

УДК 616.1-018.74-92

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОСУДИСТОМ ЭНДОТЕЛИИ  
С ПОЗИЦИИ ОБЩЕЙ ТЕОРИИ СИСТЕМ****<sup>1</sup>Попова Л.А., <sup>2</sup>Ваизова О.Е.**<sup>1</sup>ООО «Доктор Линз», Москва, e-mail: popova\_la@mail.ru;<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ,  
Томск, e-mail: vaizova@mail.ru

Целью настоящей статьи является попытка применить основные положения общей теории систем (ОТС) для описания сосудистого эндотелия (СЭ) как открытой биологической системы. Понятия общей теории систем легко встраиваются в описательные характеристики биологической системы и не противостоят терминологии медицинской науки. Описание сосудистого эндотелия с применением положений общей теории систем подтверждает универсальность этой теории и способствует лучшему пониманию эндотелий-зависимых физиологических и патологических процессов.

**Ключевые слова:** общая теория систем, сосудистый эндотелий**MODERN VIEW OF VASCULAR ENDOTHELIUM IN TERMS OF GENERAL  
SYSTEM THEORY****<sup>1</sup>Popova L.A., <sup>2</sup>Vaizova O.E.**<sup>1</sup>Doctor Lens, Moscow, e-mail: popova\_la@mail.ru;

Siberian State Medical University, Tomsk, e-mail: vaizova@mail.ru

The aim of this article is an attempt application of basic propositions of general system theory for description of vascular endothelium as the open biological system. Conceptual definitions of general system theory can be integrate I descriptive characteristics of biological system sufficiently simply and are not at variance with medical terms. If the vascular endothelium was described with the general system theory, it would confirm the universality of this theory and promote real comprehension of endothelium-depedent physiological and pathological processes.

**Keywords:** general system theory, vascular endothelium

Общая теория систем (ОТС), использующая системный подход к описанию различных объектов и процессов, как научная дисциплина окончательно сложилась в 50-60-х годах прошлого столетия. Согласно определению L. von Bertalanffy: «Общая теория систем представляет собой логико-математическую область исследований, задачей которой является формулирование и выведение общих принципов, применимых к «системам» вообще безотносительно к их конкретному виду, природе, составляющим элементам и отношениям (или связям) между ними» [10]. Особенности функционирования биологических систем более глубоко раскрыты в «Общей теории функциональных систем» П.К. Анохина [2]. Смысл многих определений системы сводится к тому, что система представляет собой совокупность элементов и взаимосвязей между ними, образующих объект, удовлетворяющий ряду универсальных требований или свойств. Одной из главных целей поисков системы является ее способность объяснить и поставить на определенное место даже тот материал, который был задуман и получен исследователем без всякого системного подхода [2].

**Целью настоящей статьи** является попытка применить основные положения Общей теории систем (ОТС) для описания

сосудистого эндотелия (СЭ) как открытой биологической системы.

Изучение роли СЭ в развитии многих патологических процессов началось после открытия R. Furchgott и J. Zawadzki в 1980 году феномена вазодилатирующего ответа эндотелия сосудистой стенки без участия центральных механизмов на различные стимулы, который был назван эндотелий-зависимой вазодилатацией – ЭЗВД. Выявление прямого ответа (эндотелий-независимой вазодилатации, ЭНВД) гладкомышечных клеток (ГМК) на введение нитропруссиды и нитроглицерина подтвердило, что уменьшение ответа на эндотелий-зависимые стимулы говорит о нарушении функционального состояния СЭ [6].

К сегодняшнему дню доказана роль СЭ в формировании многих патологических процессов: развитии атеросклероза с поражением различных сосудистых регионов, тромботических состояний и ДВС-синдрома, системного воспалительного ответа и местной воспалительной реакции [3].

С точки зрения ОТС система сосудистого эндотелия (ССЭ) обладает целостностью, цельностью, способностью к саморегуляции, иерархичностью, имеет динамические границы, выходящие за рамки анатомической структуры, а также сохраняет свою цельность и целостность при преобладающей

силе внутренних связей и, наоборот, приобретает качественно-новое состояние при преобладающей силе внешнего воздействия.

