

Т.В. Талаева
 Н.В. Рубан
 В.И. Церковняк
 И.В. Третьяк
 О.В. Сергиенко
 В.В. Братусь

Институт кардиологии, Киев

Ключевые слова:

воспаление, оксидантный стресс, моноциты, эндотелий, атеросклероз.

ВЛИЯНИЕ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

Резюме. Определена значимость острого системного воспалительного процесса как самостоятельного патогенетического фактора атеросклероза. Изучено влияние острого воспаления на реактивность сосудистой стенки в целом и функциональные свойства отдельных ее эффекторных структур при отсутствии традиционных патогенетических факторов атеросклероза. Исследования проведены на 12 здоровых кроликах, у которых острое воспаление моделировалось с помощью внутривенного введения пирогенала. Отмечена зависимость между развитием воспаления и нарушениями реактивности сосудистой стенки с изменением функциональных свойств как эндотелия, так и гладкомышечных клеток, причиной чего были активация и миграция воспалительных клеток крови в сосудистую стенку и развитие оксидантного стресса. В результате медиаторы воспаления и оксидантного стресса накапливаются как в просвете сосуда, оказывая повреждающее действие преимущественно на эндотелий, так и непосредственно в стенке с генерализованным действием как на гладкомышечные, так и на эндотелиальные клетки.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительный процесс является одним из важнейших патогенетических факторов атеросклероза во всех компонентах — липидном, сосудистом и гемостатическом и на всех этапах развития. Клинические наблюдения свидетельствуют также о том, что возникновение острого неспецифического воспалительного процесса у пациентов с ИБС вызывает резкую дисфункцию эндотелия с последующей дестабилизацией заболевания и развитием его острых форм. Именно этот механизм, по мнению ряда авторов, лежит в основе сезонных изменений частоты развития острого инфаркта миокарда (Bhagat K., 1998б).

Ранее нами и рядом других исследователей установлено участие системного воспаления в инициации липидного компонента атерогенеза (Gorog P. et al., 1994; Талаева Т.В. и соавт., 1997). В результате активации воспалительных клеток крови развивается выраженный оксидантный стресс, что приводит к модификации липопротеинов (ЛП) крови и развитию гиперхолестеринемии. В то же время вопрос о роли системного воспаления в инициации и развитии нелипидного сосудистого компонента атеросклероза остается малоизученным. В ряде работ показано, что выраженность дисфункции эндотелия у пациентов с ИБС находится в прямой зависимости от уровня в крови С-реактивного белка (С-РБ), который является наиболее чувствительным и объективным маркером воспалительного процесса (Fichtlscherer S. et al., 2000). В многофакторном анализе, включающем определение всех классических факторов риска развития коронарной болезни, повы-

шенный уровень С-РБ в сыворотке крови, остается статистически достоверным независимым предиктором нарушения функции эндотелия и более значимым, чем изменения показателей липидного спектра крови. Нормализация повышенного содержания С-РБ сопровождается постепенным восстановлением эндотелийзависимого расслабления (ЭЗР) независимо от уровня общего холестерина (ХС) и ХС ЛП низкой плотности (ЛПНП) (Fichtlscherer S. et al., 2000; Sinisalo J. et al., 2000). Даже однократное введение эндотоксина или провоспалительных цитокинов более выражено угнетает ЭЗР в течение нескольких дней в сравнении с хроническим действием стандартных механизмов атеросклероза (Bhagat K., 1998а). О связи между воспалением и атеросклерозом свидетельствуют также данные о статистически значимой зависимости между содержанием в крови антител к *Chlamydia pneumoniae*, титром иммунных комплексов и выраженностью поражения коронарных и сонных артерий (Grayston J., 1998).

В то же время в литературе практически нет данных о влиянии системного воспаления на возникновение функциональных и морфологических изменений в различных структурах сосудистой стенки, которые могут способствовать ее атеросклеротическому поражению и локальному накоплению липидов.

