

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>ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»

Минздравообразования России, Томск, e-mail: vaizova@mail.ru

С позиции общей теории систем липопротеины являются частью биологической системы и взаимодействуют с сосудистым эндотелием на своем иерархическом уровне. Липопротеины, окисленные под действием различных факторов, приводят к изменениям в системе сосудистого эндотелия и формируют эндотелиальную дисфункцию – важнейшую причину развития атеросклероза. При атеросклерозе доказано формирование патологических изменений во всех подсистемах сосудистого эндотелия: регуляции сосудистого тонуса, воспаления сосудистой стенки, окислительного баланса, гемостаза, структуры эндотелия. Возврат к физиологическому состоянию патологически измененной системы сосудистого эндотелия возможен при одновременном влиянии на несколько подсистем. Воздействие на сосудистый эндотелий при атеросклерозе должно быть направлено на устранение агрессивных факторов, дестабилизирующих эндотелий, блокирование патологического функционирования подсистем и замещение утраченных элементов. С этой точки зрения, особое внимание обращают на себя методы экстракорпоральной гемокоррекции, которые приводят к позитивным изменениям состояния эндотелия в короткие сроки. Селективные и полуселективные методы экстракорпоральной гемокоррекции позволяют элиминировать молекулы-агрессоры и молекулы-эффекторы без отрицательного влияния на другие компоненты крови. Применение общей теории систем при анализе дисфункции сосудистого эндотелия подтверждает целесообразность комплексного воздействия на все подсистемы, образующие в совокупности систему сосудистого эндотелия.

**Ключевые слова:** общая теория систем, сосудистый эндотелий, эндотелиальная дисфункция, липопротеины, атеросклероз, экстракорпоральная гемокоррекция

## 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;

<sup>2</sup>Department of Pharmacology, Siberian State Medical University, Tomsk, e-mail: vaizova@mail.ru

Lipoproteins are the part of biological system and interact with vascular endothelium on their hierarchical level by the general system theory. Lipoproteins when oxidized with different ways lead to the changes in vascular endothelial system and form the endothelial dysfunction – the important cause of the atherosclerosis onset. Pathological disorders in atherosclerosis are proved in all parts of the vascular endothelial system: control of vascular tone, inflammation of vessel wall, oxidant balance, hemostasis and endothelial structure. Restitution of vascular endothelial system from pathological state to physiological condition is possible under simultaneous influence on several subsystems. The influence on the vascular endothelial system in atherosclerosis should remove aggressive factors, which destabilized the endothelium, block pathological function of subsystems and restore lost endothelium elements with lost elements. In this case front methods of extracorporeal hemocorrection come to the, which promptly leads to positive to positive changes of state of vascular endothelium. Selective and semiselective methods of extracorporeal hemocorrection are able to eliminate molecules-aggressors and molecules-effectors with out negative influences on others blood components. An application of general system theory for analysis of endothelium dysfunction problem corroborate reasonability of the combined intervention on all subsystems enter into the vascular endothelial system.

**Keywords:** general system theory, vascular endothelium, endothelial dysfunction, lipoproteins, atherosclerosis, extracorporeal hemocorrection

В современном естествознании нарастающий поток информации об объекте зачастую не приводит к его общему пониманию, а лишь способствует формированию информационного хаоса. При внешней кажущейся упорядоченности «информационный хаос» не дает описания полной целостной картины объекта. В медицине попытки структурировать информацию часто заканчиваются ее окончательным разделением – «специализацией», что также не способствует целостному пониманию объекта. Структурирование накопленных знаний о биологических объектах и принятие решений с использованием системного подхода приобретает при этом

большое значение, так как позволяет предвидеть совокупный ожидаемый результат.