**Целостность** СЭ подразумевает наличие системы с множеством элементов и связей между ними. При этом к ССЭ относятся не только структурно-анатомически связанные с эндотелиальными клетками (ЭК) клетки субэндотелия и ГМК, но и функционально связанные с эндотелием элементы других биологических подсистем организма. Это циркулирующие клетки крови, клетки иммунной системы, эндотелиальные клетки-предшественники, плазменные белки. Эти элементы, присутствуя в необходимом количестве, взаимодействуют между собой у здорового индивида по генетически заданной программе. Динамичность границ свойственна биологическим системам, поэтому в их иерархические уровни привлекаются те элементы, которые способствуют достижению конечного полезного результата (реализации цели) [2].

Понятия **цельности** и **иерархичности** тесно связаны между собой, так как **целевое назначение системы** реализуется при достижении целей ее подсистем, образующих иерархию. Общая глобальная цель ССЭ – сохранение жизнеспособности индивида, а реализация целей его подсистем направлена на сохранение гомеостаза сосудистой стенки и эффективное кровоснабжение органов и тканей. В физиологических условиях ЭК обеспечивают непрерывную регуляцию сосудистого тонуса, кровяного давления, миграции лейкоцитов, адгезии и агрегации тромбоцитов, воспаления, пролиферации ГМК, а также поддержку антитромботического и антикоагулянтного баланса [4, 5]. **Иерархичность** любой системы заключается в том, что определена первичность системы, как целого, над ее элементами. Принципиальная иерархическая организация любой системы: элемент – подсистема – система – надсистема. Следовательно, в системе можно выделить внутренние связи между ее подсистемами либо элементами и внешние связи, устанавливаемые ею с другими подсистемами большой системы (надсистемы), в которую она входит.

Принцип **иерархичности** подтверждает, что ССЭ является одной из подсистем организма человека и, в свою очередь, состоит из подсистем низшего уровня, взаимосвязанных между собой и объединяющих условно неделимые элементы – биологические молекулы (БМ) в группы по функциональному признаку. Причем БМ, являющаяся элементом одной подсистемы, может обладать полифункциональными свойствами и обеспечивать функцию

нескольких подсистем. Это подтверждает динамичность границ подсистем и условности их разделения. Например, оксид азота NO, являясь эндотелий-релаксирующим фактором, одновременно препятствует адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистой поверхности и, действуя синергично с простаглицлином (PGI<sub>2</sub>), ингибирует агрегацию тромбоцитов, а также подавляет пролиферацию ГМК, тем самым препятствуя структурным изменениям эндотелия [9]. Микровезикулы и фрагменты клеточных мембран, образующиеся при гибели ЭК, отражают структурные изменения в ССЭ и в то же время обладают выраженными прокоагулянтными свойствами, усиливая процессы тромбообразования [3].

Кроме того, БМ как элементы низшего уровня, потенциально образующие подсистему, могут находиться в неактивном состоянии или активироваться, синтезироваться, высвободиться, экспрессироваться по мере необходимости. Согласно функциональному предназначению в ССЭ можно выделить пять подсистем, объединяющих различные элементы – БМ (таблица).

ССЭ как система гомеостаза является открытой **саморегулируемой системой**, отвечающей на любое воздействие путем экспрессирования на своей поверхности необходимых молекул активации клеток крови и плазменных белков. Саморегуляция обеспечивается взаимодействием элементов различных подсистем, которые одновременно могут выступать в роли триггеров, мишеней, регуляторных молекул. Причем активация одних и тех же плазменных белков может быть направлена на обеспечение противоположных по своей сути процессов. Так, например, тромбин отвечает и за процесс тромбообразования, трансформируя фибриноген в фибрин и, одновременно, связываясь с тромбомодулином, активирует систему важнейших антикоагулянтов – протеинов С и S. Тромбин активирует хемотаксис и митогенез, результатом которых является распространение повреждения и в то же время обеспечивает запуск процессов репарации. Гемокоагуляционный каскад при сосудистом повреждении запускает одновременно процессы фибринолиза путем активации плазминогена и превращения его в плазмин и вызывает экспрессию ингибитора активатора плазминогена (РАI-1), блокирующего фибринолиз и потенцирующего тромбообразование [3, 5].

