

Чувствительность сосудистого эндотелия и ее предикторы у больных с сердечно-сосудистой патологией

Андреева Е. О.^{1,2}, Корякина Л. Б.^{1,2}, Пивоваров Ю. И.¹, Курильская Т. Е.¹

¹ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» Сибирского отделения РАМН; ²ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница. Иркутск, Россия

Цель. Оценить роль эндогенных метаболических факторов в формировании реактивности сосудистого эндотелия у больных с нарушенной деятельностью сердечно-сосудистой системы различного генеза.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 30 пациентов с ишемической болезнью сердца со стабильной формой стенокардии напряжения (СтН) II–III функционального класса, 30 больных с гипертонической болезнью (ГБ) I–II стадии, 1–2 степени повышения артериального давления и 15 клинически здоровых добровольцев. Исследовали показатели функционального состояния сосудистого эндотелия до и после окклюзионной пробы. Определяли адгезию тромбоцитов, спонтанную агрегацию тромбоцитов, простациклиновую активность плазмы крови (простациклин), уровень антитромбина-III (АтIII), фактора Виллебранда, содержание в плазме крови малонового диальдегида, нитритов, эндотелина-1, мембранно-связанного гемоглобина, метгемоглобина в эритроцитах, активность ангиотензин-превращающего фермента, уровень сорбции на мембране эритроцитов нуклеотидов. Исследование гемореологии осуществлялось методом вискозиметрии.

Результаты. У здоровых добровольцев высокая вероятность снижения чувствительности эндотелия к напряжению сдвига в 82% определялась при повышении активности процессов перекисного окисления липидов на 25%. У больных СтН восприятие эндотелием

динамических изменений кровотока происходило при снижении вязкости на 2% и повышении продукции фактора Виллебранда более чем на 120% (в 87%). Установлено, что чем выше продукция простациклина в ответ на механические стимулы (более чем на 50%), тем больше вероятность снижения восприятия эндотелием динамических изменений кровотока. У пациентов с ГБ увеличение уровня АтIII на 30% в 100% случаев приводило к повышению чувствительности сосудистого эндотелия к напряжению сдвига.

Заключение. Были определены наиболее значимые факторы, сопряженные с чувствительностью эндотелия сосудистой стенки к динамическим изменениям кровотока у исследованных групп пациентов. У больных СтН сосудистая реакция в большей степени была связана с реологическими свойствами и адгезивно-агрегационными характеристиками крови. У больных ГБ чувствительность сосудистого эндотелия была обусловлена наибольшей согласованностью с антикоагулянтной активностью плазмы крови.

Ключевые слова: сосудистый эндотелий, напряжение сдвига, дисфункция, реактивность, эндогенные факторы.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (2): 55–60

Поступила 07/08–2013

Принята к публикации 19/03–2014

The sensitivity of vascular endothelium and its predictors in patients with cardiovascular pathology

Andreeva E. O.^{1,2}, Koryakina L. B.^{1,2}, Pivovarov Yu. I.¹, Kurilskaya T. E.¹

¹Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

Aim. To estimate the role of endogenous metabolic factors in formation of vascular endothelium reactivity in patients with different genesis cardiovascular regulation disorders.

Materials and methods. The research included 30 patients with ischemic heart disease (IHD) with stable form of exertional angina (EA) of II–III severity class, 30 patients with I–II stage and 1st–2nd degree essential hypertension (EH), and 15 clinically healthy volunteers. We researched the signs of functional state of vascular endothelium before and after occlusion test. The parameters investigated included: adhesion of thrombocytes, spontaneous aggregation, prostacyclin activity of blood plasma, levels of antithrombin-III, of von Willebrand factor, contents of malonic aldehyde, of nitrites, of endothelin-1, of membrane-connected haemoglobin, of methaemoglobin in erythrocytes, activity of angiotensin-converting enzyme, level of sorption on the membrane of erythrocytes of nucleotides. Research of hemorheology was performed by viscosimetry method.