Общепризнанным в настоящее время является понимание того, что сосудистый эндотелий (СЭ) является мощным аутокринно-паракринным органом, обеспечивающим гомеостаз сосудистой стенки и препятствующим развитию различной патологии. Многочисленные исследования с применением современных методов биохимии, молекулярной биологии, биофизики, иммунологии, медицинской генетики, фармакологии позволили сформировать следующие положения:

- СЭ при взаимодействии с факторами внешней среды выполняет филогенетиче-

ски закрепленную за ним функцию – сохранения жизнеспособности индивида;

- СЭ является многофункциональным органом;

- СЭ является одновременно эффектором и мишенью во многих патологических процессах;

- СЭ является целью различных лечебных мероприятий, демонстрируя их целесообразность и эффективность изменением своего состояния.

В результате длительного влияния агрессивных факторов на систему сосудистого эндотелия (ССЭ) формируется эндотелиальная дисфункция (ЭД), а далее нарастающие структурные изменения приводят ССЭ к изменению ее морфогенетического равновесия, при этом патологически измененная ССЭ стремится поддерживать свое патологическое функционирование. Однако исследования последних лет доказали возможность возврата измененной ССЭ к ее первоначальному состоянию. При этом с позиции ОТС локальное воздействие, направленное на оптимизацию функционирования одной из подсистем, не приводит к глобальному улучшению работы ССЭ, и, следовательно, чтобы достичь обратных изменений, необходимо постоянное и комплексное воздействие на все подсистемы.

Рассмотрим возможность восстановления ССЭ на **модели атеросклероза**. Атеросклероз (АС) в настоящее время считается системным воспалительным заболеванием, характеризующимся накоплением воспалительных клеток в интиме крупных артерий. Все факторы риска развития атеросклероза содействуют патогенезу и усиливают лежащий в его основе воспалительный процесс [5, 9]. Признанными факторами риска АС являются: активное и пассивное курение, гиперлиппротеинемия, гипергомоцистеинемия, ожирение, гипергликемия, артериальная гипертензия, гиподинамия, возраст [7]. Первой ступенью АС является ЭД, которая не только сопровождает все стадии этого заболевания, но и способствует прогрессированию процесса. Неотъемлемой частью формирования патологического атеросклеротического процесса являются липопротеины (ЛП), которые пенетрируют и инфильтрируют сосудистую стенку [1, 6]. Используя понятие иерархичности общей теории систем (ОТС), ЛП могут быть рассмотрены и как биологическая система, и как подсистема, которая взаимодействует с подсистемой СЭ в рамках целого организма. Для сохранения гомеостаза систему ЛП образуют молекулы различной полярности: молекулы, с потенциально агрессивными свойствами (в том числе

модифицированные путем окисления) – холестерин (ХС), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды (ТГ), липопротеин А (ЛПА), хиломикроны (ХМ) и молекулы-антагонисты – липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Качественное и/или количественное изменение в системе ЛП приводит к изменению их взаимодействия с ССЭ и в качестве внутреннего агрессивного фактора формирует ЭД [6]. Доказано, что при АС трансформация происходит во всех подсистемах ССЭ. Наблюдаются изменение сосудистого тонуса, формирование гиперкоагуляционного синдрома, воспаление сосудистой стенки, окислительный стресс, структурные изменения эндотелия и других слоев сосудистой стенки [4, 5]. Причем, окисленные ЛП влияют практически на любую из многочисленных функций (подсистем) СЭ (табл. 1).

Методы лечения и профилактики АС, направленные на возврат ССЭ к физиологическому состоянию, можно разделить на три группы. В качестве критериев их эффективности в восстановлении ССЭ выступают инструментальные методы и/или оценка концентрации биомолекул-маркеров ЭД.

