замещающие кальций в местах его внеклеточного депонирования; 3) ингибиторы кальциемодулина; 4) комплексообразователи.

К первой группе соединений относятся вещества, которые блокируют вход ионов кальция из внеклеточной среды в цитоплазму через кальциевые каналы плазматической мембраны клеток.

Выделяют 2 разновидности блокаторов кальциевых каналов (Fleckenstein et al., 1986; Hurwitz, 1986).

Группа А включает средства очень высокой специфичности действия. Они способны на 90-100% ингибировать медленный ток ионов кальция в клетку, не влияя на трансмембранную натриевую проводимость. Одни представители этой группы (верапамил, галлопамин, дилтиазем) влияют в одинаковой степени на миокард и гладкомышечные клетки сосудов, в то время как другие (нифедипин и его производные) проявляют свое действие в основном на сосудистых гладких мышцах.

Группа В представлена веществами с относительно высокой специфичностью действия. Они способны на 50-70% ингибировать медленный ток кальция в клетку. Этому, однако, предшествует блокада каналов натриевой проводимости плазматической мембраны. К препаратам группы В относятся прениламин, фендилин, теродилин, пергексиллин и др.

В табл. 41 представлены данные об ангиопротекторном действии блокаторов кальциевых каналов в условиях экспериментального моделирования артериосклеротических поражений. Основными проявлениями этого влияния являются предупреждение кальцификации сосудистой стенки, уменьшение содержания в сосудах липидов, в частности, холестерина, подавление формирования атеросклеротических бляшек.

Блокаторы кальциевых каналов.

Доказано, что ангиопротекторное действие блокаторов кальциевых каналов является прямым и не зависит от влияния этих веществ на состав липопротеидов плазмы крови, артериальное давление, агрегационную способность тромбоцитов (Blumlein et al., 1984; Stender et al., 1986; Henry and Bentley, 1981; Parmley et al., 1985).

Таблица 41

АНГИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ БЛОКАТОРОВ Ca-КАНАЛОВ

Экспериментальная модель	Фармакологические средства	Литературный источник
Холестериновый атеросклероз (кролики)	верапамил нифедипин дилтиазем	Roleau et al., 1983 Blumlein et al., 1984 Parmley et al., 1985 Stender et al., 1986
Возрастной артериосклероз (крысы)	верапамил	Henry and Bentley, 1981 Etingin and Hajjar, 1985
Интоксикация витамином D ₂ (крысы, кролики)	верапамил, дилтиазем	Ginsberg et al., 1983
Сочетанное введение витамина D ₂ (D ₃)+никотина (мышь, крысы)	верапамил, дилтиазем	Fleckenstein et al., 1987
Интоксикация дигидротахистеролом (крысы)	верапамил, дилтиазем	Aberg et al., 1986 Fleckenstein et al., 1987
Хроническое пероральное введение никотина (крысы)	верапамил, дилтиазем, нифедипин	Yanauchi-Takahara et al., 1986 Fleckenstein et al., 1987
Аллоксановый диабет (крысы, кролики)	верапамил	Fleckenstein et al., 1987
Наследственно обусловленная спонтанная гипертензия (крысы линии Okamoto)	верапамил, нифедипин, низолдипин, амлодипин	Fleckenstein et al., 1987
NaCl - обусловленная гипертензия (крысы линии Dahl)	верапамил, нитрендипил, амлодипин, селодипин	Fleckenstein et al., 1987
Гладкомышечные клетки артерий в культуре (человек)	верапамил, дилтиазем	Orekhov et al., 1986, 1987 Saito et al., 1986

В таблице 42 суммированы данные литературы о непосредственном воздействии блокаторов кальциевых каналов на кальцийрегулируемые процессы в артериальной стенке. Многие из этих процессов являются энергозависимыми. Поэтому их торможение или полное выключение должно приводить к уменьшению потребности артериальной стенки в энергии, что, естественно, является фактором нормализации энергетического обмена в сосудистой ткани.

Таблица 42

ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ НА КАЛЬЦИЙ-РЕГУЛИРУЕМЫЕ ПРОЦЕССЫ В АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКЕ
(по: Weinstein and Heider, 1987 с дополнениями)

- Предупреждают "перегрузку" клеток кальцием, повреждение и гибель клеток.
- Угнетают пролиферацию гладкомышечных клеток.
- Угнетают миграцию гладкомышечных клеток из медиа в интиму.
- Ингибируют хемотаксис нейтрофилов и макрофагов.
- Угнетают процессы эндоцитоза, трансформацию клеток интимы в "пенистые".
- Уменьшают синтез компонентов соединительной ткани - коллагена, эластина, протеогликанов.
- Ингибируют эластолиз, предупреждают разрыв эластических мембран.
- Уменьшают накопление липидов во внеклеточном матриксе.
- Вмешиваются в образование простагландинов.
- Оказывают антиагрегантное действие на тромбоциты.
- Уменьшают артериальное давление.
- Увеличивают кровоток в vasa vasorum в результате вазодилататорного эффекта.
- Нарушают сократимость эндотелиальных клеток, уменьшают проницаемость эндотелия.
- Уменьшают синтез и освобождение релаксирующего фактора эндотелиального происхождения.

Вещества, вытесняющие и замещающие кальций в местах его внеклеточного депонирования.

К этой группе относятся препараты лантана (треххлористый лантан) и магния (панангин).

В настоящее время известно, что источниками кальция, поступающего в цитоплазму из внеклеточного пространства, могут быть 2 внеклеточных пула этих ионов. Первый из них ("интерстициальный") - это свободные ионы кальция, находящиеся в межклеточной жидкости. Второй ("мембранный") - ионы кальция, связанные с анионными группировками гликопротеидов, составляющих гликокаликс плазматической мембраны.

Вводимые извне ионы лантана и магния способны эффективно конкурировать с ионами кальция за места связывания

катионов в гликокаликсном слое плазматической мембраны и тем самым вытеснять и замещать кальций в местах его внеклеточного депонирования. При этом происходит истощение "мембранного" пула кальция. Как следствие, интенсивность кальциевого тока в цитоплазму, осуществляемого через кальциевые каналы, уменьшается.

В целом ряде экспериментальных исследований показано, что введение кроликам треххлористого лантана тормозит развитие у животных холестеринавого атеросклероза (Krams et al., 1980; Ginsberg et al., 1983; Parmley et al., 1985). При этом содержание холестерина и ионов кальция в плазме крови не меняется.

Выраженным антиатеросклеротическим и антикальциногенным действием в эксперименте обладает таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота), являющийся производным цистеина. Yanauchi-Takihara et al. (1986) показали, что таурин существенно уменьшает "перегрузку" гладкомышечных клеток артерий кальцием. Остается невыясненным, за счет какого механизма это достигается - блокады кальциевых каналов или истощения "мембранного" пула кальция.

Ингибиторы кальмодулина.

Влияние ионов кальция на многие биохимические процессы в клетках осуществляется с помощью внутриклеточных кальций-связывающих белков, в частности, кальмодулина.

В настоящее время показано антиатеросклеротическое действие двух препаратов, обладающих антикальмодулиновой активностью - флунаризина (Ginsberg et al., 1983; Betz et al., 1985; Weinstein and Heider, 1987) и трифторперазина (Kaul and Kukreja, 1987).

Так, Benz et al. (1985) продемонстрировали, что флунаризин тормозит развитие атеромы, воспроизводимой путем электрической стимуляции общей сонной артерии кроликов с последующим воздействием экзогенного холестерина. Дальнейшее изучение механизмов антиатерогенного действия этого препарата привело авторов к выводу о том, что флунаризин уменьшает проницаемость эндотелия артерий к пероксидазе хрена и угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток в культуре. Помимо антикальмодулинового действия, не исключается способность флунаризина уменьшать медленный кальциевый ток в цитоплазму гладкомышечных клеток.

Kaul and Kukreja (1987) установили на кроликах, находящихся на атерогенном холестеринном рационе, что трифто-

рперазин, не предотвращая развития гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, практически полностью блокирует возникновение атеросклеротических поражений. Характерной особенностью действия трифторперазина является то, что наряду с ингибированием кальмодулина, он угнетает активность протеинкиназы С, имеющей отношение к процессам пролиферации гладкомышечных клеток.

Комплексообразователи.

Эта группа соединений включает в себя: 1) дифосфоновые кислоты; 2) пирофосфат и полифосфаты; 3) тиофеновые производные и 4) соли этилендиаминтетраацетата (ЭДТА).

Дифосфоновые кислоты представляют собой соединения, содержащие химические структуры типа Р-С-Р. Одним из представителей дифосфонатов является этан-1-гидрокси-1,1-дифосфоновая кислота (ЭГДФ). В многочисленных экспериментальных исследованиях показана способность дифосфонатов практически полностью предотвращать развитие кальциноза артериальной стенки, даже в условиях такого сильного кальциногенного воздействия, каким является гипервитаминоз Д (Rosenblum et al., 1975; Kramsch and Chan, 1978; Potokar and Smidt-Dunker, 1978; Kramsch et al., 1981).