Results. In healthy volunteers high probability of endothelium sensitivity to transverse strain decrease (in 82%) was determined and 25% increase of activity of peroxide oxidation of lipids. In patients with exertional angina

influence of dynamic changes of blood flow on endothelium occurred by 2% decrease of viscosity and more than 120% increase of production of von Willebrand factor (in 87%). It was concluded that as higher the production of prostacyclin in response to mechanic stimuli (more than 50%) is, the higher is probability of blood flow dynamic changes influence on endothelium. In patients with essential hypertension 30% increase of level of antithrombin-III in 100% of cases caused increase of sensibility of vascular endothelium to transverse strain.

Conclusion. The most significant factors linked with sensibility of endothelium of vascular wall to dynamic blood flow changes in examined groups of patients were determined. In patients with exertional angina vascular reaction was mostly linked with rheological qualities and adhesive-aggregation characteristics of blood. In patients with essential hypertension the sensitivity of vascular endothelium was implied to be concordant with anticoagulant activity of blood plasma.

Key words: vascular endothelium, transverse strain, dysfunction, reactivity, endogenous factors.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (2): 55–60

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (904) 120-38-82

e-mail: elcool26@mail.ru

[Андреева Е. О.* — к.м.н., врач клинической лабораторной Центра лабораторных исследований, Корякина Л. Б. — к.м.н., с.н.с. лаборатории клинических исследований, Пивоваров Ю. И. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела коронарного атеросклероза, Курильская Т. Е. — д.м.н., зав. отделом коронарного атеросклероза].

NO — оксид азота, АДГтр — адгезия тромбоцитов к коллагену, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, АтIII — уровень антитромбина-III, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МДАпл — содержание в плазме крови малонового диальдегида, метHb — метгемоглобин, простациклин — простациклиновая активность плазмы крови, СПагр.тр — спонтанная агрегация тромбоцитов, СтН — стенокардия напряжения, ф.Виллебранда — уровень фактора Виллебранда.

Известно, что на сосудистую стенку влияют выделяемые клетками эндотелия релаксирующие и констрикторные факторы, анти- и прокоагулянтные медиаторы, а также окислительные процессы в клетках внутренней выстилки сосудов. В сосудах непрерывно реализуется принцип антагонистической регуляции, поскольку воздействие сосудосуживающих факторов почти всегда сопровождается одновременной стимуляцией образования и сосудорасширяющих компонентов [1–3]. Необходимо отметить, что каждый из перечисленных медиаторов, определяющих тромбогенность сосудистой стенки и вазореактивность, напрямую или косвенно связан с развитием, прогрессированием атеросклероза, гипертонической болезни (ГБ) и их осложнений [4–6].

Нарушение соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилаторами имеет значение в механизме, как системного повышения артериального давления, так и локального ангиоспазма [7]. Вместе с тем, исследованиями последних лет доказано, что уровень чувствительности сосудистого эндотелия к изменению напряжения сдвига у больных сердечно-сосудистой патологией носит гетерогенный характер [8]. В связи с этим возникает необходимость установить факторы эндогенной природы, которые могут играть ведущую роль в нарушении соотношения вазодилаторов и вазоконстрикторов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при реактивной гиперемии.

Цель работы — оценить роль эндогенных метаболических факторов в формировании реактивности сосудистого эндотелия у больных с нарушенной деятельностью сердечно-сосудистой системы различного генеза.

Материал и методы

Клиническая характеристика больных. В исследовании принимали участие пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и стабильной формой стенокардии напряжения (СтН) II–III функционального класса по классификации Канадской ассоциации кардиологов (n=30) и больные ГБ I–II стадии, с 1–2 степенью повышения артериального давления (n=30). Все пациенты были мужского пола, возраст у больных СН $55 \pm 0,9$, у больных ГБ $40 \pm 3,2$ лет. Диагноз ИБС подтверждали при наличии СтН II–III функционального класса в сочетании с положительными результатами обследования: пробы с физической нагрузкой, суточного мониторирования электрокардиограммы и результатов коронароангиографии. Диагноз ГБ устанавливали по данным анамнеза и результатам клинико-инструментального обследования. Дифференциальная диагностика для исключения

симптоматической артериальной гипертензии проводилась в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2004, 2008). Для сравнения выявленных функциональных закономерностей у больных с нормой все изучаемые параметры определялись у клинически здоровых мужчин (n=15), средний возраст которых $27 \pm 2,5$ лет.