**1 группа.** Методы, ограничивающие воздействие агрессивных молекул на сосудистую стенку и приводящие к восстановлению ССЭ:

а) методы коррекции образа жизни, прекращающие или уменьшающие влияние факторов агрессии: модифицированная диета с низким содержанием холестерина, высоким содержанием флавоноидов, фолиевой кислоты, жиров класса омега-3; повышение физической активности, снижение веса, отказ от пассивного и активного курения [7]. К сожалению, такой фактор риска, как пожилой возраст, не является модифицируемым;

б) методы экстракорпоральной гемокоррекции, направленные на элиминацию молекул-агрессоров и молекул-эффекторов (ХС, ЛПНП, ТГ, ЛПОНП, ЛП (а), фибриногена (Фг), Р-селектина, С-реактивного протеина (СРП) из циркулирующей крови: плазмаферез, иммуносорбция ЛПНП (LDL-apheresis), ЛП(а)-аферез (LP(a)-apheresis), каскадная плазмофильтрация (DFPP), гепарин-индуцированная преципитация ЛПНП (HELP), ЛПНП-аферез с декстран-сульфатом (DSA), прямая адсорбция ЛПНП из цельной крови (DALI), криоаферез и криоплазмасорбция [2, 8];

в) методы фармакологической коррекции, снижающие образование потенциальных молекул-агрессоров, в частности, гиполипидемическая терапия с применением фибратов и ингибиторов ГМГ КоА-редуктазы (статинов) [7].

Таблица 1

Влияние модифицированных окисленных липопротеинов на эндотелий сосудов

Подсистема регуляции сосудистого тонуса	Подавление активности и экспрессии NO-синтазы (eNOS), формирование дисфункции eNOS, при которой образование супероксид-аниона значительно превышает образование NO. При взаимодействии NO с супероксид-анионом образуется пероксинитрит, обладающий прямым повреждающим действием на эндотелий сосудов. В результате уменьшается синтез NO и нарушается эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) [1, 4, 5]
Подсистема регуляции гемостаза	Подавление выработки простагландинсинтетазы и снижение синтеза PGI <sub>2</sub> , что приводит к повышению агрегации тромбоцитов. Индукция выброса тканевого фактора эндотелиальными клетками и макрофагами, увеличение синтеза ингибитора активатора плазминогена 1 типа. Активное повреждение клеток эндотелия, усиленный выброс фактора Виллебранда и, как следствие, усиление агрегации тромбоцитов и активности VIII фактора [1, 4]. Ухудшение реологических свойств крови за счет агрегации эритроцитов и уменьшения деформируемости их мембраны [4]
Подсистема регуляции воспаления сосудистой стенки	Синтез эндотелиальными клетками и тромбоцитами провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$ ), которые в свою очередь вызывают экспрессию молекул адгезии для лейкоцитов и моноцитов (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) [8]. Активация хемотаксиса для моноцитов, их миграция, адгезия к стенке сосуда через активацию молекул адгезии, трансформация в пенистые клетки, содержащие большое количество холестерина ЛПНП и ЛПОНП [2, 5]
Подсистема регуляции окислительно-восстановительного баланса	Усиление активности <b>прооксидантных</b> радикал-продуцирующих подсистем – с образованием супероксид-аниона, пероксинитрита, малонового диальдегида (МДА) и истощение активности <b>антиоксидантных</b> подсистем. МДА усиливает процессы модификации ЛП в плазме и сосудистой стенке [1, 2]
Подсистема регуляции структуры сосудистого эндотелия	Высвобождение из эндотелиоцитов, тромбоцитов и макрофагов ростовых факторов – фактора роста тромбоцитов (PDGF), фибробластов (bFGF) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), вызывающих пролиферацию гладкомышечных клеток. Гипоксия активирует ангиогенез и ремоделирование сосудистой стенки через васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF) [1, 2]. Увеличение количества микрочастиц эндотелиального происхождения и истощение эндотелиальных клеток-предшественников [4]

**2 группа.** Методы, препятствующие патологическому функционированию подсистем СЭ:

а) методы фармакологической коррекции, блокирующие патологическое взаимодействие элементов различных подсистем: ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, блокаторы эндотелиновых рецепторов [7];

б) методы фармакологической коррекции, улучшающие функционирование отдельных подсистем: антиоксиданты, антиагреганты (аспирин), препараты простагландинов, антикоагулянты, статины<sup>1</sup> [7, 10].