Целью настоящего исследования явилось определение влияния острого системного воспалительного процесса на функциональные свойства сосудистой стенки и отдельных ее эффекторных структур при отсутствии других патогенетических факторов атеросклероза.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 12 здоровых кроликах, содержащихся на стандартной диете. Острое воспаление моделировали с помощью внутривенного введения пирогенала (липополисахарида мембран грамотрицательных бактерий *Salmonella typhi*) по 10 минимальных пирогенных доз (МПД) трижды через день. Определяли активность воспалительных клеток крови (моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов), тромбоцитов, интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) крови и содержание в ней модифицированных ЛП.

Для выделения моноцитов проводили центрифугирование в градиенте плотности по методу Recalde, об их активности судили по интенсивности внутриклеточного ПОЛ и содержанию ХС. Показателями активности ПОЛ в моноцитах служили внутриклеточное содержание малонового диальдегида (МДА), в сыворотке крови — содержание МДА, индексы хемилюминесценции (СХЛ — интенсивность спонтанного свечения за 5 мин, Еі ИХЛ — светосумма индуцированного перекисью водорода свечения за 5 мин, I_{max} — амплитуда быстрой вспышки ИХЛ, I_{min} — конечное значение интенсивности свечения спустя 5 минут после наблюдения) и активность каталазы. Наличие и количество модифицированных ЛП в крови определяли с помощью культуры мышинных макрофагов. Используемые в исследовании методические подходы детально описаны ранее (Талаева Т.В. и соавт., 1997).

Нейтрофильные гранулоциты получали путем флотации в градиенте плотности (1,08–1,081). Их функциональную активность оценивали по величине СХЛ, которое регистрировали с помощью хемилюминометра.

Агрегационную способность тромбоцитов крови оценивали по Борну, в качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) (10^{-5} моль). Количество циркулирующих тромбоцитарных агрегатов определяли по методу К.К. Wu, J.C. Hoak (1974).

В конце эксперимента животных забивали путем внутривенного введения тиопентала натрия в летальной дозе. Сократительную активность изолированных кольцевых сегментов грудного и брюшного отделов аорты регистрировали в проточной термостатированной камере с помощью механоэлектрических преобразователей 6МХЗС. Для определения сосудистой реактивности использовали ряд препаратов, действие которых направлено на различные эффекторные структуры сосудистой стенки. Возможности сократительного аппарата гладкомышечных клеток (ГМК) и его способность реагировать на кальциевый активатор определяли с помощью гиперкалиевого раствора (100 ммоль- K^+), чувствительность и реакционную способность ГМК по отношению к рецепторопосредуемым тоническим влияниям исследовали с помощью селективного стимулятора α_1 -адренорецепторов фенилэфрина. Эффективность прямых вазодилататорных влияний на ГМК тестировали нитроглицерином, способность эндотелиоцитов продуцировать фактор расслабления и модулировать сосудистый тонус определяли с помощью ацетилхо-

лина. Морфологический контроль структурных изменений стенки аорты проводили при помощи микроскопа МБИ-6. Препараты окрашивали гематоксилином, эозином и по методу Ван-Гизона, нейтральные липиды — суданом III и IV.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о наличии существенных нарушений реактивности стенки аорты через 2 мес после моделирования системного воспалительного процесса, причем эти нарушения были характерны для всех ее эффекторных структур. Прирост тонического напряжения в сегментах брюшного отдела аорты на действие гиперкалиевого раствора был уменьшен на 30% и составил $17,77 \pm 0,3$ мН, что свидетельствовало о снижении чувствительности сократительных белков ГМК к действию кальциевого активатора. Параллельно отмечалось угнетение рецептор-опосредованной сократительной реакции на адреностимулятор фенилэфрин на 27 и 37% ($p < 0,05$) соответственно в сегментах грудного и брюшного отделов аорты (рис. 1).