Все исследуемые параметры оценивали до и после реактивной гиперемии, вызванной с помощью окклюзионной (ишемической) пробы. Затем рассчитывали коэффициент пропорционального отклонения показателя от исходного состояния в относительных единицах. Окклюзионную пробу проводили путем наложения манжеты сфигмоманометра на плечо пациента и создания в ней давления на 50 мм рт.ст., превышающего систолическое артериальное давление. Время окклюзии составляло 5 мин [8].

В плазме крови измеряли адгезию тромбоцитов к коллагену (АДГтр) по методике Петришева Н. Н., Папаян Л. П., спонтанную агрегацию тромбоцитов (СПагр.тр), простациклиновую активность плазмы крови (Простациклин) по степени снижения агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозинфосфатом (АДФ) с добавлением бедной тромбоцитами плазмы на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов “Биола” (Россия) [9, 10]. Уровень анти-тромбина-III (АтIII) оценивали хромогенным методом, активность фактора Виллебранда (ф.Виллебранда) фотометрически на автоматическом коагулометре ВСТ (Германия, США) [10]. Исследование гемореологии осуществлялось с помощью вискозиметрии на реологическом анализаторе АКР-2 (Россия) и включало определение вязкости цельной крови в сосудах микроциркуляции различного калибра (v30–v50). Содержание малонового диальдегида (МДАпл) в плазме крови оценивали по методу Гончаренко М. С. и соавт. [11]. Мембранно-связанный гемоглобин в структурных фрагментах мембраны эритроцитов определяли на спектрофотометре СФ-46 (Россия) по методике Токтамысовой З. С., Биржановой Н. Х., содержание метгемоглобина (метHb) в эритроцитах по общепринятой методике. Уровень сорбции на мембране эритроцитов окисленных нуклеотидов (Нуклеотиды) оценивали на спектрофотометре по комплексу соединенный нуклеотидной природы в диапазоне 260–290 нм. [11]. Концентрацию нитритов (Нитриты) в сыворотке крови определяли с помощью реактива Грисса на “КФК-3” (Россия). При этом нитраты сыворотки крови восстанавливали в нитриты с помощью ванадия хлорида [12]. Уровень нитритов использовался как косвенный показатель продукции эндотелием оксида азота (NO). Содержание эндотелина-1 в плазме определяли с помощью иммуноферментного набора эндотелин (1–21) “Biomedica gruppe” (кат. № 422–0052) на иммуноферментном анализаторе “Stat Fax-2600” “Labsystems” (США). Уровень активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) оценивали энзиматическим методом, используя набор ACE

Таблица 1

Уровень чувствительности сосудистого эндотелия к изменению напряжения сдвига — index (e) при окклюзионной пробе у здоровых лиц и больных СтН и ГБ

Группы	index (e) (М)	Доверительный интервал (ДИ)		Std.Dev	Std.Err
		-0,95%	+0,95%		
здоровые лица (n=15)	0,68	0,31	1,00	±0,57	±0,16
больные СтН (n=30)	0,15**	0,11	0,19	±0,10	±0,02
больные ГБ (n=30)	0,22*	0,13	0,31	±0,22	±0,04

Примечание: значимость отличия от здоровых лиц: * — p=0,001; ** — p=0,0000.

