внутренней цифровой телефонии. Запущена система видеонаблюдения, система персонификации и авторизации доступа в здания ТГМУ. Спроектирована беспроводная сеть доступа в Интернет для студентов, поэтапно производится запуск в работу сети Wi-Fi корпусов и общежитий вуза. Разрабатывается образовательный портал, призванный обеспечить доступ посредством глобальной сети и внутренней сети вуза к образовательным ресурсам ТГМУ, обеспечивающий функции дистанционного образования. Внедрена система электронного документооборота, в ближайшей перспективе – электронный университет. Библиотекой ТГМУ осуществляется продвижение современных информационных продуктов и сервисов, удовлетворяющих образовательным и научным потребностям пользователей, включая электронно-библиотечные системы, отечественные и международные базы данных, электронную библиотеку изданий университета на платформе «Контекстум».

В ТГМУ проведены комплексные капитальные ремонты зданий общежитий, учебных корпусов с заменой всех инженерных коммуникаций. Капитальный ремонт осуществлялся с использованием современных технологий, что позволило сократить расходы на отопление до 40 %, увеличить срок последующего ремонта на 15 лет. В 2013 г. завершен капитальный ремонт здания по Партизанскому пр-ту, 33, что способствовало решению проблемы расширения площадей для учебно-тренажерного центра. Реконструкция учебного корпуса № 2 даст увеличение площадей в 8 раз. Фасад всех зданий университета выполнен в едином стилистическом решении, что повышает узнаваемость и привлекательность вуза.

За последние три года консолидированный бюджет вуза увеличился в два раза, практически в равных долях, как за счет средств федерального бюджета, так и внебюджетной деятельности. Финансово-экономическая политика ТГМУ направлена на максимальное инвестирование получаемых средств в повышение кадрового потенциала. Доход университета за 2012 г. увеличился на 21,33 %, при этом около 40 % всех расходов составила оплата труда сотрудников, в том числе стимулирующие выплаты. Основные направления социальной политики ТГМУ представлены в «Дорожной карте»[1].

Социально-экономическое развитие здравоохранения на Дальнем Востоке во многом определяется вкладом ТГМУ в подготовку специалистов медицинского профиля для научно-практических учреждений, а также в повышение квалификации имеющихся кадровых ресурсов. Неслучайно стратегическим центром непрерывного профессионального образования и медицинской науки в Дальневосточном Федеральном округе назван наш университет.

В.Б. Шуматов, Е.В. Крукович,
В.А. Невзорова, Л.Н. Трусова

[1] Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 года № 597 «О мероприятиях по реализации государственной социальной политики».

УДК 616.13-004.6-06: 616.12-008.331.1: 613.84

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И КУРЕНИИ

В.А. Невзорова[1], *Н.В. Захарчук*[1], *И.Г. Агафонова*[2], *Н.С. Сарафанова*[3]

[1] Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),
[2] Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН (690022, г. Владивосток, пр-т 100 лет Владивостоку, 159),
[3] Военно-морской клинический госпиталь ТОФ (690001, г. Владивосток, ул. Ивановская, 4)

Ключевые слова: *артериальное давление, атеросклероз, сосудистое ремоделирование, допплерография.*

Обзор литературы и данных собственных исследований, посвященных изменениям сосудов головного мозга при артериальной гипертензии и курении в клинике и эксперименте. Приведены данные транскраниальной допплерографии, дуплексного сканирования и магнитно-резонансной томографии сосудистого русла головного мозга. Показано снижение линейной скорости кровотока, повышение индекса сосудистого сопротивления и большая выраженность церебрального атеросклероза при артериальной гипертензии и хроническом табакокурении. Установлена прямая зависимость между интенсивностью курения и частотой встречаемости атеросклеротических бляшек, в том числе гемодинамически значимых стенозов. Установлены выраженные вазомоторные расстройства головного мозга, в виде потери эндотелиозависимого компонента вазодилатации и увеличения вазоконстрикторных влияний.