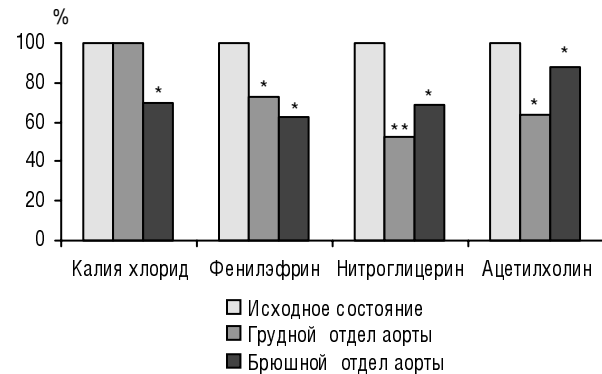


Рис. 1. Величины реакций изолированных сегментов грудного и брюшного отделов аорты на тестирующие препараты в процентах к исходным (* изменения статистически достоверны)

Закономерный характер имело также ослабление дилататорных реакций, как связанных с модулирующим влиянием эндотелия, так и независимых от него. Расслабление сегментов грудного отдела аорты в ответ на прямое действие нитроглицерина составляло $50,36 \pm 1,2\%$, брюшного отдела — $59,28 \pm 1,5\%$ предсокращения, вызванного введением фенилэфрина, что было на 47 и 31% соответственно меньше контрольных значений ($p < 0,05$). Отмечалось также выраженное и закономерное угнетение ЭЗР, вызванного ацетилхолином. Дилататорная реакция в сегментах грудного отдела аорты составила $50,89 \pm 2,3\%$ предсокращения, что было на 36% меньше контрольного значения ($p < 0,05$); в брюшном отделе аорты угнетение ЭЗР, вызванного ацетилхолином, также было достоверным, но менее выраженным и составило 12%.

Структурные изменения сосудистой стенки локализовались преимущественно в грудном отделе аорты и имели признаки, характерные для начальных этапов воспалительной реакции с явлениями мелкоочаговой альтерации. Внутренняя оболочка сосуда в участках поражения была утолщена, в ней выявляли признаки отека, накопле-

ние гликозаминогликанов и неравномерную липидную инфильтрацию субэндотелиального слоя, сочетающиеся с очаговой десквамацией эндотелия. В субэндотелиальном слое было увеличено количество фибробластов, отмечались очаговые скопления моноцитов и макрофагов, появление небольшого количества коллагеновых волокон. Явления отека, деструкции эластических мембран, очаговой инфильтрации моноцитами и макрофагами и коллагенообразования распространялись и на прилежащие участки средней оболочки аорты.

Для изучения механизмов изменения структуры и реактивности сосудистой стенки определяли функциональную активность воспалительных клеток крови — моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов, уровень внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, интенсивность оксидантного стресса и характер обмена ЛП крови.

Уже с первых дней после введения пирогенала отмечалось возрастание активности циркулирующих моноцитов, о чем свидетельствовало повышение внутриклеточной концентрации МДА, возникающее в результате усиленной пероксидации мембранных липидов. К концу 2-й недели содержание МДА повысилось на 560% (до $6,6 \pm 0,5$ мкмоль/мг белка, $p < 0,001$), а еще через 2 нед оно в 10 раз превышало исходное. Активация моноцитов подтверждалась также возрастанием содержания в них ХС — на 65% (до $76,05 \pm 6$ мкг/мг белка, $p < 0,001$) в конце 1-й и на 161% ($p < 0,001$) — в конце 4-й недели (рис. 2).

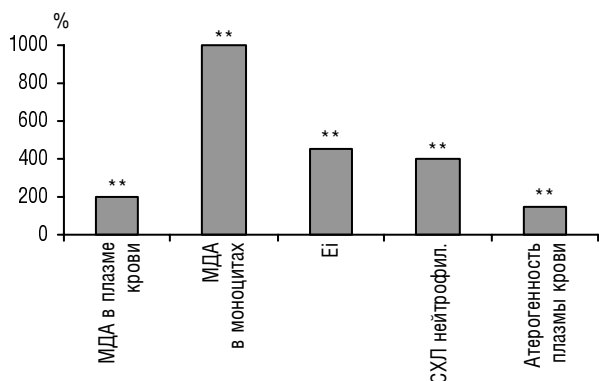


Рис. 2. Прирост атерогенности плазмы крови и показателей перекисных процессов в плазме крови, моноцитах и нейтрофильных гранулоцитах (в процентах к исходным) на высоте воспалительной реакции (** изменения статистически достоверны, $p < 0,001$)