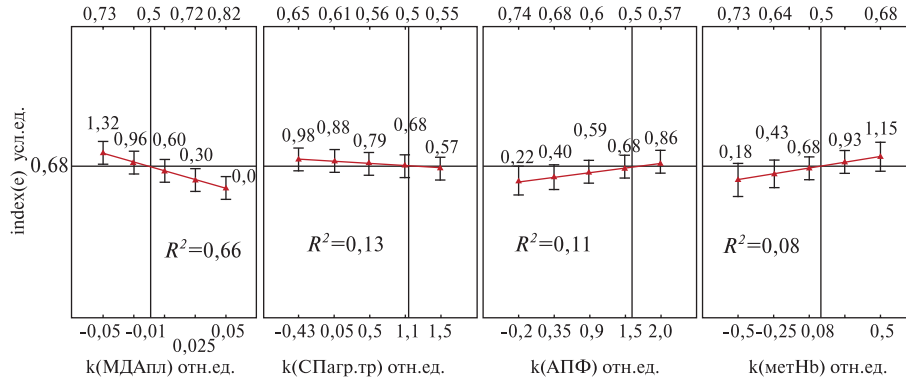


Рис. 1 Характер сопряженности отклонения величины index (e) с изменением уровня независимых эндогенных факторов при окклюзионной пробе у здоровых лиц.

Примечание: по оси абсцисс: наверху — апостериорная вероятность отклонения зависимой переменной при изменении величины предиктора, внизу — величина предиктора, горизонтальная линия — средняя величина зависимой переменной; вертикальная линия — независимой переменной.

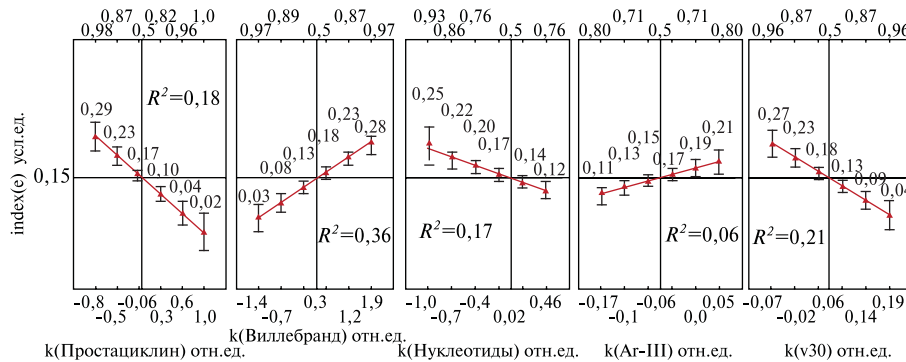


Рис. 2 Характер сопряженности отклонения величины index (e) с изменением уровня независимых эндогенных факторов при окклюзионной пробе у больных СтН.

Примечание: по оси абсцисс: наверху — апостериорная вероятность отклонения зависимой переменной при изменении величины предиктора, внизу — величина предиктора, горизонтальная линия — средняя величина зависимой переменной; вертикальная линия — независимой переменной.

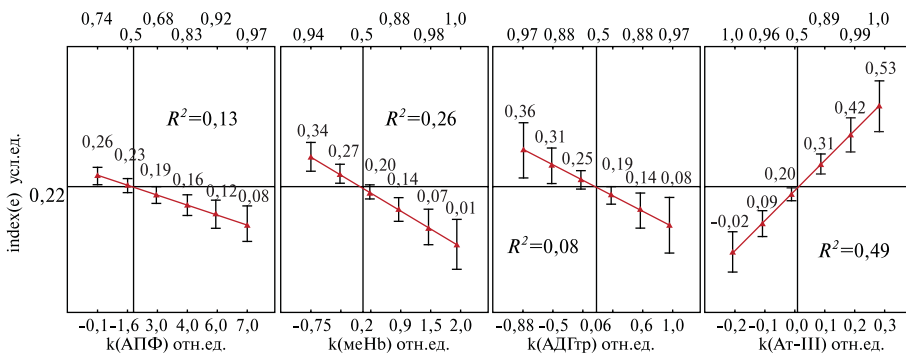


Рис. 3 Характер сопряженности отклонения величины index (e) с изменением уровня независимых эндогенных факторов при окклюзионной пробе у больных ГБ.