Невзорова Вера Афанасьевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФПК и ППС ТГМУ; e-mail: nevzorova@indox.ru

Сосудистые заболевания головного мозга занимают лидирующие позиции в структуре смертности цивилизованного общества [8]. Особое значение мозговые сосудистые катастрофы имеют для населения нашей страны, где они устойчиво сохраняют первое место среди причин госпитализации, смертности и утраты трудоспособности взрослой популяции. Наиболее обоснованным решением задачи снижения частоты инсультов является системный подход, предполагающий борьбу с факторами его риска, изучение церебрального кровообращения в рамках единой интегративной системы адекватного обеспечения метаболических процессов, разработку высокоинформативных методов визуализации маркеров недостаточности мозгового кровообращения, поиск генетических полиморфизмов генов-промоутеров синтеза биологически активных

соединений, ответственных за несостоятельность сосудистой регуляции.

Основными модифицируемыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний остаются артериальная гипертония (АГ), курение, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение [16, 49]. При этом АГ может являться причиной как острых сосудистых катастроф, так и, при отсутствии адекватного контроля, приводить к хронической церебральной ишемии или дисциркуляторной энцефалопатии. Современные визуализирующие методы исследования демонстрируют при неконтролируемой АГ изменения структуры белого вещества и разобщенность его взаимодействия с серым веществом головного мозга [18].

Известно, что при АГ существуют определенные закономерности изменений, определяющих патологические процессы на различных структурно-функциональных уровнях единой сосудистой системы мозга. Выделяют три уровня этой системы. Первый – это экстракраниальные сосуды, или магистральные артерии головы, – сонные и позвоночные, основной функцией которых является доставка крови к мозгу. Второй уровень – экстрацеребральные артерии, т.е. артерии основания мозга, включая виллизиев круг, и сосуды конвекситальной и медиальной поверхностей полушарий головного мозга, мозжечка и мозгового ствола. Функцией сосудов второго уровня является распределение крови по основным бассейнам, они функционирует также в качестве коллатералей. К этому же уровню относятся крупные (перфорирующие) и мелкие интрацеребральные артерии, по которым кровь поступает к различным отделам мозга. К третьему уровню (метаболическому или тканевому) относятся сосуды микроциркуляторного русла, осуществляющие обменные процессы в мозговой ткани [2, 10].

Внутричерепная гемодинамика, осуществляемая через относительно обособленные бассейны магистральных, пиальных и внутримозговых артерий при участии клеточных структур гематоэнцефалического барьера, имеет ряд анатомо-физиологических особенностей. Регуляция деятельности сосудистой системы головного мозга на всех уровнях осуществляется совершенной физиологической системой, действие которой основано на автоматическом регулировании [12]. При гипертонической ангиопатии изменения развиваются на всем протяжении кровеносного русла, но наиболее важные процессы происходят на втором и третьем уровнях, причем они носят как адаптивный, так и деструктивный характер. Доказано, что при повышении артериального давления (АД) мозговой кровоток может длительно оставаться неизмененным. Это обусловлено ауторегуляторной способностью артерий в виде их компенсаторного сужения, направленного на предохранение сосудов от отрицательного гидродинамического воздействия. Указанные процессы представляют собой адаптацию церебрального кровотока при АГ [13].

На начальных этапах развития АГ данный сдвиг ауторегуляции имеет положительное значение для перфузии головного мозга, поскольку позволяет сохранять мозговой кровоток относительно стабильным при колебаниях АД. При этом исходом данных реакций является достаточное, но протекающее с меньшей скоростью кровенаполнение мозга. Снижение мозгового кровотока на начальных стадиях АГ можно рассматривать как адаптивную реакцию, направленную на предохранение ткани мозга от повышенной гидратации. При прогрессировании АГ нарушение ауторегуляции мозгового кровотока является предиктором энцефалопатии и ишемических атак, т.к. утрачивается способность сосудов к дилатации и возникает снижение перфузии головного мозга [17, 46].

Можно выделить несколько основных механизмов влияния АГ на риск возникновения цереброваскулярных заболеваний: формирование гипертонической микроангиопатии на уровне белого вещества, усугубление атеротромботического поражения артерий, дестабилизация атеросклеротических бляшек и возникновение эмболов, истончение сосудистой стенки и формирование аневризм [11]. Перечисленные структурно-анатомические изменения часто развиваются параллельно и приводят в итоге к деформации церебрального кровеносного русла. Одним из факторов, запускающих эту перестройку, считается локальное изменение напряжения сдвига в результате изменений линейной скорости кровотока [19, 22, 28, 35].