Подобным эффектом обладают пирофосфат и длинноцепочечные полифосфаты (Schibler et al., 1968).

В работах Chan et al. (1978) показано, что целый ряд тиофеновых производных (2-тиофенкарбоксилловая кислота, 5-метил-2-тиофенкарбоксилловая кислота, 5-бromo-2-тиофенкарбоксилальдегид) уменьшает образование кальцификатов в артериальной стенке. Наряду с этим производные тиофена угнетают пролиферацию гладкомышечных клеток, уменьшают отложение липидов и разрастание соединительной ткани в стенке аорты гиперхолестеринемических животных. Такое действие рассматриваемых препаратов не связано с их влиянием на липопротеиды плазмы крови.

Ангиопротекторным действием обладают также магниевая и натриевая соли ЭДТА (Wartman et al., 1967; Magee, 1985; Nissel, 1986). Так в условиях *in vitro* эти соединения существенно уменьшают содержание солей кальция в артериальной стенке, а *in vivo* тормозят развитие кальциноза сосудов, образование атеросклеротических бляшек в аортальной стенке кроликов при воздействии холестерина и другими повреждающими агентами.

Рассматривая сущность ангиопротекторного влияния комплексобразователей, можно выделить 2 основных механизма. Первый из них - это непосредственное антикальциногенное влияние, обусловленное тем, что комплексобразователи нарушают образование фосфатных солей кальция в сосудистой стенке и тем самым препятствуют формированию кристаллов оксиапатита как внутри клеток, так и во внеклеточном пространстве. Второй механизм - опосредованный. Он связан с гипокальциемическим действием комплексобразователей. В условиях уменьшения концентрации ионов кальция в плазме крови происходит уменьшение "интерстициального" пула кальция в сосудистой стенке, что делает менее выраженной кальциевую "перегрузку" клеток и предотвращает реализацию кальций-опосредованных механизмов атерогенеза.

17.3.2.2. Антиоксиданты.

Применение антиоксидантов в качестве ангиопротекторов основано на важной роли процессов свободнорадикального окисления, в частности, перекисного окисления липидов, в патогенезе атеросклероза (О.Н.Воскресенский и В.А.Туманов, 1982).

По механизму влияния на свободнорадикальные процессы препараты этой группы делят на антиоксиданты прямого и непрямого действия.

Антиоксиданты прямого действия, в свою очередь, классифицируются следующим образом: 1) липидные антиоксиданты - токоферола ацетат, убихинол, дибунол (ионол), пробукол, аевит, мористерол, экстракт элеутерококка; 2) водорастворимые антиоксиданты - аскорбиновая кислота, флавоноиды (рутин, кверцетин); 3) тиоловые антиоксиданты - глутатион, липоевая кислота, липамид, цистамин.

В многочисленных исследованиях показано, что антиоксиданты прямого действия проявляют выраженный защитный эффект при экспериментальном холестериневом атеросклерозе (Л.В.Касаткина с соавт., 1964; Т.М.Лобова, 1967; Л.И.-Лисевецкая с соавт., 1968; Г.С.Ольшанский и А.Л.Ханин, 1971). Высокую эффективность в отношении торможения атеросклероза в артериях оказывают комплексы антиоксидантов - токоферола и ретинола (О.М.Якимец и В.М.Якимец, 1979), токоферола и пиридоксина (Г.Н.Мегрелишвили, 1970), рутина и

глутатиона (А.Н.Чернов с соавт., 1967), аскорбата и флавоноидов (Г.А.Ревнивых с соавт., 1973).

Антиатерогенное действие антиоксидантов обусловлено их влиянием на общие плазменные (липидемические, тромбогенные) и местные сосудистые факторы атерогенеза.

Торможение липидных механизмов атеросклероза при использовании антиоксидантов не ограничивается их гипохолестеринемическим действием. Показано, что препараты этой группы способствуют нормализации липопротеидного состава плазмы крови, предотвращают перекисную модификацию плазменных липопротеидов, резко повышающую их атерогенные свойства (О.Н.Воскресенский и В.А.Туманов, 1982). Установлено, что токоферол и флавоноиды тормозят агрегацию тромбоцитов и предупреждают индуцируемое свободнорадикальным окислением повышение тромбопластической активности аорты (В.П.Мищенко с соавт., 1978), препятствуют ингибирующему влиянию перекисей липидов на образование простаглицлина в эндотелиальных клетках (Moncada and Vane, 1978).

Местные сосудистые механизмы ангиопротекторного действия антиоксидантов включают в себя следующие эффекты:

1. Цитопротекторное действие. Антиоксиданты вызывают торможение перекисных механизмов повреждения клеточных мембран и тем самым предохраняют гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов от повреждения и гибели. С этим свойством антиоксидантов связаны такие благоприятные изменения в сосудистой стенке, как уменьшение явлений некроза гладкомышечных клеток и уменьшение проницаемости сосудистого эндотелия.

2. Угнетение пролиферативной активности гладкомышечных клеток. Подобный эффект токоферола и некоторых других антиоксидантов установили Orekhov et al. (1986), используя культуру клеток интимы аорты человека.

3. Торможение трансформации макрофагов в "пенистые" клетки. Таким действием, в частности, обладает пробукол (Parthasarathy et al., 1986).

4. Торможение окислительной модификации липопротеидов низкой плотности в артериальной стенке, уменьшение продуктов перекисного окисления липидов, обладающих повреждающим действием на клеточные и внеклеточные структуры (Parthasarathy et al., 1986).

5. Предупреждение окислительной деструкции эластических волокон. Показано, что целый ряд антиоксидантов (токоферол, аскорбиновая кислота, рутин) препятствуют изменениям химических свойств эластина и тем самым предотвращают демаскирование центров кристаллизации кальция на фибриллярных структурах и развитие кальциноза в артериях (О.Н. Воскресенский и В.Н. Бобырев, 1979; Ginter, 1975).

6. Нормализация метаболизма в сосудистой стенке. Сведения о непосредственном влиянии антиоксидантов на энергетический метаболизм сосудистой стенки немногочисленны. Они в основном касаются флавоноидов.

Так, Filipovic et al. (1972) показали, что инкубация *in vitro* бычьей аорты с катехином сопровождается повышением интенсивности окисления меченых ^{14}C -жирных кислот без изменения интенсивности окисления меченой ^{14}C -глюкозы. При этом существенно уменьшается включение (^{1-14}C)-ацетата в триглицериды и возрастает интенсивность синтеза фосфолипидов в аортальной стенке.

При использовании в качестве объекта исследования большеберцовых вен быка и варикозно измененных подкожных вен человека был сделан вывод о том, что флавоноиды (рутозид, катехин) повышают эффективность энергетического обмена сосудистой стенки (Matagne and Namoir, 1972; Buddecke, 1976; Laszt, 1976). Об этом, в частности, свидетельствуют данные об уменьшении интенсивности гликолиза и поглощения глюкозы и повышении интенсивности тканевого дыхания в стенке изученных сосудов при инкубации их с флавоноидами. Наблюдаемое в этих условиях повышение доли окислительных процессов в энергообеспечении, по-видимому, обусловлено изменениями изоферментного состава лактатдегидрогеназы в сторону преобладания аэробных ее фракций (Matagne and Namoir, 1972). Еще один дополнительный штрих к действию флавоноидов связан с их способностью стабилизировать активность лизосомальных ферментов, что, по мнению ряда авторов, предотвращает гидролитическую деструкцию гладкомышечных клеток и внеклеточных компонентов, наблюдаемую в процессе формирования варикозных изменений в венах человека (Laszt, 1976).

Антиоксиданты непрямого действия. К этой группе соединений относятся предшественники глутатиона (глутаминовая кислота, цистеин, метионин), пиридиннуклеотидов (пре-

парат никотиновой кислоты - компламин), индукторы пероксидаз (натрия селенит).

В целом ряде исследований показано, что цистеин, глутаминовая кислота, селен, каталаза и пероксидаза оказывают выраженный защитный эффект при холестериновом атеросклерозе у кроликов (Г.А.Ревнивых с соавт., 1973; А.Л.Ханин, 1975; Т.А.Девяткина, 1978; Caravaca et al., 1967; Takagi, 1969). Антиатерогенное действие не прямых антиоксидантов обуславливается в основном их способностью повышать в тканях уровень глутатиона и пероксидаз. Из трех предшественников глутатиона в этом отношении наиболее активен цистеин, лимитирующий скорость синтеза глутатиона в тканях (Tateshi and Higashi, 1978). Активность глутатионпероксидазы в тканях определяется уровнем поступления и содержания селена в крови (Nakkarainen et al., 1978).