Также отмечали значительную, но кратковременную активацию нейтрофильных гранулоцитов — интенсивность их СХЛ в конце 1-й недели возросла почти в 5 раз и составила 9700 имп./мин ($p < 0,01$). Однако уже на 2-й неделе она снизилась до 67% от исходной ($p < 0,05$) и нормализовалась только к концу 4-й недели. Отмечалось также возрастание внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, количество циркулирующих тромбоцитарных агрегатов было увеличенным в течение всего периода наблюдения — от 31% на 1-й неделе до 144% ($p < 0,05$) в конце 4-й. Интенсивность агрегации тромбоцитов *in vitro* после транзиторного повышения на 1-й неделе на 25% в дальнейшем стойко снижалась относительно исходного уровня — на 53, 41 и 63% ($p < 0,05$) на 2,

3-й и 4-й неделях соответственно, что могло быть связано с предшествующей активацией и дегрануляцией тромбоцитов в сосудистом русле.

Отмеченные изменения сочетались с активацией ПОЛ крови: через 1 нед СХЛ увеличилась на 43% ($p < 0,05$), ЕІ ИХЛ — на 60%, I_{max} — на 350% ($p < 0,01$). Максимального значения показатели ИХЛ достигли через 3 нед: уровень ЕІ возрос на 448%, I_{max} — на 350% ($p < 0,001$). Концентрация МДА в крови повышалась с первых дней и через 2 нед достигла максимального значения ($1,12 \pm 0,1$ мкмоль/л), которое превышало исходное на 195% ($p < 0,001$). Активация прооксидантных процессов сочеталась с истощением антиоксидантного потенциала сыворотки крови, и через неделю после введения пирогенала активность каталазы крови снизилась на 37% ($p < 0,001$), а величина I_{min} возросла на 58% ($p < 0,001$).

Развитие острого воспаления сопровождалось повышением содержания в крови атерогенных ЛП, о чем свидетельствовало повышение уровня ХС в мышечных макрофагах после инкубации с плазмой крови в конце 1-й недели на 48% (до $62,83 \pm 5,5$ мкг/мг белка, $p < 0,01$). В дальнейшем атерогенность плазмы крови прогрессивно увеличивалась, и через 4 нед уровень ХС в макрофагах после инкубации превышал исходный на 148%, составляя $105,3 \pm 8$ мкг/мг белка ($p < 0,001$).

Участие воспалительного процесса в патогенезе атеросклероза представляется в настоящее время бесспорным. В широком понимании атеросклероз трактуется как иммуновоспалительный ответ сосудистой стенки на повреждение, инициируемое липидами, которые в процессе оксидантной модификации приобретают цитотоксичность (Климов А.Н., Никольцева Н.Г., 1995). Однако причиной поражения сосудов может быть не только токсическое действие модифицированных ЛП, но и прямое влияние медиаторов воспаления, что можно установить только в условиях изолированного моделирования воспалительного процесса без предшествующих нарушений обмена липидов крови.

В вопросе о том, как влияет острое воспаление на структуру и функциональные свойства сосудистой стенки, в какой степени оно может вызывать изменения, предрасполагающие к атеросклеротическому поражению, существуют только отдельные разрозненные данные. В частности, по результатам секционных исследований у детей, причиной смерти которых был инфекционный процесс, отмечалось выраженное утолщение интимы коронарных артерий (Pesonen E. et al., 1993). При остром воспалении неоднократно было установлено наличие дисфункции эндотелия, выраженность которой находилась в прямой зависимости от уровня в крови С-РБ — наиболее высокочувствительного и объективного маркера воспалительного процесса (Fichtlscherer S. et al., 2000). В анализе всех классических факторов риска коронарной болезни повышенный уровень С-РБ в сыворотке крови остается статистически достоверным независимым предиктором нарушения дилаторной функции эндотелия, более значимым, чем изменения показателей липидного спектра кро-

ви. Нормализация повышенного содержания С-РБ сопровождалась восстановлением ЭЗР через 3 мес, независимо от уровня общего ХС и ХС ЛПНП (Fichtlscherer S. et al., 2000).