Результаты наших работ, основанные на данных транскраниальной допплерографии, свидетельствуют, что в мозговых сосудах при АГ снижается линейная скорость кровотока, которая на определенных этапах является компенсаторной реакцией, но при отсутствии коррекции может рассматриваться в качестве пускового механизма прогрессирования дезадаптивной перестройки сосудистого русла (табл. 1).

В ряде исследований показано, что уменьшение скорости кровотока и, соответственно, уменьшение напряжения сдвига на определенном участке сосуда может являться причиной изменения его структуры, роста неоинтимы и уменьшения просвета. Ключевыми процессами морфологической перестройки сосудистой стенки, активирующимися при различных воздействиях, являются пролиферация, миграция клеток и изменение композитной структуры внеклеточного матрикса. Эти процессы управляются многочисленными факторами роста, рядом цитокинов, а также системами протеолитических ферментов, среди которых ведущую роль играют ферменты фибринолиза и матриксные металлопротеиназы [20].

В ходе многочисленных работ доказано, что при длительном повышении АД адаптивные структурные изменения в стенке резистивных артерий способствуют повышению мозгового сосудистого сопротивления. При этом величина скорости мозгового кровотока обратно пропорциональна сопротивлению мозговых сосудов. Стандартными показателями, свидетельствующими о величине сосудистого сопротивления при допплерографии экстракраниальных сосудов,

являются индекс резистентности и пульсационный индекс. Повышение указанных показателей наблюдается при вазоспастических реакциях у пациентов с АГ [1].

Проведенное нами исследование выявило статистически значимое увеличение индексов сосудистого периферического сопротивления, что свидетельствует о напряженности механизмов ауторегуляции мозгового кровотока у пациентов с АГ (табл. 1). В основе повышения сосудистого периферического сопротивления лежат структурные изменения в мелких артериях и артериолах (в так называемых резистивных сосудах), которые выражаются в сужении просвета и увеличении соотношения между толщиной стенки и диаметром сосуда в результате перестройки гладкомышечных клеток средней оболочки [33, 44].

Помимо изменения резистивных артерий АГ рассматривают в качестве предиктора нарушения упругоэластических свойств крупных артериальных стволов. Изменение эластических характеристик аорты, снижение ее демпфирующих свойств приводят к повышению пульсового давления, развитию диастолической дисфункции левого желудочка и определяют угрозу возникновения кардиоваскулярных катастроф [37].

Одним из информативных показателей, связанных с состоянием сосудистой стенки при АГ, а именно ее упругоэластичных свойств, является систоло-диастолическое соотношение [12]. Это отношение величины максимальной систолической к конечной диастолической скорости кровотока. Оценивая систоло-диастолическое соотношение, мы установили, что при АГ данный показатель статистически значимо отличается от нормы (табл. 1). Причины увеличения жесткости сосудов разнообразны и включают потерю эластина, накопление грубодисперсного коллагена, прогрессирование фиброза, воспаление, некроз мышечных волокон медии, кальцификацию и диффузию макромолекул в артериальную стенку [23, 36]. Таким образом, при АГ развивается раннее и прогрессирующее уплотнение артерий эластического типа, что следует рассматривать в качестве предиктора кардиоваскулярных событий.

Цереброваскулярная патология при АГ связана не только с утратой адекватного контроля над состоянием сосудистого тонуса, но и ассоциируется с угнетением эндотелиозависимого фактора дилатации и нарушением релаксационных свойств эндотелия. В настоящее время доказана роль эндотелия сосудов, в том числе мозговых, в регуляции сосудистого тонуса и обеспечении цереброваскулярного резерва. Для их оценки используются показатели реактивности сосудов, которые определяются по изменению мозгового кровотока при проведении проб, вызывающих вазодилатацию или вазоконстрикцию. В головном мозге основная роль в регуляции динамического равновесия между сосудосуживающими и сосудорасширяющими факторами принадлежит эндотелию мелких сосудов белого вещества [48].

Таблица 1

Показатели транскраниальной допплерографии в средней мозговой артерии при АГ

Показатель[1]	АГ[2]	Контроль
V_s, см/с	91,40±5,30	95,80±5,10
V_d, см/с	42,80±2,80	45,20±3,40
V_m, см/с	55,30±5,10	56,10±5,00
PI	0,90±0,06	0,85±0,05
IR	0,53±0,04	0,51±0,05
S/D	2,18±0,28	2,11±0,32

[1] V_s – систолическая скорость кровотока, V_d – диастолическая скорость кровотока, V_m – средняя скорость кровотока, PI – пульсационный индекс, IR – индекс резистентности, S/D – систоло-диастолическое соотношение

[2] Различия с контролем статистически значимы.