17.3.2.3. Эндотелиопротекторы

К эндотелиопротекторам (эндотелиотропным средствам) относятся вещества, препятствующие контрактивности, десквамации эндотелия и тем самым предупреждающие повышение проницаемости сосудистой стенки в ответ на действие биологически активных веществ и повреждающих факторов.

Эндотелиопротекторы классифицируются по химической природе на *производные диоксиметилпиридина, производные диоксибензолсульфоната и гликозаминогликаны (гепарин)*.

К производным диоксиметилпиридина относится пиридиноккарбамат, который выпускается под названиями пармидин, ангинин, продектин, соспитал, вазоверин. Показано, что пиридиноккарбамат в дозах 10-30 мг/кг массы тела тормозит развитие холестеринового атеросклероза у кроликов, существенно не изменяя уровня гиперлипидемии (Н.А.Блюгер с соавт., 1974; А.Н.Климов, 1976; Г.Д.Шварц, 1977; Shimamoto et al. 1969). Антиатерогенное действие пиридиноккарбамата связывают с его способностью уменьшать проницаемость эндотелия и антиагрегантным действием. Анализируя механизмы эндотелиотропного влияния пиридиноккарбамата, ряд авторов отмечает его антибрадикининовое действие, предупреждающее сокращение эндотелиальных клеток и увеличение межклеточных промежутков в условиях активации калликреин-кининовой системы (Shimamoto, 1966). Позже было показано, что пиридиноккарбамат обладает также свойствами анта-

гониста тромбосана А₂ и тем самым противодействует его атерогенным эффектам (Shimamoto, 1977).

Ангиопротекторное влияние пиридинолкарбамата, очевидно, не ограничивается его эндотелиотропным действием. В настоящее время показано, что это вещество является эффективным средством нормализации метаболизма сосудистой стенки в целом в условиях различных повреждающих воздействий.

В табл. 43 обобщены сведения о влиянии пиридинолкарбамата на активность ферментов цикла Кребса, гликолиза, фосфомоноэстераз и анаэробных изоферментов лактатдегидрогеназы в аортальной стенке экспериментальных животных в условиях действия целого ряда повреждающих агентов (холестерина, кальциферола, аллиламина). Из представленных данных следует, что пиридинолкарбамат эффективно устраняет те не-

Таблица 43

ВЛИЯНИЕ ПИРИДИНОЛКАРБАМАТА (ПДК) НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ АОРТАЛЬНОЙ СТЕНКИ (по: Mrhova et al., 1980)

Условия опыта	Ферменты цикла Кребса	Ферменты гликолиза	Фосфомоноэстеразы	Анаэробные изоферменты лактатдегидрогеназы
Крысы нормальные+ПДК	↗	↗	→	↘
Крысы: богатая жирами диета+ПДК	↗	↗	→	↘
Крысы: избыток кальциферола	↘	↘	↗	↗
Крысы: избыток кальциферола +ПДК	↗	↗	→	↘
Крысы: аллиламин	↘	↘	↗	↗
Крысы: аллиламин+ПДК	↗	↗	→	↘
Кролики: экспериментальный холестериновый атеросклероз	↘	↘	↗	↗
Кролики: экспериментальный холестериновый атеросклероз + ПДК	↗	↗	→	↘

благоприятные метаболические сдвиги, которые возникают в процессе повреждения сосудистой стенки.

К производным диоксибензолсульфоната, обладающим эндотелио-протекторными свойствами, относятся добезилат и этимзилат. Показано, что эти соединения, с одной стороны, являются антагонистами брадикинина, а с другой, стабилизируют цементирующую субстанцию субэндотелиального слоя (О.Н. Воскресенский и В.А. Туманов, 1982). Hladovec (1977) установил, что добезилат-кальций существенно снижает количество десквамированных эндотелиальных клеток в крови после внутривенного введения тринатрий цитрата. Этот препарат в настоящее время находит свое применение в клинике в качестве капилляропротектора при диабетической ретинопатии и отеках тканей.

Среди гликозаминогликанов, оказывающих эндотелио-протекторное действие, наиболее изучен гепарин. В настоящее время выделяют 2 группы реакций, предопределяющих антиатерогенное влияние гепарина: 1) общее действие в крови (см. выше); 2) влияние на поверхность сосудистого эндотелия (Engelberg, 1980).

Установлено, что гепарин препятствует повреждению эндотелия сосудов. Экспериментально доказано, что введенный извне гепарин накапливается на поверхности эндотелиальных клеток (одна эндотелиальная клетка связывает около 106 молекул гепарина). В норме внутренняя поверхность сосудов несет отрицательный электрический заряд, который становится положительным при повреждении интимы. Экзогенный гепарин, накапливаясь в месте повреждения сосудистой стенки, способствует восстановлению электронегативности, что препятствует дальнейшему повреждению эндотелия. Наряду с этим показано, что гепарин связывает и инактивирует многие агенты, повреждающие эндотелий: гистамин, серотонин, лизоцим, ангиотензин, брадикинин, некоторые компоненты комплемента, многие вирусы и токсины. Анализируя местные ангиопротекторные механизмы действия гепарина, следует иметь в виду и вызываемое гепарином снижение адгезии тромбоцитов к поврежденному эндотелию, а также угнетение миграции и пролиферации гладкомышечных клеток артерий, наблюдаемое в культуре ткани (Grunwald, 1987).

17.3.2.4. Антимитотические средства

Пролиферация гладкомышечных клеток является одним из ведущих механизмов формирования атеросклеротических

бляшек. В настоящее время существует целый ряд теорий, объясняющих патогенетическую сущность этой реакции. Среди них теория "ответа на повреждение" (Ross, 1978), моноклональная теория (Benditt, 1974), теория клеточного старения (Martin et al., 1975). Независимо от конкретных факторов, стимулирующих пролиферативную активность клеток, антиатеросклеротический эффект может быть достигнут путем применения веществ, обладающих антимитотическими свойствами.

К таким относятся колхицин и его производное колцемид. В основе действия этих веществ лежит их способность разрушать микротрубочки клеток в результате химического взаимодействия с белком тубулином - основным компонентом этих органелл.

В экспериментах на кроликах показано, что колцемид значительно уменьшает основные проявления атеросклероза аорты в условиях его моделирования путем холестеринавого воздействия (Kramsch and Chan, 1978). Следует отметить, что ангиопротекторное действие колцемида проявляется на фоне сильно измененных показателей липидного состава плазмы крови.

Такое же благоприятное влияние на течение атеросклероза, не связанное с воздействием на липопротеиды плазмы крови, отмечено и в клинике при применении с лечебной целью колхицина (Laguer et al., 1985).

Следует отметить, что действие антимитотических средств не ограничивается угнетением пролиферации гладкомышечных клеток. Эти вещества способны нарушать и другие функции клеток, в осуществлении которых принимают участие микротрубочки, а именно миграцию гладкомышечных клеток и макрофагов, процессы эндо- и экзоцитоза. Следствием такого влияния является уменьшение количества "пенистых" клеток в интиме сосудов и уменьшение пиноцитозного транспорта веществ, осуществляемого эндотелием. Последнее в определенных условиях равнозначно уменьшению проницаемости сосудистой стенки, в том числе и к атерогенным липопротеидам.

17.3.2.5. Прочие

В настоящее время в литературе периодически появляются сообщения об антиатерогенных свойствах некоторых фармакологических препаратов, которые не могут быть отнесены к какой-либо группе представленных выше ангиопротекторов.

Так Middleton et al. (1984) сообщили, что препарат цикланделат (циклоспазмол), используемый в клинике при нарушениях мозгового и периферического кровообращения, способствует регрессии атеросклеротических поражений в аорте кроликов, находившихся на атерогенном холестериневом рационе. Введение гиперхолестеринемическим животным цикланделата приводило к значительному снижению степени выраженности и распространенности очагов липоидоза, к уменьшению содержания холестерина и кальция в участках поражений. При этом не происходило сколько-нибудь выраженного снижения уровня холестерина и кальция в плазме крови. Положительный эффект цикланделата, по мнению авторов, связан с избирательным его действием на накопление липидов и солей кальция в сосудистой стенке.

В. В. Тертов с соавт. (1983), используя культуру клеток интимы, полученных из очагов атеросклеротических поражений аорты человека, показали, что дибутирил-цАМФ существенно уменьшает содержание эфиров холестерина в этих клетках. Авторы полагают, что производные цАМФ и агенты, повышающие его концентрацию в клетках, могут способствовать уменьшению степени липоидоза в артериальных сосудах *in vivo*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Энергообеспечение сосудистой стенки является необходимым условием поддержания структурной и функциональной целостности кровеносных сосудов. В связи с этим изучение основных закономерностей энергетического обмена в стенке сосудов приобретает важное значение с точки зрения происхождения и механизмов развития дистрофических и склеротических сосудистых поражений.