ССЭ обеспечивает состояние баланса эндотелиальной регуляции, которая является основной функцией кровеносных сосудов, в результате чего достигается адекватный ответ на повреждение, ограничение

очага поражения от здоровых тканей и активация саногенетических процессов (торможение провоспалительных цитокинов,

энзимное очищение очага поражения, синтез ростовых факторов, запускающих ангиогенез и репарацию) [3].

#### Функциональные подсистемы в системе сосудистого эндотелия

Подсистема регуляции сосудистого тонуса	Оксид азота (NO), простаглицлин (PGI <sub>2</sub> ), эндотелин-1 (ET-1) ангиотензин II, тромбоксан А, эндотелиальный гиперполярирующий фактор и натрийуретические пептиды (BNP, C-type NP) [5]
Подсистема регуляции гемостаза	Простаглицлин (PGI <sub>2</sub> ), фактор активации тромбоцитов (PAF), фактор Виллебранда (vWF), тромбомодулин (TM), тканевой фактор (TF), ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), тканевой активатор плазминогена (t-PA), ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), факторы свертывания крови II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, естественные антикоагулянты: антитромбин III, протеин С и протеин S, фибриноген (Фг) [4, 5, 7, 9]
Подсистема регуляции воспаления сосудистой стенки	Фактор некроза опухоли – α (TNF-α), провоспалительные цитокины IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, противовоспалительные цитокины IL-4, IL-10, IL-11, IL-12 [3]. Молекулы адгезии, относящиеся к семейству иммуноглобулинов Ig, – молекула внутриклеточной адгезии ICAM-1, молекула тромбоцитарно-эндотелиальной адгезии PECAM-1, молекула сосудистой клеточной адгезии VCAM-1; адгезивные молекулы семейства селектинов: эндотелиально-лейкоцитарная молекула адгезии (E-selectin), P-selectin, лейкоцитарная адгезивная молекула (L-selectin); C-реактивный белок (СРБ), Фг [3,5,8].
Подсистема регуляции окислительного баланса	<b>Прооксидантные</b> радикал-продуцирующие подсистемы – НАДН/НАД(Ф) H-синтаза, эндотелиальная NO-синтаза, обладающая НАД(Ф)H-оксидазной активностью, ксантиноксидазы, цитохром P-450 и р21phox-цитохром-оксидазы с образованием биомолекул – супероксид-анион-радикала, пероксинитрита, малонового диальдегида (МДА) и <b>антиоксидантные</b> подсистемы: глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза (СОД), каталаза ГМК, тиоредоксинредуктаза и параоксоназа ЛПВП [1]
Подсистема регуляции структуры СЭ	Циркулирующие эндотелиальные клетки СЕСs, эндотелиальные клетки-предшественники ЕРGs, микрочастицы ЕМРs, ростовые факторы – фактор роста фибробластов FGF, васкуло-эндотелиальный фактор роста VEGF [5, 9]

При преобладающей силе **внутренних связей** в физиологических условиях сосудистой эндотелий сохраняет свою цельность и целостность, обеспечивая непрерывную вазодилатацию и тромборезистентность.

Преобладающая сила **внешнего воздействия** различных факторов агрессии приводит к его фенотипической модуляции СЭ. Состояние дезадаптации сосудистого эндотелия, называемое общим термином «эндотелиальная дисфункция» (ЭД), характеризуется дисрегуляцией действующих механизмов гомеостаза здоровых ЭК. L. von Bertalanffy для открытых систем ввел понятие «эквивинальность» [10]. Суть эквивинальности заключается в том, что различные факторы внешнего воздействия приведут к единому конечному результату, при этом имеет значение не характер воздействия, а его сила и длительность. Если сила внешнего воздействия недостаточна для разрушения системы, но имеет длительный характер, наступает морфогенетическое равновесие, при котором возмущения подавляются с помощью внутренней перестройки структуры и нового роста.