Для оценки реактивности сосудов при АГ мы воспроизвели экспериментальную модель повышения АД у крыс и в дальнейшем изучали вазомоторную функцию эндотелия при введении вазодилататоров (нитроглицерин и ацетилхолин) и вазоконстрикторов (норадреналин и N-монометил-L-аргинин). Учитывая одинаковые источники формирования виллизиева круга и его топографию у крыс и у человека, а также сопоставимое анатомическое строение, можно считать объективно обоснованным использование данных животных для моделирования сосудистой патологии головного мозга с последующей экстраполяцией полученных результатов на человека.

Исследуя сосудодвигательную активность церебральных сосудов, мы оценивали степень изменения диаметра среднемозговых артерий крыс до и после введения вазодилататоров и вазоконстрикторов. Изображение сосудов получали методом магнитно-резонансной томографии (рис. 1, 2). Фармакологические тесты позволили обнаружить достоверные различия вазомоторных реакций церебральных артерий у крыс контрольной и экспериментальной групп (табл. 2).

При экспериментальной АГ стимуляция ацетилхолином вызывала незначительное увеличение диаметра артерий, что свидетельствовало о недостаточной вазодилатации. Данные результаты можно объяснить функциональными изменениями эндотелия. В норме ацетилхолин усиливает активность эндотелиальной NO-синтазы, так как воздействует непосредственно на рецепторы эндотелиоцитов, вызывает стимулированную секрецию оксида азота и, как следствие, эндотелиозависимую вазодилатацию [27]. Можно предположить, что при воспроизведении модели АГ происходит ингибирование эндотелиальной NO-синтазы и при введении ацетилхолина происходит «конкурентная борьба» рецепторов эндотелиоцитов, взаимодействующих с указанными соединениями. Возможно, при АГ снижается активность эндотелиальной NO-синтазы, вследствие чего стимуляция ацетилхолином не вызывает адекватной вазодилатации. Одной из причин отсутствия адекватного вазодилатирующего эффекта на ацетилхолин служит полиморфизм генов

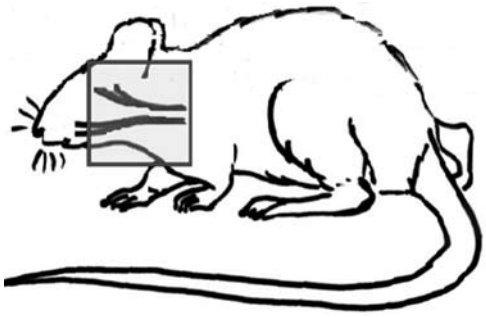

Рис. 1. Схематическое изображение области сканирования (выделена) при магнитно-резонансной томографии.

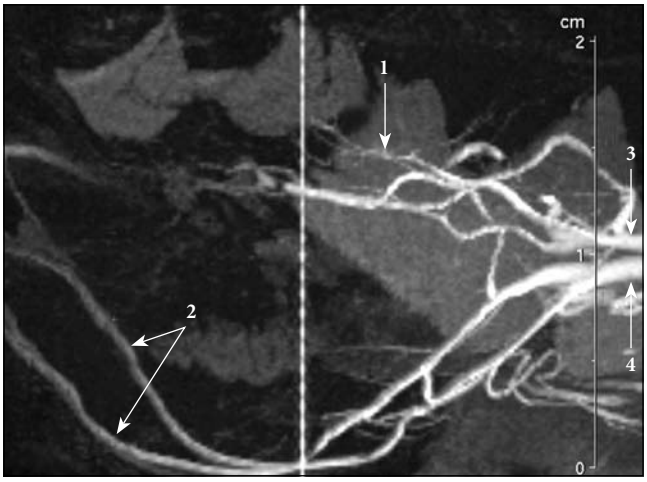

Рис. 2. Томограмма средних мозговых артерий в сагиттальной плоскости:

1 – средние мозговые артерии; 2 – артерии, кровоснабжающие нижнюю челюсть; 3 – бассейн внутренней сонной артерии; 4 – бассейн наружной сонной артерии.