Примечание: по оси абсцисс: наверху — апостериорная вероятность отклонения зависимой переменной при изменении величины предиктора, внизу — величина предиктора, горизонтальная линия — средняя величина зависимой переменной; вертикальная линия — независимой переменной.

“Buhlmann” (кат. № КК-АСЕ) с помощью фотометра 5010 (Германия).

Реакция расслабления гладкой мускулатуры на изменение напряжения сдвига на артериальную стенку связана, главным образом, с продукцией клетками сосудистого эндотелия NO. Однако такие факторы как усиление процессов инактивации NO свободными радикалами, в частности, супероксидным радикалом, который при взаимодействии с NO образует пероксинитрит, обладающий высокой степенью токсичности, активация диметиллагрина — ингибитора NO-синтазы [12] или повышенное образование тромбина, которое препятствует экспрессии NO [13], могут существенно снизить выработку этого дилататора.

Одним из основных антагонистов NO является эндотелин — самое мощное сосудосуживающее вещество, синтезируемое в эндотелии, как на поверхности, так и внутри клеточной мембраны, а также на поверхности подлежащих гладкомышечных клеток [3, 4]. В свою очередь эффекты эндотелина сопряжены с высвобождением из эндотелия NO. Эндотелин-1 действует паракринным способом на рецепторы гладких мышц сосудов, вызывая их сокращение и рост, и аутокринно/паракринным способом на эндотелиальные клетки, вызывая продукцию вазорелаксантов и стимулирующих факторов роста — NO и простаглицлина [14]. Однако при сердечно-сосудистой патологии, часто наблюдаемый недостаток продукции NO в условиях измененной объемной скорости кровотока может приводить к избыточному образованию эндотелина [2, 3]. В связи с этим предлагается оценить характер эндотелиальной дисфункции по уровню чувствительности сосудистого эндотелия в ответ на изменение напряжения сдвига через отношение:

$$\text{index (e)} = 0,25 \times \frac{\text{Нитриты/эндотелин после ишемии}}{\text{Нитриты/эндотелин до ишемии}}$$

Постоянный коэффициент 0,25 введен для того, чтобы index (e) не превышал единицы.

Статистическую обработку результатов проводили, применяя пакет прикладных программ Statistica 6,0 for Windows.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Участники исследования были ознакомлены с целями и основными положениями исследования. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике ФГБУ “НЦРВХ” СО РАМН (выписка из протокола прилагается).

Результаты и обсуждение

В результате проведенных расчетов index (e) были получены следующие данные (таблица 1). Чувствительность эндотелия к напряжению сдвига у больных СтН и ГБ была существенно ниже, чем у здоровых пациентов. Нижняя граница, которая была установлена у здоровых лиц и являлась пределом нормальной чувствительности эндотелия к напряжению сдвига была $\geq 0,31$ усл. ед.

Для выяснения механизмов, составляющих основу определения связи между изменением чувствительности сосудистого эндотелия к напряжению сдвига и изучаемыми компонентами крови, был проведен многофакторный регрессионный анализ. Известно, что такой анализ позволяет выявить зависимость и вероятность отклонения одного из исследуемых факторов от изменения других, наиболее значимых, независимых переменных и, тем самым, более полно представить сущность развития патологического процесса. В качестве зависимой величины уравнения был выбран показатель индекса чувствительности эндотелия, т.к. он являлся одним из основных параметров, определяющих степень нарушений функции эндотелия сосудов.

Выяснилось, что связь индекса чувствительности сосудистого эндотелия здоровых добровольцев с исследуемыми параметрами осуществлялась следующим образом:

$$\text{index (e)} = 0,197 + 0,34 \cdot \text{к (АПФ)} + 0,97 \cdot \text{к (метHb)} - 14,24 \cdot \text{к (МДАпл)} - 0,22 \cdot \text{к (СПагр.тр)}; R^2 = 0,98, p = 0,005.$$

Согласно представленному уравнению, общая согласованность изменения уровня чувствительности сосудистого эндотелия к напряжению сдвига у здоровых пациентов в большей степени была обусловлена активностью МДАпл ($p = 0,001$). В скобках — значимость коэффициентов уравнения регрессии. Достаточно высокая вероятность снижения чувствительности эндотелия в 82% случаев определялась при повышении активности процессов перекисного окисления липидов уже на 25% (рисунок 1). Такое понижение чувствительности сосудистого эндотелия в условиях реперфузии, было, очевидно, связано с инактивацией NO продуктами перекисного окисления липидов.