ЭД полностью подтверждает принцип эквивинальности, так как развивается в от-

вет на различные стимулы: инфекцию, появление в циркуляции модифицированных липопротеинов, механическое повреждение, ишемию-реперфузию [3]. Активированные ЭК отвечают экспрессией молекул адгезии, повышением синтеза провоспалительных и протромботических факторов, повышением окислительного стресса и нарушенной модуляцией сосудистого тонуса [4]. Вслед за функциональными нарушениями развиваются структурные изменения самой сосудистой стенки, и ССЭ приходит к новому состоянию равновесия. Функционально и структурно-измененная ССЭ поддерживает патологические процессы и является их предиктором. Формирование ЭД доказано при различных заболеваниях, в частности, в атерогенезе, при этом ЭД не только инициирует формирование атеросклероза (АС), но и сопровождает все его стадии [4]. Кроме того, первичный патологический процесс любого генеза, вызывающий ЭД, по принципу эквивинальности завершается развитием атеросклероза.

Таким образом, **эндотелиальная дисфункция (ЭД)** есть качественно новое, функционально измененное состояние ССЭ. Диагностическими маркерами ЭД

будут являться инструментально и/или лабораторно зафиксированные изменения в функционировании и составе различных подсистем ССЭ.

Основу инструментальных методов оценки функции СЭ составляет оценка изменения сосудистого тонуса на различные раздражители. **Инструментальные методы** изучения эндотелий-зависимого сосудистого ответа подтверждают функциональные изменения ССЭ по способности к вазодилатации сосудов различной локализации: коронарных сосудов, сосудов периферического кровообращения и микрососудов. Физиологическая однотипная вазодилатирующая реакция возникает на различные раздражители – холод, физическую нагрузку, психоэмоциональное напряжение, давление крови, ускоренный ток крови, фармакологические агенты – ацетилхолин, брадикинин. ЭД проявляется ослаблением вазодилатирующей реакции эндотелия, ее отсутствием либо парадоксальной вазоконстрикцией. К методам, измеряющим способность сосудистого эндотелия к вазодилатации, относят ангиографический метод, метод веноокклюзионной плетизмографии, ультразвуковой метод измерения ЭЗВД в тесте артерио-венозной окклюзии или реактивной гиперемии по изменению диаметра *a. brachialis* [4, 9]. При оценке функции венозного эндотелия используется измерение диаметра *v.dorsalis* на руке в ответ на фармакологические стимулы, вызывающие выброс NO, ультразвуковым методом [7].

Инструментально зафиксированные структурные изменения ССЭ: увеличение индекса ИМТ (*Intima-media-thickness*) сонных артерий, уменьшение эластичности артериальной стенки по *Augmentation Index (AIx)*, изменениям формы (*PWA*) и скорости пульсовой волны (*PWV*), обозначают термином «суррогатные маркеры ЭД» [9]. К структурным анатомическим изменениям СЭ относят изменение диаметра сосудов и состояние атеросклеротических бляшек. Многолетние исследования по изучению функциональной реакции эндотелия в различных сосудистых бассейнах подтвердили, что ЭД является системным патологическим процессом, и измененные свойства эндотелия проявляются в любом анатомическом локусе сосудистого дерева, включая венозное кровеносное русло, микрососудистое русло и *vasa vasorum* [4, 7]. Однако функциональные изменения СЭ, а именно ЭЗВД, задолго предшествует структурным изменениям эндотелия [9] что важно для раннего начала коррекции патологических изменений.

**К лабораторным методам оценки СЭ** относят количественное либо качественное определение биомолекул-маркеров, являющихся элементами различных подсистем и свидетельствующих об измененном фенотипе сосудистого эндотелия – ЭД (см. таблицу). На практике предпочтение отдается лишь некоторым из них.

Ribeiro F. с соавт., в 2009 г. для оценки ЭД и прогнозирования патологического процесса предлагает использовать следующие маркеры: С-реактивный белок (CRP), эндотелиальные клетки-предшественники (EPGs), фактор Виллебранда (vWF), тромбомодулин (TM), фактор некроза опухоли –  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин 6 (IL-6), молекулу межклеточной адгезии ICAM-1, молекулу сосудистой клеточной адгезии VCAM-1, адгезивные молекулы семейства селектинов – E-selectin, P-selectin [5]. Эти биомолекулы отражают изменения в трех подсистемах ССЭ: регуляции воспаления, гемостаза и структурного состояния сосудистой стенки.