Представленные в настоящей монографии данные литературы и собственных исследований позволяют сделать ряд выводов, важных для понимания механизмов резистентности кровеносных сосудов к действию повреждающих факторов, в т. ч. тех, которые обладают способностью индуцировать развитие ангиосклеротических поражений.

1. Стенка артериальных сосудов, в силу ряда структурных и функциональных особенностей, характеризуется низким уровнем энергетического обмена, что делает ее весьма уязвимой к действию многочисленных повреждающих факторов.

2. Высокая чувствительность артериальных сосудов к действию повреждающих факторов может быть обусловлена ограниченными возможностями механизмов активной резистентности в связи с неудовлетворительным их энергообеспечением.

3. Существует определенная зависимость между исходным уровнем энергообеспечения кровеносных сосудов и их резистентностью к повреждению. Сосудам с более высокой исходной интенсивностью энергетического обмена соответствует более высокая устойчивость к действию повреждающих факторов, и наоборот. Эта закономерность, в частности, объясняет, почему вены более устойчивы к повреждению, чем артерии; артерии одних видов животных (крысы, собаки) более резистентны к поражениям, чем артерии других видов животных (кролики, морские свинки, голуби); почему сосуды старых животных более уязвимы по сравнению с сосудами молодых, и, наконец, почему существуют регионарные различия в чувствительности артерий одного и того же вида животных к повреждению.

4. Угнетение энергетического обмена сосудистой стенки является одним из универсальных патогенетических механизмов повреждения сосудов под действием многочисленных патогенных агентов.

Представленные в монографии сведения о взаимосвязи между метаболизмом сосудистой стенки с процессами ее повреждения и свойством резистентности позволяют определить роль нарушений энергообеспечения сосудов в патогенезе ангиосклероза (рис. 25). Предложенная схема в концентрированном виде отражает сущность разрабатываемой авторами "энергодефицитной" концепции развития ангиосклероза. Основным элементом этой концепции является взаимосвязь между нарушением энергетического обмена сосудистой стенки, с одной стороны, и ее повреждением, с другой. Такая взаимосвязь составляет основу т.н. "порочных кругов" патогенеза и предопределяет в конечном итоге исход - склерозирование поврежденных кровеносных сосудов.

5. Целенаправленные воздействия на энергообеспечение сосудистой стенки могут быть использованы как один из подходов к моделированию сосудистых поражений в эксперименте. Предложенные авторами "энергодефицитные" модели дистрофически-склеротических поражений артериальных и венозных сосудов доказывают патогенетическую роль нарушений энергообеспечения сосудистой стенки в развитии ангиосклеротических изменений.

6. Отмеченные закономерности позволяют наметить ряд подходов к повышению резистентности сосудов к повреждению, среди них повышение функциональной активности сосудов (тренировка), предварительная адаптация к слабым и умеренным повреждающим воздействиям, создание необходимых условий для эффективного энергообеспечения сосудистой стенки.

7. Коррекция нарушенного энергетического обмена сосудистой стенки должна быть направлена как на улучшение условий энергообеспечения (доставку субстратов и коферментов, снабжение кислородом, повышение активности ферментов, повышение эффективности использования энергии), так и на нормализацию нарушенного внутриклеточного и тканевого гомеостаза. Последнее достигается путем целенаправленных воздействий на ключевые патогенетические механизмы повреждения клеток.

Намечая перспективы развития био- и патохимического направления в ангиологии, следует отметить целый ряд вопросов, требующих своего решения. Вот только некоторые из них:

1. Изучение характера и интенсивности метаболических процессов в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов.



Рис. 25. Роль нарушений энергетического обмена сосудистой стенки в патогенезе атеросклероза.

2. Установление различий в метаболизме разных фенотипических популяций гладкомышечных клетках сосудов.

3. Экспериментальный анализ механизмов сопряжения функций энергопродуцирующих и энергоутилизирующих систем сосудистой стенки их видовых, возрастных и регионарных особенностей.

4. Исследование взаимосвязи между характером нарушений метаболизма сосудистой стенки и типом возникающих в ней поражений (липоидоз, кальциноз и др.).

5. Выяснение роли расстройств внутриклеточного метаболизма в возникновении нарушений обмена внеклеточных компонентов сосудистой стенки.

6. Математическое моделирование метаболических расстройств и процессов повреждения кровеносных сосудов.

Yu. V. Byts, V.P. Pishak

CONCLUSION

Energy supply of the vascular wall is a requisite condition of maintaining the structural and functional integrity of the blood vessels. In this connection a study of the basic consistent patterns of energy metabolism in the vascular wall takes on special significance in terms of origin and development mechanisms of dystrophic and sclerotic vascular lesions.

Both the authors' own findings and bibliography data adduced in the present monograph, make it possible to draw a number of conclusions, important for understanding the mechanisms of resistance of the blood vessels to the action of disturbing factors, including the development of atherosclerotic lesions.

1. The wall of the arterial vessels is characterized by a low level of energy metabolism owing to a number of structural and functional peculiarities, making it highly vulnerable to the action of numerous disturbing factors.

2. High sensitivity of the arterial vessels to the action of disturbing factors may be due to limited possibilities of the mechanism of active resistance on account of their poor energy supply.

3. There is a certain dependence between the initial level of energy supply of the blood vessels and their resistance to injury. The vessels with a higher initial intensity of energy metabolism are characterized by higher resistance to the action of disturbing factors, and vice versa. This regularity, in particular, explains why the veins are more resistant to injury than the arteries are; the arteries of some animal species (rats, dogs) are more resistant to injuries than the arteries of other animal species (rabbits, guinea-pigs, pigeons); why old animals' vessels are more vulnerable compared with the vessels of young ones and, finally, why there are regional differences of arterial sensitivity of the same species to injury.

4. Inhibition of energy metabolism of the vascular wall is one of the universal pathogenetic mechanisms of injuring the vessels under the action of numerous pathogenic agents.

The information of the interrelation between the vascular wall metabolism with processes of its injury and resistance property, presented in the monograph, make it possible to determine the role of disorders of vascular energy supply in the pathogenesis of atherosclerosis (fig 25). The suggested scheme in its concentrated form reflects the essence of the "energy - deficient" conception of atherosclerotic development elaborated by the authors. The basic

element of this conception is the interrelationship between a disorder of energy metabolism of the vascular wall, on the one hand, and its injury, on the other hand. Such a relationship forms the basis of the so-called "vicious circles" of pathogenesis and predetermines the outcome, in the long run-sclerosing of injured blood vessels.

5. Purposeful influences on energy supply of the vascular wall may be used as one of the methods of approach towards simulating vascular lesions experimentally. The "energy-deficient" simulations of dystrophic sclerotic lesions of the arterial and venous vessels proposed by the authors prove the pathogenetic role of energy supply disorders of the vascular wall in the development of atherosclerotic changes.

6. The consistent patterns noted by the authors make it possible to outline a number of approaches aimed at increasing the vascular resistance to injury, such as an increase of the functional activity of the vessels (training), preliminary adaptation to weak and moderate harmful actions, creating the necessary conditions for effective energy supply of the vascular wall.

7. Correction of disturbed energy metabolism of the vascular wall should be aimed at both improving conditions of energy supply (delivery of substrates and coenzymes, oxygen supply, an increase of the enzymatic activity, an elevation of the efficacy of energy utilization) and normalization of disturbed intracellular and tissue homeostasis. The latter is achieved by means of purposeful influences on the key pathogenic mechanisms of injuring the cells.

Envisaging further development of the bio- and pathochemical trend in angiology, we should single out a number of issues waiting their solution. Here are some of them.

1. Study of the character and intensity of metabolic processes in the endothelial cells of the blood vessels.

2. Specifying differences in the metabolism of different phenotype populations of the vascular smooth muscle cells.

3. Experimental analysis of mechanisms of function conjugating of the energy-producing and energy - utilizing systems of the vascular wall; their specific, age and regional peculiarities.

4. Investigation of the correlation between the nature of metabolic disorders of the vascular wall and type of lesions occurring in them (lipoidosis, calcinosis, etc.)

5. Elucidation of the role of disturbances of intracellular metabolism in the origin of metabolic disorders of extracellular components of the vascular wall.