Степень согласованности практически в равной степени была обусловлена уровнем СПагр.тр ($p = 0,016$) и АПФ ($p = 0,013$). Причем, снижение чувствительности эндотелиоцитов к изменению напряжения сдвига было достаточно значимым при падении активности АПФ или уровня метHb. Однако вероятность возникновения этого явления была достаточно умеренной ($p = 0,74$) (вероятность отклонения зависимой величины от независимой переменной). В остальных случаях эта вероятность была низкой.

Таким образом, у здоровых лиц выработка вазомоторных факторов сосудистым эндотелием была более тесно сопряжена с усилением процессов перекисного окисления липидов, которые могли возникнуть при кратковременной ишемии тканей в результате окклюзии плечевой артерии. В этой ситуации происходило снижение продукции NO и чувствительности сосудистого эндотелия к напряжению сдвига за счет увеличения продукции эндотелина.

У больных СтН чувствительность сосудистого эндотелия к реактивной гиперемии была связана с другими предикторами:

$Index (e) = 0,21 + 0,07 \cdot k$ (ф. Виллебранда) $- 0,88 \cdot k$ ($\nu 30$) $- 0,17 \cdot k$ (Простациклин) $- 0,09 \cdot k$ (Нуклеотиды) $+ 0,46 \cdot k$ (AmIII); $R^2 = 0,98$, $p = 0,0002$

В данном случае ведущих предикторов, которые бы существенно влияли на степень восприятия сосудистым эндотелием динамических изменений кровотока, не было установлено. Выяснилось, что чувствительность эндотелия сосудов к напряжению сдвига имела обратную связь с вязкостью крови в сосудах микроциркуляции ($p = 0,0006$), простациклиновой активностью плазмы крови ($p = 0,0004$) и процессов сорбции окисленных нуклеотидов на поверхности эритроцитарной мембраны ($p = 0,0004$). Прямая связь отклонения index (e) прослеживалась с продукцией эндотелием ф. Виллебранда ($p = 0,0004$) и АтIII ($p = 0,01$).

Общеизвестно, что изменение сосудистого сопротивления соответствует величине кровотока, которая, в свою очередь, зависит от объемной скорости кровотока. Чем меньше вязкость крови в сосудах, тем выше объемная скорость кровотока в ответ на ишемическую нагрузку и напряжение сдвига на сосудистую стенку. Адсорбированные на поверхности эритроцитов окисленные нуклеотиды, блокируя рецепторы, воздействуют на метаболизм клетки и увеличивают тем самым способность эритроцитов к агрегации и снижению текучести крови. В данном случае повышение вероятности ($p = 0,87$) восприятия эндотелием динамических изменений кровотока происходило при снижении вязкости на 2% и сорбции нуклеотидов на 70% (рисунок 2).

На представленном рисунке 2 видно, что изменения показателей выявленных предикторов ни в одном случае не приводили к нормализации чувствительности эндотелия к напряжению сдвига ($\geq 0,31$) (таблица 1). Установлено, что чем выше была продукция простациклина в ответ на механические стимулы (более чем на 50%), тем больше вероятность ($p = 0,92$) снижения восприятия эндотелием динамических изменений кровотока. Такую реакцию эндотелия можно охарактеризовать как неадекватную или “извращенную”. Иными словами, либо сосудистый эндотелий больных СтН уже не “воспринимал” изменение химического состава крови, либо порог чувствительности к сосудорасширяющим веществам у них был очень высок. В то же время близким к нормальному восприятию сосудистым эндотелием изменения напряжения сдвига было связано с повышением продукции ф. Виллебранда только более чем на 120%. По-видимому, такая реакция сосудистого эндотелия связана с исходно более высоким уровнем ф. Виллебранда у больных ИБС, величина