Полученные нами данные также свидетельствуют о выраженных нарушениях функциональных свойств сосудистой стенки в условиях острого системного воспаления, смоделированного с помощью внутривенного введения пирогенала. Как и в большинстве проведенных до настоящего времени исследований, было установлено отчетливое нарушение ЭЗР со снижением вдвое дилятаторной реакции на ацетилхолин.

Отмечаемые нарушения ЭЗР в условиях острого воспаления обычно трактуются только как следствие угнетения способности эндотелия продуцировать оксид азота или снижения его биодоступности в результате инактивации свободными радикалами (Wevera R. et al., 1998; Luiba P. et al., 2000). В то же время проведенный нами детальный фармакологический анализ показал, что этот эффект является следствием изменений функциональных свойств не только эндотелия, но и ГМК, прежде всего снижения их чувствительности к эндотелиальному фактору расслабления — NO. Это проявлялось в достоверном уменьшении выраженности реакции на нитроглицерин, который использовали в качестве донатора оксида азота. Значительные нарушения функциональных свойств ГМК при воспалении подтверждались изменениями их реактивности по отношению к констрикторным влияниям — как прямым в условиях полной деполяризации клеточной мембраны с помощью гиперкалиевого раствора и максимального усиления трансмембранного кальциевого тока, так и опосредованной активацией α -адренорецепторов с помощью фенилэфрина.

Морфологические исследования подтвердили, что изменения в сосудистой стенке под действием медиаторов воспаления имеют генерализованный характер и захватывают не только эндотелий, но и средний гладкомышечный слой стенки в грудном и брюшном отделах аорты.

Однако нельзя исключить, что в условиях *in situ* дисфункция эндотелия имеет более выраженный характер, так как по условиям проведения эксперимента определялась реактивность изолированных сосудистых полосок, что исключало влияние на них медиаторов воспаления, находящихся в крови. К числу этих медиаторов относятся активные формы кислорода, эйкозаноиды, гидроперекиси липидов и модифицированные ЛП, количество которых в крови при воспалении, в соответствии с полученными нами результатами, резко увеличивается. Эффект эндотоксина и определенных цитокинов, получивший название «оглушение эндотелия», в значительной мере предупреждался введением глюкокортикоидов, ацетилсалициловой кислоты и антиоксидантов, что доказывает участие простаноидов и активных форм кислорода в нарушении функций эндотелиоцитов (Fichtlscherer S. et al., 2000).

Поэтому проведенное исследование позволило выявить только те изменения реактивности струк-

тур сосудистой стенки, которые имеют устойчивый характер в виде следовых реакций на действие этих медиаторов из сосудистого просвета или связаны с наличием источника повреждающих факторов непосредственно в самой стенке. Этим источником являются активированные воспалительные клетки, прежде всего — моноциты, мигрировавшие из сосудистого просвета (Fateh-Moghadam S. et al., 2000).

Как свидетельствуют данные литературы, ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), провоспалительные цитокины (интерлейкин (ИЛ)-1 и фактор некроза опухоли ФНО- α), а также активные формы кислорода оказывают воздействие на эндотелий посредством активации ядерного фактора транскрипции NF- κ B, который регулирует экспрессию генов, ответственных за воспалительный и иммунный ответы и регулирует продукцию адгезивных молекул, моноцитарного хемотаксического фактора (MCP-1) и ИЛ-6 (Dichtl W. et al., 1999; Kitamoto S. et al., 2000). Этот эффект возникает в результате снижения биодоступности оксида азота при угнетении его синтеза или инактивации свободными радикалами. Недавно выявлено, что хроническое подавление синтеза NO применением L-NAME-блокатором NO-синтетазы индуцирует ранний воспалительный ответ — инфильтрацию моноцитов, экспрессию MCP-1, активацию NF- κ B с последующим ремоделированием сосудистой стенки (Tomita H. et al., 1998; Usui M. et al., 2000).