6. Mathematical modelling of metabolic disturbances and damaging processes of the blood vessels.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анестиади В., Руссу С. Энзимы артерий и атеросклероз.- Кишинев: Штиинца, 1973.- 132 с.
2. Берштейн С.А., Гуревич М.И., Соловьев А.И. Дефицит кислорода и сосудистый тонус.- К.: Наукова думка, 1984.-236с.
3. Биць Ю.В. Роль нарушений метаболизма сосудистой стенки в процессе ее склерозирования: Автореф. дис. ... д.м.н.: 14.00.16.-Киев, 1973.-44с.
4. Вихерт А.М., Седов К.П., Соколова Р.И. Кальциноз артерий (аорты и коронарных сосудов). - М.: Медицина, 1970. - 178 с.
5. Воскресенский О.Н., Туманов В.А. Ангиопротекторы.- К.: Здоров'я, 1982.-119с.
6. Говырин В.А. Кровеносные сосуды и сосудистые нервы // Чтения им. А.Д. Сперанского (13 янв. 1986 г.). - М., 1985.- С.21-36.
7. Горев Н.Н., Кожура И.М., Костюк Л.В. и др. Экспериментальный атеросклероз и возраст. М.:Медицина, 1972. - 208 с.
8. Грацианов Д.А. Влияние тренировки к холестерину на развитие экспериментального атеросклероза. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1982.-160 с.
9. Гуревич М.И., Берштейн С.А. Гладкие мышцы сосудов и сосудистый тонус. - К.: Наукова думка, 1972.-184 с.
10. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. - К.:Здоров'я, 1973.-147 с.
11. Климов А.Н. Причины и условия развития атеросклероза // Превентивная кардиология / Под ред. Г.И.Косицкого.-М.:Медицина, 1977.-С.260-321.
12. Климов А.Н. Причины и условия развития атеросклероза // Биохимические основы патогенеза атеросклероза.-Л.,1980.-С.3-46.
13. Костюк П.Г. Ионные каналы в мембране нервной клетки и их метаболический контроль. - Успехи современной биологии.- 1984.- 15, № 3.- С. 7-22.
14. Кулагина В.П. Структурно-функциональная организация сосудистой стенки// Усп.совр.биол. - 1980. - 90, вып.3 (6). - С.405-418.
15. Лазовская Л.Н. Возрастные изменения дыхания кровеносных сосудов // Биохимия.-1943. - 8, вып.4. - С.171-176.

16. Мойбенко А.А., Сагач В.Ф. Иммуногенные нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы. -К.: Наукова думка, 1992. - 202 с.

17. Нагорнев В.А., Ивановский Ю.В., Бобрышев Ю.В. и др. Современные представления о морфогенезе атеросклероза и развитие идей Н.Н. Аничкова // Актуальные проблемы патогенеза атеросклероза (К 100-летию со дня рожд. акад. Н.Н.Аничкова): Сб. научн. тр.-Л., 1985.-С.3-25.

18. Нагорнев В.А., Ивановский., Виноградов А.Г. Роль эндотелия и гладкомышечных клеток стенки аорты в патогенезе атеросклероза// Биохимические основы патогенеза атеросклероза. Л.,1980.-С.71-89

19. Никулин А.А., Петров В.К. Кровеносные сосуды.-Тула: Приокское книжн. изд-во, 1981.-347с.

20. Петров И.Р. Прижизненная окраска стенок сосудов // Тр. соедн. засед. Петроград. и Москов. об-ва патологов. В память 100-летия Рудольфа Вирхова.-М.,1923.-С.40-46.

21. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран.-М.:Медицина, 1987.-191 с.

22. Репин В.С., Долгов В.В., Зайкина О.Э. и др. Полиморфизм и повреждения эндотелия: количественная оценка методом сканирующей электронной микроскопии // Стенка сосудов в артерио- и тромбогенезе / Под ред. Е.И.Чазова и В.Н.Смирнова.-М.: Медицина, 1983.-С.14-31.

23. Соколова Р.И. Медиакальциноз аорты (к вопросу патоморфологии и патогенеза кальцификации артерий и взаимоотношения с атеросклерозом // Арх. патологии.- 1996.- Т.58, №5.- С. 31-35.

24. Спиричев В.Б., Петрова Д.А. Витамин Д (кальциферолы)//Экспериментальная витаминология / Подред. Ю.М. Островского. - Минск: Наука и техника, 1979. - С. 80-130.

25. Тявокин В.В. Гиподинамия и сердечно-сосудистая патология. - Саранск, 1975. - 215с.

26. Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни. - Л.: Наука, Ленинград отд-ние, 1988.- 239 с.

27. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. - М.: Медицина, 1984. - 429с.

28. Adams C.W.M. Vascular Histochemistry.-London, 1967.- 360 p.

29. Agren A., Arnqvist H.J. Influence of diabetes on enzyme activities in rat aorta // Diab. Metab. - 1981-7.-p.19-24.

30. Angelini G.D., Breckenridge I.M., Butchart E.G. et al. Metabolic damage to human saphenous vein during preparation

for coronary artery bypass grafting // *Cardiovasc. Res.* - 1985. - 19, N.6. - P.326-334.

31. Arner F., Hellstrand P. Activation of contraction and ATPase activity in intact and chemically skinned smooth muscle of rat portal vein. Dependence on Ca and muscle length // *Circulat. Res.*-1983.- 53, N.5.-P.695-702.

32. Arnqvist H.J., Dahlkvist H.H. Effect of experimental diabetes on the incorporation of amino acids into protein in rat aorta // *Horm. Metab Res.*-1979.- 11.-P.384-388.

33. Arnqvist H.J., Groth H., Lundholm L. et al. Influence of anoxia and dinitrophenol on the phosphorylase "a" activity and the cyclic nucleotide content of smooth muscle // *Acta pharmacol. et toxicol.*- 1983.- 52,N.5.- P.328-334.

34. Benditt T.P., Gown A.M. Atheroma: the artery wall and the environment // *Int. Rev. Exp. Pathol.*- Vol.21.- New York e.a., 1980.- P.55-118.

35. Bjornheden T., Bondjers G. Oxygen consumption in aortic tissue from rabbits with diet-induced atherosclerosis // *Arteriosclerosis.*- 1987.- 7,N.3.- P.238-247.

36. Buddecke E. Chemie und Stoffwechsel des Wenengewebes/ / *Therapiewoche.*- 1976.- 26,N.33.- S.5088, 5090, 5093, 5895-5898.

37. Buerk D.G., Goldstick T.K. Arterial Wall oxygen consumption rate varies spatially // *Amer. J. Physiol.*- 1982.- 243, N.6.- P.948-958.

38. Campbell G.R., Chamley-Campbell J.H. Invited review: the cellular pathobiology of atherosclerosis // *Pathology.*- 1981.- 13,N.3.- P.423-440.

39. Cannon M.S., Kapes E.D., Wagner J.W. et al. A histochemical study of the coronary vasculature in euthyroid and hyperthyroid rats // *Acta Anat.*- 1982.- 113,N.4.- P.296-312.

40. Carleton J.S., Gordon J.I., Hutchings A. et al. Secretion and extracellular metabolism of adenine nucleotides by endothelial cells in culture // *J. Physiol. (Gr. Brit.)* - 1979.- 291.- P.40.

41. Carlier P.G., Grandjean J., Michel P. et al. Arterial metabolism as studied in vitro by NMR: preliminary results in normotensive and hypertensive aortas // *Arch. Int.Physiol. et Biochim.* - 1985.- 93, N.5.- P.107-128.

42. Chace K.V., Odessey R. The utilisation by rabbit aorta of carbohydrates, fatty acids, ketone bodies and amino acids as substrates for energy production // *Circulation Res.*- 1981.- 48, N.6.- P.850-858.

43. Chamley-Campbell J.H., Nestel P., Campbell G.R. Smooth Muscle metabolic reactivity in atherogenesis: LDL metabolism and

response to serum mitogens differ according to phenotype // *Factors in Formation and Regression of the Atherosclerotic Plaque*. - New York e.a., 1982.- P.115-123.

44. Chantelau E., Lee K.M., Jungblut R. Association of below-knee atherosclerosis to medial arterial calcification in diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.*- 1995.- Vol.29, N3.- P.169-172.

45. Chobanian A.V., Prescott M.F., Haudenschild Ch.C. Recent advances in molecular pathology. The effects of hypertension on the arterial wall // *Exp. Mol. Pathol.*- 1984.-41, N.1.-P.153-169.

46. Clair R.W.St. Metabolic changes in the arterial wall associated with atherosclerosis in the pigeon // *Red. Proc.*-1983.-42, N.8.- P.2480-2485.

47. Clair R.W.St. Metabolism of the arterial wall and atherosclerosis // *Atherosclerosis Review* Ed. by R.Paoletti and A.M.Gotto.- Vol. 1.- New York:Raven, 1976.- P.61-117.

48. Clements R.S., Morrison A.D., Winegrad A.L. Polyol pathway in aorta: regulation by hormones // *Science*.- 1969.- 166,N.3908.-P.1007-1008.

49. Cliff W.J. Blood vessels.- Cambridge e.a.:Cambridge university press, 1976-172p.

50. Cronin C.C., O'Sullivan D.J., Mitchell T.H. Medial arterial calcification, calcific aortic stenosis and mitral annular calcification in a diabetic patient with severe autonomic neuropathy // *Diabet. Med.*- 1996.- Vol.13, N8.- P.768-770.

51. Curmi P.A., Tedgui A. Evidence of vascular macromolecular clearance reduction as an atherogenic factor the rabbit inferior vena cava and abdominal aorta // *J.Physiol. (Gr.Brit.)*.-1987.- 388.- P.32P.