которого определяется продукцией этого фактора не только сосудистым эндотелием, но и тромбоцитами [14]. Можно предположить, что в этом случае повышается активность ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 13 motifs), которая синтезируется в тельцах Вейбуль-Палада эндотелиальных клеток и препятствует связыванию тромбоцитов с ф. Виллебранда и, кроме того, расщепляет тромбоспондин, с помощью которого образуются связи между тромбоцитами, эндотелиальными клетками, моноцитами и макрофагами [15].

Самая низкая согласованность реактивности эндотелия была связана с антикоагулянтной активностью плазмы крови ($p = 0,01$).

У больных ГБ индекс чувствительности сосудистого эндотелия был сопряжен со следующими факторами:

$index (e) = 0,24 + 1,07 \cdot k$ (AmIII) $- 0,12 \cdot k$ (мсHb) $- 0,02 \cdot k$ (АПФ) $- 0,15 \cdot k$ (АДГтр); $R^2 = 0,96$, $p < 0,005$

Согласно уравнению множественной регрессии и рисунку 3 ухудшение перфузии тканей, связанное с повышением уровня АПФ (на $> 400\%$), АДГтр (на $> 100\%$) и снижением деформируемости мсHb на $> 50\%$ с высокой вероятностью ($p = 0,92$) приводило к падению чувствительности сосудистого эндотелия к напряжению сдвига. И, наоборот, повышение антитромбиновой активности плазмы крови — к нормализации этого показателя. Последняя могла возникать и при существенном падении уровня мсHb и агрегации тромбоцитов на 75% и 88%, соответственно. Изменение index (e) было обусловлено наибольшей согласованностью с антикоагулянтной активностью плазмы крови ($p = 0,0001$). Повышение уровня АтIII на 30% в 100% случаев приводило к повышению чувствительности сосудистого эндотелия к напряжению сдвига. В меньшей степени реактивность эндотелия сосудистой стенки зависела от адгезивных свойств тромбоцитов ($p = 0,014$).

Заключение

Таким образом, вся совокупность полученных результатов свидетельствует о неравнозначном влиянии изучаемых предикторов на чувствительность сосудистого эндотелия к изменению напряжения сдвига у исследуемых групп больных. У больных СтН на чувствительность сосудистой стенки в равной степени влияли как ухудшение реологических свойств крови, так и адгезивно-агрегационных характеристик. По-видимому, это было связано с потерей эндотелиальными клетками сосудопротективных свойств вследствие снижения выработки простациклина, который является также ингибитором адгезии и агрегации тромбоцитов. В то же время парадоксальная реакция со стороны сосудистого эндотелия могла быть вызвана в первую очередь

изменением метаболических параметров крови, связанных с прогрессирующим атерогенным процессом и ухудшением ее реологических свойств.

В свою очередь у пациентов с ГБ восприятие сосудистым эндотелием механических стимулов было сопряжено в основном с антикоагулянтной активностью плазмы крови. Образование АгIII, реагирующего на тромбопластиновую активность сосудистого эндотелия, явилось тем звеном, которое в первую очередь и определило метаболическую регуляцию процесса вазодилатации у этих больных.

Все вышеизложенное подчеркивает, что различный характер реактивности сосудистого эндотелия к реперфузии у больных СтН и ГБ был связан с нарушениями в разных звеньях метаболической регуляции сосудистого тонуса.

В связи с этим, проведенное исследование позволяет повысить диагностическую ценность выявленных предикторов. Полученные модели регрессионной связи индекса чувствительности сосудистого эндотелия, дают возможность предварительно оценить характер дисфункции эндотелия сосудов у больных СтН и ГБ. Они позволяют выделить больных как с низкой, так и с сохраненной чувствительностью сосудистого эндотелия к напряжению сдвига, т.е. определить уровень его дисфункции и при необходимости воздействовать на соответствующие предикторы, которые вносят наиболее существенный вклад в индивидуальную реакцию сосудистого эндотелия.