**3 группа.** Методы, восстанавливающие функционирование отдельных подсистем ССЭ путем введения утраченных элементов:

а) заместительная терапия с применением биомолекул: L-аргинина, тетрагидроби-

оптерина, эндотелиальных клеток-предшественников<sup>2</sup> [7, 11].

Современная медикаментозная терапия позволяет воздействовать на различные звенья патогенеза АС, в контексте данной статьи на различные подсистемы ССЭ. Однако рефрактерность к проводимой терапии (наблюдается у 13–20% пациентов), а также продолжительность развития позитивных функциональных и структурных изменений (от нескольких месяцев до 2-х лет) формируют «временную зону кардиоваскулярного риска». Даже при установленном клиническом диагнозе и своевременном начале медикаментозного лечения этот временной промежуток может угрожать рецидивами и развитием серьезных осложнений, вплоть до фатальных исходов. Достичь быстрых изменений в состоянии пациента и адекватного ответа на проводимое лечение АС позволяют только **методы экстракорпоральной гемокоррекции**. Их основная цель сводится к разрыву патологических кругов и восстановлению гомеостаза [2]. Различные технологии обработки крови (гравитационные, сорбционные, мембранные, преципитационные, модификационные или

<sup>1</sup> Статины, помимо снижения уровня атерогенных липидов, полифункциональны по воздействию на ССЭ за счет плейотропных эффектов: препятствуют свободнорадикальному окислению, восстанавливают активность eNOS, повышают фибринолитическую активность крови, ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток, подавляют воспаление, что приводит к восстановлению физиологического фенотипа ССЭ как в венозном, так и артериальном русле [10]. Длительный прием статинов, от 12 до 24 месяцев, вызывает регресс структурных изменений в ССЭ.

<sup>2</sup> Эффективность применения тетрагидробиоптерина в отношении ЭД дискутируется.

их сочетание) обеспечивают ту или иную степень селективности выведения патологических или физиологических субстан-

ций, определяющую достижение специфических эффектов экстракорпоральной гемокоррекции (табл. 2) [3].

**Таблица 2**

Классификация методов экстракорпоральной гемокоррекции по степени селективности

Неселективные	Условно-селективные	Селективные	Вспомогательные
Плазмаферез	Каскадная плазмо-фильтрация (DFPP)	Иммунсорбция ЛПНП (LDL-apheresis)	УФО крови
Гемосорбция на не-специфических угольных сорбентах	Гепарин-индуцированная преципитация ЛПНП (HELP)	Иммунсорбция ЛП(а) (LP(a)-apheresis)	Лазерное облучение крови
Неселективная плазмo-сорбция	Криоаферез	Аффинная сорбция (ЛПНП-аферез с декстран-сульфатом, DSA)	Малопоточная оксигенация
	Криоплазмoсорбция	Прямая адсорбция ЛПНП из цельной крови (DALI)	Ультрафильтрация
	Термофильтрация		Цитаферезы (тромбоцитаферез, эритроцитаферез, плазмолимфоцитаферез)

В настоящее время предпочтение отдается условно-селективным и селективным методам гемокоррекции, удаляющим из циркуляции молекулы-агрессоры (ХС, ЛПНП, ТГ, ЛП (а), ЛПОНП) и/или молекулы-эффекторы (Фг, Р-селектин, СРП, молекулы адгезии, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , ростовые факторы) без отрицательного влияния на физиологические компоненты крови (ЛПВП, альбумины и др.). Именно селективность удаления молекул-агрессоров и молекул-эффекторов лежит в основе выбора метода при АС, что позволяет достичь лучших клинических результатов.

Применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в сочетании с медикаментозной терапией при АС позволяет достичь клинического эффекта в 85,5% случаев даже при рефрактерности к проводимой терапии [8]. Использование методов гемокоррекции при АС и их влияние на функциональное состояние ССЭ может быть оценено по количественным изменениям биомолекул-маркеров, по измерению ЭЗВД и положительной клинической динамике. При этом биомолекулы-маркеры (молекулы адгезии, ростовые факторы, провоспалительные цитокины) не элиминируются из кровотока полностью, а снижаются до нормативных показателей за счет удаления молекул-агрессоров (ЛП), некоторых молекул-эффекторов (Фг) и восстановления физиологического функционирования подсистем ССЭ.