52. Dahikvist H.H., Arnqvist H.J. Effect of in vivo exposure to insulin on glucose metabolism in rat aorta // *Acta Endocrinol.*- 1985.- 110,Suppl.273.- P.22.

53. Dahlqvist H.H. Effects of diabetes on glucose oxidation in rat aorta hypophysectomy and adrenalectomy // *Horm. Metab. Res.*- 1984.- 16,N.1.- P.22-26.

54. Daly M.M. Effects of age and hypertension on utilisation of glucose by rat aorta // *Amer. J. Physiol.*- 1976.- 230, N.1.- P.30-33.

55. Detar R., Bohr D.F. Contractile of isolated vascular smooth muscle during prolonged exposure to anoxia // *Am. J. Physiol.*- 1972.- 222,N.5.- P.1269-1277.

56. Doeblner J.A., Anthony A., Bocan T.M.A. et al. Focal alterations in metabolism capabilities associated with development of

cholesterol-induced atheromatous lesions: a quantitative cytochemical study // *Exp. Mol. Pathol.*- 1982.- 36,N.2.- P.227-241.

57. Elliott R.J., McGrath L.T. Calcification of the human thoracic aorta during aging // *Calcif. Tissue Int.*- 1994.- Vol.54, N4.- P.268-273.

58. Finlayson R. Spontaneous arterial disease in animals // *J. Roy. Soc. Med.*- 1983.- 76,N10.- P.811-813.

59. Fleckenstein-Grun G., Thimm F., Frey M., Matyas S. Progression and regression by verapamil of vitamin D3-induced calcific medial degeneration in coronary arteries of rats // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*- 1995.- 26, N2.- P.207-213.

60. Fontaine R., Ebel A., Pantesco V. et al. Contribution a l'etude du comportement biochimique de la paroi arterielle au cours du vieillissement et de l'atherogenese. Similitude et differences dans ces deux etats // *Angiology.*- 1968.- 19, N.3.- P172-197.

61. Fronck K. Trophic effect of the sympathetic nervous system on vascular smooth muscle // *Ann. Biomed. Eng.*- 1983.- 11, N.6.- P.607-615.

62. Gainer J.L., Chisolm G.M. Oxygen diffusion and atherosclerosis // *Atherosclerosis.*- 1974.- 19.- P.135-138.

63. Gentile S., Bizzarro A., Marmo R., et al. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy // *Acta Diabetol. Lat.*- 1990.- 27, N3.- P.243-253.

64. Gerlach E., Nees S., Becker B.F. The vascular endothelium: a survey of some newly evolving biochemical and physiological features // *Basic Res. cardiol.*- 1985.- P.459-474.

65. Gluck E., Paul R.J. The aerobic metabolism of porcine carotid artery and its relationship to isometric force: energy cost of isometric contraction // *Pflugers Arch.*-1977.- 370.- P.9-18.

66. Gotlieb A.I. Endothelial and smooth muscle cell migration in the repair of the injured vessel wall // *Surv.Synth. Path. Res.*- 1983.- 1,N.1-2.- P.5-22.

67. Grechem G.A. Atherosclerosis in animals: comparative aspects/ *Arterial Pollution: View Atheroscler.*- 1983.-P.65-78.

68. Haimovici H., Maier N. Role of arterial susceptibility in experimental canine atherosclerosis // *J. Atheroscler. Res.*-1966.- 6.- P.62-74.

69. Hanichen T., Hermanns W. Untersuchungen zur Frage der Ruckbildung von ewebeverkalkungen bei enzootischer Kalzinose des Rindes und bei experimenteller Hypervitaminose-D // *DTW Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.*- 1990.- 97, N11.- P.479-482.

70. Hashimoto J., Shiracata S., Hara T. Enzyme histochemistry in femoral vein of the rat // *Acta Histochem. Cytochem.*- 1976.- 9, N.3.- P.197-202.

71. Heistad D.D., Armstrong M.L., Amundsen S. Blood Flow through vasa vasorum in arteries and veins: effect of luminal pO_2 // *Amer. J. Physion.*- 1986.- 250, N.3, Pt.2.- P.H434-H442.

72. Hellstrand P., Jorup C., Lydrup M.L. O_2 Consumption, aerobic glycolysis and tissue phosphagen content during activation of the Na/K pump in rat portal vein // *Pflugers Arch.*- 1984.- 401, N.2.- P.119-124.

73. Hellstrand P., Paul R.J. Phosphagen content, breakdown during contraction, and O_2 consumption in rat portal vein // *Am. J. Physiol.*- 1983.- 244, N.3.- P.C250-C258.

74. Hirschl M., Francesconi M., Hirschl M.M. Moenckebergische Mediasklerose: Klinische Aspekte bei Diabetikern // *Vasa.*- 1991.- 20, N3.- P.216-221.

75. Jahreis G., Hesse V. Vitamin-D-bedingte Gewebscalcinosen und arteriosklerotische Veränderungen. Teil I: Ein Beitrag zur 60jährigen Geschichte der Vitamin-D-Forschung unter besonderer Berücksichtigung des Kindesalters // *Padiatr. Grenzgeb.*-1990.- 29, N3.- P.203-211.

76. Jayakumari N., Vijayammal P.L., Kurup P.A. Biochemical studies on some animal species resistant and susceptible to atherosclerosis // *Indian J. Med. Res.*- 1982.- 754-758.

77. Jensen J. On the relationship between metabolic activity and cholesterol uptake by intima-media of the rabbit aorta // *Biochim. Biophys. Acta.*- 1969.- 183, N.1.- P.204-214.

78. Jokinen M.P., Clarkson T.B., Prichard R.W. Recent advances in molecular pathology. Animal models in atherosclerosis research // *Exp. Mol. Pathol.*- 1985.- 42, N.1.- P.1-28.

79. Jurrus E.R., Weiss H.S. Oxygen, the arterial wall and atherosclerosis // *Adv. Vet. Sci. and Comp. Med. Cardiovasc. Pathophys.*- New York e. a., 1977.- Vol.25.- P.309-350.

80. Kalra K., Brodie A.F. Metabolic differences between the arteries of atherosclerotic susceptible and resistant pigeons // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*,-1973.- 1074.- 61, N.4.- P.1372-1378.

81. Kawashima H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates Ca-ATPase in a vascular smooth muscle cell // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*- 1988.- 150, N.3.- P.1138-1143.

82. Kingma JG Jr; Roy PE Effect of ethane-1-hydroxy-1, I-diphosphonate on arterial calcinosis induced by hypervitaminosis

- D: a morphologic investigation // J. Exp. Pathol. (Oxford).- 1990.- 71, N2.- P.145-153.
83. Kingma J.G.Jr., Roy P.E. Ultrastructural study of hyper-vitaminosis D induced arterial calcification in Wistar rats // Artery.- 1988.- 16, N1.- P.51-61.
84. Kirk J.E. Enzymes of the arterial wall.- New York, London: Academic Press, 1969.- 469p.
85. Kon E., Morimoto S., Fukuo K. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 binds specifically to rat vascular smooth muscle cells and stimulates their proliferation in vitro // Life Sci.- 1988.- 42, N.2.- P.215-223.
86. Kramsch D.M., Aspen A.J., Rezler L.J. Atherosclerosis prevention by agents not affecting abnormal levels of blood lipids // Science.- 1981.- 213.- P.1511-1512.
87. Kresse H., Filipovic I., Iserloh A. et al. Comparative studies on the chemistry and the metabolism of arterial and venous tissue // Angiologica.-1970.- 7,N.6.- P.321-332.
88. Krisanda J.M., Paul R.J. Phosphagen and metabolite content during contraction in porcine carotid artery // Am. J. Physiol.- 1983.- 244, N.5.- P.C385-C390.
89. Kutchai H., Geddis L.M. Regulation of glycolysis in rat aorta // Amer. J. Physiol.- 1970.-1084.- 247, N.1.- P.107-114.
90. Laszt L. Biochimie et pharmacologie de la paroi veineuse // Folia angiologica.-1976.- 24,N.7-8.- P.217-227.
91. Lazzarini-Robertson A. Arterial endothelial and smooth muscle cells: are they metabolically and functionally similar? // Am. J. Cardiol.- 1974.- 33,N.1.- P.188.
92. Lehto S., Niskanen L., Suhonen M., et al. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.- 1996.- 16, N8.- P.978-983.
93. Leu H.J., Brunner U. Verkalkende und verknochernde Phlebosklerose // Vasa.- 1992.- 21, N1.- P.11-14
94. Lurch R.M., Paul R.J. Compartmentation of carbohydrate metabolism in vascular smooth muscle // Am. J. Physiol.-1987.- 252,N.3. (Pt.1).- P.C328-C334.
95. Maier N., Haimovici H. Oxidative capacity of atherosclerotic tissue of rabbit and dog with special reference to succinic dehydrogenase and cytochrome oxidase // Circulat. Res.- 1965.- 16, N.1.- P.65-73.
96. Mandel P. Metabolisme de la paroi arterielle et ses modifications au cours du vieillissement // Metabolismus parietis vasorum / Ed. by B.Prusik et al.- Praha, 1962.