Для оценки функций эндотелия венозной системы чаще используются элементы подсистемы регуляции гемостаза: vWF, TM, ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), V фактор свертывания [7]. Изменение любого из элементов различных подсистем ССЭ будет свидетельствовать в пользу как артериальной, так и венозной дисфункции.

Изучая функционирование сосудистого эндотелия *in vivo*, исследователи пришли к выводу о возможности возврата его измененного состояния в первоначальное физиологическое состояние [4]. Возможность возврата системы в первоначальное состояние базируется на двух положениях: во-первых, любая саморегулируемая система стремится к сохранению устойчивого равновесия, во-вторых, преобладающая сила внешнего воздействия над силой внутренних связей приведет к изменению системы. Из этого следует, что эндотелий способен к возврату в исходное физиологическое состояние при условии, что силы внешнего воздействия будут направлены на:

- 1) устранение агрессивного влияния;
- 2) блокирование взаимодействия, поддерживающего патологический процесс между элементами подсистем;
- 3) введение извне элементов, утраченных вследствие произошедших патофизиологических изменений.

Согласно ОТС, глобальное улучшение работы системы в целом является невозможным через локальную регуляцию работы отдельных ее подсистем. Следовательно, чтобы вернуть сосудистый эндотелий в первоначальное состояние необходимо

комплексное воздействие на его различные подсистемы. Таким образом, имеются теоретические предпосылки для возврата эндотелия в первоначальное состояние и восстановления его основных физиологических функций – способности к вазодилатации и тромборезистентности. На практике показано, что восстановление функциональных изменений в системе сосудистого эндотелия возможно на ранних стадиях патологического процесса, регресс же структурных изменений в патологической ССЭ выявляется намного позже функциональных [9]. Возврат сосудистого эндотелия в первоначальное функциональное состояние делает возможным замедление прогрессирования патологического процесса, его стабилизацию и регресс, что сопровождается улучшением клинической картины, уменьшением количества осложнений и сокращением риска фатальных исходов [4].

#### Список литературы

1. Азизова О.А. Роль свободнорадикальных процессов в развитии атеросклероза // Биологические мембраны. – 2002. – Т. 19, № 6. – С. 451–471.
2. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональных систем. – М.: Наука, 1980. – С. 23, 41.
3. Шойхет Я.Н., Момот А.П. О роли и взаимосвязи гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей // Проблемы клинической медицины. – 2008. – № 4 (16). – С. 102–116.
4. Ana Barac, Umberto Campia and Julio A. Panza. Methods for evaluating endothelial function in humans // Hypertension. – 2007. – Vol. 49. – P. 748–760.
5. Fernando Ribeiro et al. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness // Rev Port Cardiol. – 2009. – Vol. 28 (10). – P. 1121–1151.
6. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. – 1980. – Vol. 288. – P. 373–376.
7. Gresele P., Momi S., Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischemic cardiovascular events // Thromb Haemost. – 2010 Jan. – Vol. 103(1). – P. 56–61.
8. Huang A.L., Vita J.A. Effects of systemic inflammation on endothelium-dependent vasodilation // Trends Cardiovasc Med. – 2006 Jan. – Vol. 16(1). – P. 15–20.
9. Lane H.A., Smith J.C., Davies J.S. Noninvasive assessment of preclinical atherosclerosis // Vasc Health Risk Manag. – 2006. – Vol. 2(1). – P. 19–30.
10. L. von Bertalanffy, General System Theory – A Critical Review // General Systems. – 1962 – Vol. VII. – P. 1–20.

#### Рецензенты:

Уразова О.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры патофизиологии ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск;

Котовщикова Е.Ф., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. З.С. Баркагана АГМУ ГОУ ВПО Минздравсоцразвития РФ, г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 03.08.2011.