Работа выполнена по теме НИР 011 “Особенности реактивных свойств сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных с патологией сердечно-сосудистой системы”, № гос. регистрации 01201067046.

Литература

1. Dysfunction endoteliya. Reasons, mechanisms, pharmacological correction. Ed. Petrishchev NN. SPb.: Izd-vo SPbGMU 2003; 184 p. Russian (Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Ред. Петрищев Н. Н. СПб.: Изд-во СПбГМУ 2003; 184 с).
2. Andreeva EO, Kuril'skaia TE, Pivovarov Jul, et al. Dysfunction an endoteliya of a vascular wall at patients with coronary heart disease. Klinicheskaja medicina 2009; 87; 12: 23–7. Russian (Андреева Е. О., Курильская Т. Е., Пивоваров Ю. И. и др. Дисфункция эндотелия сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца. Клиническая медицина 2009; 87; 12: 23–7).
3. Kirichuk VF. Dysfunction endoteliya. Saratov: Izd-vo SGU, 2008; 129 p. Russian (Киричук В. Ф. Дисфункция эндотелия. Саратов: Изд-во СГУ 2008; 129 с).
4. Bonetti P. Endothelial dysfunction — a marker of atherosclerotic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23 (2): 168–75.
5. Cooke JP, Flow, NO and atherogenesis. Proc Natl Acad Sci 2003; 100: 768–70.
6. Petrishchev NN. Pathogenetic value of dysfunction endoteliya. Omsk nauch vestn 2005; 1: 20–2. Russian (Петрищев Н. Н. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия. Омск науч вестн 2005; 1: 20–2).
7. Petrishchev NN, Vasina LV. Typical forms of endothelial dysfunction. Kliniko-laboratornyi konsilium 2007; 18: 31–5. Russian (Петрищев Н. Н., Васина Л. В. Типовые формы дисфункции эндотелия. Клинико-лабораторный консилиум 2007; 18: 31–5).
8. Lupinskaja ZA, Zarif'jan AG, Gurovich TS, et al. Endotely function and dysfunction. Bishkek: KRSU, 2008; 273 p. Russian (Лупинская З. А., Зарифьян А. Г., Гурович Т. С. Эндотелий функция и дисфункция. Бишкек: КРСУ, 2008; 273 с).
9. Vavilova TV. Hemostasiology in clinical practice. SPb.: Izd-vo SPbGMU 2005; 92 p. Russian (Вавилова Т. В. Гемостазиология в клинической практике. СПб.: Изд-во СПбГМУ 2005; 92 с).
10. Pervushin luV, Rogova SSH, Kovalevich NI, et al. Laboratory methods of hemostasis and diagnostics of system of blood coagulation. The tutorial. Stavropol'-Moskva: Izd-vo M. 2009; 64 p. Russian (Первушин Ю. В., Рогова С. Ш., Ковалевич Н. И. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза и диагностика нарушений системы гемостаза. Учебное пособие. Ставрополь-Москва: Изд-во М. 2009; 64 с).
11. Reference laboratory research methods edited by Danilova LA. Moskva: Izd-vo M. 2003; 733 p. Russian (Справочник по лабораторным методам исследования под ред. Даниловой Л. А. Москва: Изд-во М. 2003; 733 с).
12. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. Physiol. Rev 2007; 87 (1): 315–424.
13. Kuznik BI. Cellular and molecular mechanisms of regulation of hemostasis system in norm and pathology. Chita: Ekspress-izdatel'stvo 2010; 832 p. Russian (Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство 2010; 832 с).
14. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1983–92.
15. Turner NA, Nolasco L, Tooz, et al. Human Endothelial cell synthesise and Release ADAMTS-13. J Thromb Haemost 2006; 4: 1396–404.