Под действием хемоаттрактантов и благодаря усиленной экспрессии на эндотелии адгезивных молекул ICAM-1, VCAM-1 моноциты мигрируют в сосудистую стенку и затем трансформируются в макрофаги с последующей продукцией аденилфосфокиназы, факторов роста и цитокинов, оказывающих повреждающее действие как на эндотелиоциты, так и на ГМК. Об этом косвенно свидетельствует отмеченная нами высокая активность циркулирующих моноцитов, поскольку только они способны адгезировать к поверхности эндотелия и в дальнейшем пенетрировать в интиму. Это предположение подтверждается также данными морфологического анализа структуры стенки аорты, который выявил очаговые скопления моноцитов/макрофагов в сочетании с отчетливыми признаками локального воспаления — увеличенного количества фибробластов, появления коллагеновых волокон в субэндотелиальном слое.

В условиях *in vitro* показано, что провоспалительные цитокины (особенно ФНО- α) угнетают способность эндотелиоцитов продуцировать NO и простаглицлин, нарушая дилятаторную, антиагрегантную и антитромбогенную функции эндотелия (Bhagat K., 1998b). Это согласуется с результатами исследований, проведенных у добровольцев, однократное введение эндотоксина и определенных цитокинов которым угнетало ЭЗР на протяжении нескольких дней (Bhagat K., 1998a). Однако эти медиаторы, высвобождаемые непосредственно в сосудистую стенку, оказывают влияние не только на эндотелий, но и на ГМК, изменяя их функции. Об этом свидетельствовали снижение чувствительности ГМК к кальциевому активатору, угнетение как констрикторных, так и

прямых дилататорных реакций изолированных со- судистых полосок.

Таким образом, в проведенных исследованиях установлено выраженное угнетение функциональных свойств всех эффекторных структур сосудистой стенки при системном воспалительном процессе. Это свидетельствует о том, что воспаление может инициировать развитие нелипидного компонента атеросклеротического процесса в виде структурных и функциональных изменений сосудистой стенки, предрасполагающих к образованию атероматозной бляшки. Поэтому полученные результаты позволяют рассматривать системный воспалительный процесс как самостоятельный этиологический и патогенетический фактор атеросклероза и его осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

Климов А.Н., Никульчева Н.Г. (1995) Липиды, липопротеиды и атеросклероз. Питер, СПб, 298 с.

Талаева Т.В., Корниенко О.В., Братусь А.В., Тяжкая А.В., Братусь В.В. (1997) Острый воспалительный процесс как фактор модификации липопротеидов крови и развития гиперхолестеринемии. Журн. АМН Украины, 3: 463–470.

Bhagat K. (1998) Endothelial function and myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.*, 39(2):312–317.

Bhagat K. (1998) Infection, inflammation and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? In: Abstracts of the XXth Annual Congress of the ESC., August 22–26, 1998, Vienna, p. 12.

Dichtl W., Nilsson L., Goncalves I. (1999) Very low density lipoprotein activates nuclear factor- κ B in endothelial cells. *Circul. Res.*, 84(9): 1085–1094.

Fateh-Moghadam S., Bocksch W., Ruf A. (2000) Changes in surface expression of platelet membrane glycoproteins and progression of heart transplant vasculopathy. *Circulation*, 102(8): 890–897.

Fichtlscherer S., Rosenberg G., Walter D.H. (2000) Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial reactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 102(9): 1000–1006.

Gorog P., Semeria F.G., Gorog D.A. (1994) Activation of the phagocytic system increases intimal proliferation in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis*, 111(1): 47–53.

Grayston J.T. (1998) Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae for secondary prevention of cardiovascular events. *Circulation*, 97(17): 1669–1670.

Kitamoto S., Egashira K., Kataoka C. (2000) Increased activity of Nuclear Factor- κ B participates in cardiovascular remodelling induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Circulation*, 102(15): 806–812.