Таким образом, согласно ОТС все методы коррекции, влияющие на восста-

новление ССЭ должны использоваться в комплексе, что находит свое отражение в современных схемах лечения и профилактики АС. Системный подход показывает, что традиционный спор о преимуществах того или иного метода лечения АС, касающихся различных подсистем, не имеет под собой оснований. Более того, инертность ответа системы на внешнее воздействие с целью возврата к своему состоянию от нескольких месяцев до года и более, а также рефрактерность к фармакологической коррекции за счет генетических детерминант требуют поиска методов максимально быстрого воздействия на ССЭ. Этому требованию отвечают методы экстракорпоральной гемокоррекции, применение которых представляется целесообразным в начале лечения при установленном диагнозе АС. Последующие повторные курсы позволяют сохранять достигнутые изменения в состоянии сосудистого эндотелия. Сочетание различных способов воздействия на эндотелий сосудов приводит к достижению более высоких результатов в качестве жизни и ее продолжительности у пациентов с атеросклерозом и другими патологическими состояниями.

### Заключение

1. Общая теория систем позволяет описать сосудистый эндотелий как систему и подтвердить, что его функционирование происходит согласно общим системным закономерностям.

2. Системный подход позволяет по патологическим изменениям одной из подсистем с высокой степенью вероятности утверждать о наличии изменений в других его подсистемах и об изменении системы сосудистого эндотелия в целом.

3. Практическое значение системного подхода к проблеме эндотелиальной дисфункции заключается не столько в сравнении эффективности некоторых методов ее коррекции, сколько в обосновании целесообразности их совокупного воздействия на систему сосудистого эндотелия.

#### Список литературы

1. Азизова О.А. Роль свободно радикальных процессов в развитии атеросклероза // Биологические мембраны. – 2002. – Т. 19, № 6. – С. 451–471.
2. Коновалов Г.А., Кухарчук В.В., Покровский С.Н. Экстракорпоральные методы лечения рефрактерных дислипидемий // Атеросклероз и дислипидемии. – 2010. – №1. – С. 33–44.
3. Костюченко А.Л. Эфферентная терапия – СПб: Изд-во «Фолиант», 2003. – С. 368–373.
4. Barac A., Campia U., Panza J.A. Methods for evaluating endothelial function in humans // Hypertension. – 2007. – Vol. 49. – P. 748–760.
5. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness / F. Ribeiro et al. // Rev Port Cardiol. – 2009. – Vol. 28 (10). – P. 1121–1151.
6. Impact of oxidized low density lipoprotein on vascular cells / J. Galle, T. Hansen-Hagge, C. Wanner, S. Seibold // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 85 (2). – P. 219–226.
7. Hadi H.A., Carr C.S., Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome // Vasc Health Risk Manag. – 2005. – Vol. 1(3). – P. 183–98.
8. Comparison of different LDL-apheresis methods / U. Julius, A. Frind, S. Tselmin et al. // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2008. – Vol. 6(5). – P. 629–39.
9. Platelets, inflammation and atherosclerosis / S. Lindemann, B. Kramer, P. Seizer, M. Gawaz // J. Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 5 (1). – P. 203–211.
10. Palinsk Wulf. New evidence for beneficial effects of statins unrelated to lipid lowering // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21. – P. 3–5.
11. Improvement of endothelial function by systemic transfusion of vascular progenitor cells / S. Wassmann, N. Werner T., Czech, G. Nickenig // Circ. Res. – 2006. 13. – Vol. 99(8). – P. 74–83.

#### Рецензенты:

Астраков С.В., д.м.н., профессор медицинского факультета ГОУ ВПО «Новосибирский государственный университет», г. Новосибирск;

Сазонов А.Э., д.м.н., профессор, зам. зав. ЦНИЛ ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск.

Работа поступила в редакцию 30.12.2011.