97. Manjeet S., Sim M.K. Decreased Na⁺-K⁺-ATPase activity in the aortic endothelium and smooth muscle in spontaneously hypertensive rats // *Clin. and Exp. Hypertens.*- 1987.-A9, N.4.- P.797-812.

98. Maser R.E., Wolfson S.K.Jr., Ellis D., et al. Cardiovascular disease and arterial calcification in insulin-dependent diabetes mellitus: interrelations and risk factor profiles. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study-V // *Arterioscler. Thromb.*- 1991.- 11, N4.- P.958-965.

99. Masumura S., Hashimoto M., Hashimoto Y. et al. Levels of glycogenolytic and glycolytic enzymes, lactate and ATP in different parts of rabbit aorta during contraction // *J. Physiol. Soc. Jap.*- 1980.- 42,N.8-9.- P.369.

100. McMahon E.G., Paul R.J. Metabolic and mechanical properties of aortas from aldosterone-salt hypertensive rats // *Circulat. Res.*- 1984.- 55, N.3.- P.349-357.

101. Morin R.J., Zemlenyi T., Peng S-K. Metabolism of the arterial wall - influence of atherosclerosis and drugs // *Pharmac. Ther.*- 1987.- 32, N.3.- P.237-283.

102. Morrison A.D., Clements R.S., Winegrad A.J. Effects of elevated glucose concentrations on the metabolism of the aortic wall // *J. Clin. Invest.* - 1972.- 51, N.12.- P.3114-3123.

103. Morrison E.S., Scott R.F. Arterial wall metabolism in experimental atherosclerosis // *Adv. Cardiol.* - 1974.- 13.-p.127-133.

104. Mrhova O., Prerovsky I. Isoenzymes of lactate dehydrogenase in varicose veins // *Blood Vessels.*- 1975.- 12,N.5.- P.302-306.

105. Newmark M.Z., Malfer C.D., Wiese C.D. Regulation of arterial metabolism. 1. The effects of age and hormonal status upon the utilization of glucose in vitro by rat aorta // *Biochim. Biophys. Acta.*-1972.- 261, N1.- P.9-20.

106. Niskanen L., Siitonen O., Suhonen M., Uusitupa M.I. Medial artery calcification predicts cardiovascular mortality in patients with NIDDM // *Diabetes Care.*- 1994.- 17, N11.- P.1252-1256.

107. Niskanen L.K., Suhonen M., Siitonen O., et al. Aortic and lower limb artery calcification in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients and non-diabetic control subjects. A five year follow-up study // *Atherosclerosis.*- 1990.- 84, N1.- P.61-71.

108. Odessey R., Chace K.V. Utilization of endogenous lipid, glycogen, and protein by rabbit aorta // *Am. J. Physiol.*-1982.- 243, N.1.- H128-H132.

109. Paul R.J. Functional compartmentalization of oxidative and glycolytic metabolism in vascular smooth muscle // *Am. J. Physiol.* - 1983.- 244, N.5.- P.399-409.
110. Paul R.J., Hellstrand P. Dissociation of phosphorylase a activation and contractile activity in rat portal vein // *Acta Physiol. Scand.* - 1984. - 121, N.1- P.23-30.
111. Pearson J.D., Coode S.B., Cusack B.J. Characterization of ectonucleotidases on vascular smooth-muscle cells // *Biochem. J.* - 1985.- 230, N.2.- P.503-507.
112. Peterson G., Lundholm L. Pasteur effects in vascular and intestinal smooth muscle // *Artery.*- 1985.- 12, N.5.-P.312-323.
113. Peterson J.W., Gluck E. Energy cost of membrane depolarization in rodent carotid artery // *Circulat. Res.*-50, N6.- P.839-847.
114. Peterson J.W., Paul R.J. Aerobic glycolysis in vascular smooth muscle: relation to isometric tension // *Biochim. Biophys. Acta.*- 1974.- 357, N.2.- P.167-176.
115. Scott R.F., Morrison E.S., Kroms M. Effect of cold shock on respiration and glycolysis in swine arterial tissue // *Am. J. Physiol.*- 1970.- 219, N.5.- P.1363-1365.
116. Seidel Ch.L., Strong R. Metabolic characteristics of aorta from spontaneously hypertensive and renal and desoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats // *Hypertension.*-1986.- 8, N.2.- P.103-108.
117. Somlyo A.P., Somlyo A.V. Vascular smooth muscle // *Pharmacol. Rev.*- 1968.- 20.- P.197-272.
118. Stange E., Papenberg J. Changes in chemical and metabolic properties of rabbit aorta by dietary cholesterol, and saturated and polyunsaturated fats // *Atherosclerosis.*-1978.-29, N.4.- P.467-476.
119. Staubesand J. Mediadysplasie und Arteriosklerose // *Therapiewoche.*- 1982.- 32, N.7.- S.851-858, 861-862, 864, 867-868, 870, 875-877.
120. Stout R.W. Overview of the association between insulin and atherosclerosis // *Metabolism.*- 1985.- 34, N.12.- P.7-12.
121. Sunaga T. Growth pattern of vasa vasorum in atheromatous lesions // *Microvasc. Res.*-1982.- 23, N.1.- P.136.
122. Thyberg J., Fredholm B.B. Modulation of arterial smooth muscle cell from contractile to synthetic phenotype requires induction of ornithine decarboxylase activity and polyamine synthesis // *Exp. Cell Res.*- 1987.- 170, N.1.- P.153-159.
123. Wexler L., Brundage B., Crouse J., et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and

clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group // *Circulation*.- 1996.- 94, N5.- P.1175-1192.

124. Wolinsky H., Glagov S. Nature of species differences in the medial distribution of aortic vasa vasorum in mammals // *Circulat. Res.*- 1967.- 20, N.3.- P.409-421.

125. Yanai T., Masegi T., Ueda K., et al. Vascular mineralization in the monkey brain // *Vet. Pathol.*- 1994.- 31, N5.- P.546-552.

126. Zemplynyi T. Enzyme biochemistry of the arterial wall. London: Lloyd-Luke, 1968.- 273p.

127. Zemplynyi T., Blankenhorn D.H. Vascular permeability, hypoxia, and atherosclerosis // *Angiologica*.- 1972.- 9.-P.429-439.

СОДЕРЖАНИЕ

РАЗДЕЛ I

ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В УСЛОВИЯХ НОРМЫ

6

ГЛАВА 1

ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

6

1.1. Питание со стороны адвентиции (*vasa vasorum*)

8

1.1.1. Видовые особенности

9

1.1.2. Возрастные особенности

11

1.1.3. Регионарные особенности

12

1.1.4. Особенности васкуляризации венозной стенки

13

1.2. Особенности микроциркуляции в системе *vasa vasorum*

14

1.3. Питание со стороны интимы

17

ГЛАВА 2

ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В СОСУДИСТОЙ СТЕНКЕ

22

2.1. Метаболически активные структуры сосудистой стенки ...

22

2.1.1. Гладкомышечные клетки

22

2.1.2. Эндотелиальные клетки

25

2.2. Пути освобождения энергии в сосудистой стенке

28

2.2.1. Источники энергии

28

2.2.2. Гликолиз и гликогенолиз

38

2.2.3. Цикл лимонной кислоты

42

2.2.4. Тканевое дыхание

43

2.2.5. Пентозный цикл

53

2.3. Макроэргические фосфаты

55

2.4. Пути утилизации энергии макроэргических фосфатов

65

2.4.1. АТФ-азная активность сосудистой стенки

65

2.4.2. Механическая активность

67

2.4.3. Активный транспорт

69

2.4.4. Биосинтез веществ

71

2.5. Функциональная компартментализация энергетического обмена

72

ГЛАВА 3

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ У ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ И ОТНОСИТЕЛЬНО РЕЗИСТЕНТНЫХ К АРТЕРИО-АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЯМ ВИДОВ ЖИВОТНЫХ

74

3.1. Различия в резистентности разных видов животных к дегенеративным и склеротическим поражениям сосудов

74

3.2. Факторы разной резистентности животных к атерогенным воздействиям

76

- 3.3. Энергетический обмен сосудистой стенки чувствительных и резистентных к атеросклерозу видов животных 77
- 3.4. Особенности метаболизма артериальной стенки пород голубей, чувствительных и резистентных к атеросклерозу 80

ГЛАВА 4

- ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В СОСУДИСТОЙ СТЕНКЕ 84
- 4.1. Возраст как фактор риска сосудистых поражений 84
- 4.2. Влияние возраста на энергетический обмен сосудистой стенки 86
- 4.2.1. Энергетический обмен сосудистой стенки у молодых неполовозрелых особей. 86
- 4.2.2. Энергетический обмен кровеносных сосудов в процессе старения. 86