Luiba P., Pesonen E. (2000) Endothelial dysfunction after repeated Chlamydia pneumoniae infection in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation*, 102(9): 1039–1044.

Pesonen E., Rapola J., Vikari J. (1993) Altered serum lipid profile after systemic infection in children: risk factor for CHD? *Europ. Heart J.*, 14(Suppl. K): 7–11.

Sinisalo J., Paronen J., Mattila K.J. (2000) Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis*, 149(2): 403–411.

Tomita H., Egashira K., Kubo-Inoue M. (1998) Inhibition of nitric oxide synthesis induces inflammatory changes and monocyte chemoattractant protein-1 expression in rat hearts and vessels. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 18: 1456–1464.

Usui M., Egashira K., Tomita H. (2000) Important role of local angiotensin II activity mediated via type 1 receptor in the pathogenesis of cardiovascular inflammatory changes induced by chronic blockade of nitric oxide synthesis in man. *Circulation*, 101: 305–310.

Wevera R., Stroes T., Rabelink T.J. (1998) Nitric oxide and hypercholesterolemia: a matter of oxidation and reduction? *Atherosclerosis* 137(Suppl. 1): S51–S60.

Wu K.K., Hoak J.C. (1974) A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patient with arterial insufficiency. *Lancet*, 19: 924–926.

ВПЛИВ ГОСТРОГО ЗАПАЛЕННЯ НА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ СУДИННОЇ СТІНКИ

Т.В. Талаєва, Н.В. Рубан, В.В. Церковняк, І.В. Третяк, О.В. Сергієнко, В.В. Братусь

Резюме. Визначено значущість гострого системного запального процесу як самостійного патогенетичного фактора атеросклерозу. Вивчено вплив гострого запалення на реактивність судинної стінки в цілому та функціональні властивості окремих її ефекторних структур за відсутності традиційних патогенетичних факторів атеросклерозу. Дослідження проведені на 12 здорових кролях, у яких гостре запалення моделювали за допомогою внутрішньовенного введення пірогеналу. Відзначено залежність між розвитком запалення та порушеннями реактивності судинної стінки зі змінами функцій як ендотелію, так і гладком'язових клітин, причиною яких були активація та міграція в судинну стінку запальних клітин крові та розвиток оксидантного стресу. В результаті медіатори запалення та оксидантного стресу накопичуються як і в кровотоці, що завдає пошкоджуючої дії здебільшого на ендотелій, так і безпосередньо у стінці судин з генералізованим впливом як на гладком'язові, так і на ендотеліальні клітини.

Ключові слова: запалення, оксидантний стрес, моноцити, ендотелій, атеросклероз.

THE INFLUENCE OF THE ACUTE INFLAMMATION ON THE FUNCTIONAL PROPERTIES OF THE VESSEL WALL

T.V. Talaeva, N.V. Ruban, V.I. Circovniac, I.V. Tretiac, O.V. Sergienko, V.V. Bratus

Summary. In the investigation there was explored the significance of the acute inflammatory process as the independent pathogenic factor of the aortic wall atherosclerotic damage. On the rabbit experimental model in the absence of the traditional atherosclerotic pathogenic factors there was determined the influence of acute inflammation on structure and reactivity of the vessel wall in whole and separately on endothelium and smooth muscle cells. The acute inflammation was reproduced in 12 rabbits by the intravenous injection of pirogenal. There was established the strict dependence between the inflammation development and the disturbances of the vessel wall reactivity which were manifested by the changes of the endothelium and smooth muscle cells reactivity. The main courses of the disturbances were activation and migration in the vessel wall of blood inflammatory cells and oxidant stress development. As a result the inflammatory mediators accumulates not only in the intravascular space, damaging predominantly the endothelium, but directly in the vessel wall, acting generally both on the endothelium and on the smooth muscle cells.

Key words: inflammation, oxidative stress, monocytes, endothelium, atherosclerosis.

Адрес для переписки:

Талаєва Татьяна Владимировна
03151, Киев, ул. Народного ополчення, 5
Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН
Украины, отдел патофизиологии