ГЛАВА 5

- ВЛИЯНИЕ ПОЛА НА МЕТАБОЛИЗМ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ 91
- 5.1. Пол как фактор риска сосудистых поражений 91
- 5.2. Половые различия энергетического обмена кровеносных сосудов животных 92
- 5.2.1. Влияние гонадэктомии на метаболизм артериальной стенки у самок и самцов. 92
- 5.2.2. Влияние половых гормонов на метаболизм артериальной стенки интактных и гонадэктомированных животных. 94
- 5.2.3. Окислительная активность артериальной стенки в разные периоды полового цикла 96
- 5.2.4. Энергетический обмен сосудистой стенки у многократно рожавших крыс 97
- 5.3. Половые различия метаболизма сосудистой стенки у человека 98

ГЛАВА 6

- РЕГИОНАРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ МЕТАБОЛИЗМА АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ 99
- 6.1. Местные сосудистые факторы разной резистентности артерий к склеротическим поражениям 99
- 6.2. Регионарные особенности обмена веществ артериальной стенки у животных 100
- 6.2.1. Птицы 101
- 6.2.2. Крысы 102
- 6.2.3. Кролики 103
- 6.2.4. Собаки 104
- 6.2.5. Свиньи 105
- 6.2.6. Крупный рогатый скот 106

6.2.7. Обезьяны	106
6.3. Регионарные различия метаболизма артерий у человека	106
ГЛАВА 7	
ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В	
ВЕНОЗНОЙ СТЕНКЕ. РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ АРТЕРИЯМИ И	
ВЕНАМИ	109
7.1. Различия в резистентности артерий и вен к действию повреждающих факторов	110
7.2. Различия в метаболизме артериальной и венозной стенки у животных	115
7.2.1. Крысы	115
7.2.2. Кролики	116
7.2.3. Собаки	124
7.2.4. Свиньи	126
7.2.5. Крупный рогатый скот	126
7.3. Энергетический обмен в венозной стенке у человека	127
7.3.1. Различия метаболизма артерий и вен	127
7.3.2. Энергетический обмен в стенке венозных трансплантатов	129
ГЛАВА 8	
НЕРВНАЯ И ГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО	
ОБМЕНА КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ	133
8.1. Влияние нервных факторов на обмен веществ в сосудистой стенке	133
8.2. Влияние гормонов на метаболизм сосудистой стенки	136
8.2.1. Гормоны передней доли гипофиза	136
8.2.2. Гормоны коры надпочечников	137
8.2.3. Гормоны мозгового вещества надпочечников	138
8.2.4. Гормоны щитовидной железы	139
РАЗДЕЛ II	
ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В	
УСЛОВИЯХ ПАТОЛОГИИ	141
ГЛАВА 9	
ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПРИ	
АТЕРОСКЛЕРОЗЕ	141
9.1. Классификация склеротических поражений артериальной стенки. Артериосклероз и атеросклероз	141
9.2. Энергетический обмен и энергозависимые процессы в патогенезе атеросклероза	142
9.3. Питание сосудистой стенки и атеросклероз	145
9.4. Нарушения метаболизма артериальной стенки в условиях индуцированного и спонтанного атеросклероза	147
9.4.1. Гликолиз	148

9.4.2. Цикл лимонной кислоты	151
3.4.3. Тканевое дыхание	152
9.4.4. Пентозный цикл	157
9.4.5. Макроэргические фосфаты и их утилизация	158
9.5. <i>Видовые, регионарные и возрастные особенности энергетического обмена сосудистой стенки в условиях развития экспериментального атеросклероза</i>	161
ГЛАВА 10	
МЕТАБОЛИЗМ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ АРТЕРИОСКЛЕРОЗА МЕНКЕБЕРГОВСКОГО ТИПА	
10.1. <i>Сущность атеросклероза Менкеберга</i>	168
10.2. <i>Адреналиновый атеросклероз</i>	172
10.3. <i>Гипер-Д-витаминозный атеросклероз</i>	178
10.4. <i>Атеросклероз, вызываемый метаболитическими ядами</i>	186
ГЛАВА 11	
ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	
11.1. <i>Артериальная гипертензия как фактор риска склеротических поражений сосудов</i>	194
11.2. <i>Нарушения энергетического обмена сосудистой стенки в условиях экспериментальной гипертензии</i>	199
11.2.1. <i>Реноваскулярная гипертензия</i>	199
11.2.2. <i>Коарктационная гипертензия</i>	200
11.2.3. <i>ДОКА-солевая гипертензия</i>	201
11.2.4. <i>Наследственно обусловленная спонтанная гипертензия</i>	203
ГЛАВА 12	
ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН В СТЕНКЕ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ	
12.1. <i>Сахарный диабет как фактор риска склеротических поражений сосудов</i>	205
12.2. <i>Нарушения энергетического обмена артериальной стенки в условиях экспериментального сахарного диабета</i>	210
12.3. <i>Влияние инсулина на метаболизм сосудистой ткани в условиях нормы и при сахарном диабете</i>	216
ГЛАВА 13	
НАРУШЕНИЕ ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ	
13.1. <i>Роль инфекционных агентов в патогенезе склеротических поражений сосудов</i>	219
13.1.1. <i>Вирусы</i>	220
13.1.2. <i>Бактерии, микробные токсины</i>	221

13.2. <i>Нарушения энергетического обмена сосудистой стенки в условиях экспериментального туберкулеза</i>	223
ГЛАВА 14	
ОБМЕН ВЕЩЕСТВ В СТЕНКЕ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЯ ИХ ИННЕРВАЦИИ	226
14.1. <i>Роль нервнотрофических нарушений в патогенезе поражений сосудистой стенки</i>	226
14.2. <i>Проявления нейродистрофического процесса в артериальной стенке</i>	228
14.3. <i>Особенности метаболизма венозной стенки при нейрогенной дистрофии</i>	229
РАЗДЕЛ III	
МЕТАБОЛИЗМ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ЕЕ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ДЕЙСТВИЮ ПОВРЕЖДАЮЩИХ ФАКТОРОВ	234
ГЛАВА 15	
ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ К ПОВРЕЖДАЮЩИМ ВОЗДЕЙСТВИЯМ	234
15.1. <i>Виды резистентности сосудистой стенки к повреждению</i>	234
15.2. <i>Основные закономерности повреждения сосудистой стенки</i>	237
15.3. <i>Состояние энергетического обмена сосудистой стенки как фактор активной резистентности сосудов к повреждению</i>	242
15.4. <i>Исходы повреждения клеток и проблема мозаичности склеротических поражений сосудов</i>	250
ГЛАВА 16	
ПУТИ ИЗМЕНЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ СОСУДОВ К ДЕЙСТВИЮ ПОВРЕЖДАЮЩИХ АГЕНТОВ	257
16.1. <i>Пути изменения пассивной резистентности сосудов к действию повреждающих факторов</i>	257
16.2. <i>Пути уменьшения и повышения активной резистентности сосудистой стенки к повреждающим воздействиям</i>	259
16.2.1. <i>Изменение функциональной активности кровеносных сосудов</i>	259
16.2.2. <i>Предварительная адаптация к слабым и умеренным повреждающим воздействиям</i>	262
16.2.3. <i>Угнетение защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов</i>	265
16.2.4. <i>Изменения энергообеспечения сосудистой стенки</i>	267
16.2.4.1. <i>Доставка и использование энергетических субстратов</i>	267
16.2.4.2. <i>Обеспечение кислородом</i>	268

16.2.4.3. Состояние ферментов энергетического обмена	275
16.2.4.4. Сопряжение катаболических процессов с ресинтезом АТФ и ее доставкой к функционирующим структурам	281
ГЛАВА 17	
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ	282
<i>17.1. Общие принципы коррекции энергетического обмена сосудистой стенки</i>	<i>282</i>
<i>17.2. Средства непосредственного воздействия на энергетический обмен</i>	<i>284</i>
17.2.1. Энергетические субстраты	285
17.2.2. Антигипоксанты	287
17.2.3. Витаминные препараты	288
17.2.4. Макроэргические фосфаты	289
<i>17.3. Ангиопротекторы</i>	<i>290</i>
17.3.1. Ангиопротекторы непрямого действия	290
17.3.1.1. Гиполипидемические средства	290
17.3.1.2. Антиагрегантные средства	293
17.3.1.3. Антигипертензивные средства	295
17.3.2. Ангиопротекторы прямого действия	295
17.3.2.1. Антагонисты кальция	295
17.3.2.2. Антиоксиданты	301
17.3.2.3. Эндотелиопротекторы	304
17.3.2.4. Антимитотические средства	306
17.3.2.5. Прочие	307
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	309
CONCLUSION	313
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	316