эндотелиальной NO-синтазы и, соответственно, снижение синтеза оксида азота.

Молекула NO^- является высокоактивным радикалом, поэтому она может легко проникать в миоциты сосудов и без участия каких-либо рецепторов активировать внутриклеточную гуанилатциклазу. В результате в клетке повышается содержание гуанозинмонофосфата, что вызывает релаксацию гладкомышечных клеток [7]. Реализация гуанилатциклазного механизма вазодилатации связана с эндотелионезависимыми реакциями. Для их оценки мы использовали нитроглицерин, при стимуляции которым увеличение диаметра сосудов у экспериментальных животных составило около 8 % при норме – более 15 % (табл. 2). Недостаточная активность гуанилатциклазного механизма, вероятно, обусловлена морфологическими изменениями в церебральных артериях и является результатом реорганизации структуры сосудистой стенки за счет пролиферации миоцитов и эластических волокон в средней и внутренней оболочках или мышечно-эластичной гиперплазии [1].

Во время проведения констрикторных тестов у крыс экспериментальной группы на фоне сформировавшейся АГ фармакологические стимулы не вызывали адекватной сосудосуживающей реакции, что могло

Таблица 2

Вазомоторная функция церебральных артерий у крыс при моделировании артериальной гипертензии

Показатель[1]	Модель АГ[2]	Контроль
ЭЗВД, %	+6,87±0,88	+11,89±0,98
ЭНЗВД, %	+7,93±0,53	+17,84±1,25
ЭЗВК, %	–1,58±0,15	–7,90±0,14
ЭНЗВК, %	–3,17±0,12	–5,40±0,12

[1] ЭЗВД – эндотелиозависимая вазодилатация (на введение ацетилхолина), ЭНЗВД – эндотелионезависимая вазодилатация (на введение нитроглицерина), ЭЗВК – эндотелиозависимая вазоконстрикция (на введение N-монометил-L-аргинина), ЭНЗВК – эндотелионеозависимая вазоконстрикция (на введение норадреналина).

[2] Различия с контролем статистически значимы.

быть связано с угнетением NO-синтазных механизмов в эндотелиальной выстилке и, соответственно, с исчезновением точки приложения для реализации эффектов вазоконстрикторов. Таким образом, полученные нами результаты подтверждают присутствие стойкой дисфункции сосудов головного мозга при АГ, причиной которой является нарушение эндотелиозависимых и эндотелионезависимых регуляторных механизмов.

Наиболее значимым по распространенности и наименее изученным фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний является курение. Никотинассоциированные болезни занимают лидирующие позиции в структуре смертности цивилизованного общества. Тем не менее механизмы и последствия действия продуктов сгорания табака находятся в зоне научной дискуссии. Общепризнано, что никотин увеличивает содержание катехоламинов в крови и, активируя симпатоадреналовую систему, увеличивает АД, частоту сердечных сокращений, потребление сердечной мышцей кислорода. Одновременно его непосредственное воздействие на специфические рецепторы способствует возникновению спазма мелких артериол, ухудшению коронарного кровотока и ускорению процессов атерогенеза [14, 15].

В ряде экспериментов установлена связь между длительным курением и необратимым утолщением стенок крупных магистральных артерий, что ведет к нарушению их механических свойств [29]. Выяснено, что изменения в сосудах зависят от продолжительности воздействия табачного дыма. Краткосрочная экспозиция реализуется через повреждающее действие токсинов на эндотелий, а также является следствием активации симпатоадреналовой системы. Суммарные сосудистые эффекты продуктов сгорания табака выражаются в транзиторном повышении скорости распространения пульсовой волны по сосудам и ускорении ее отражения [40]. Хроническое воздействие табачного дыма приводит к снижению активности эндотелиальной NO-синтазы и синтеза оксида азота, экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов, активации протеинкиназы-С, усилению процессов перекисного окисления липидов с последующим стойким ремоделированием сосудистой стенки [3, 18, 29].

Обсервационные исследования показали, что курение является независимым фактором риска

ишемического инсульта. Как известно, отличительной особенностью церебрального кровотока является высокая степень защищенности от воздействия гемодинамических стрессов. Метаанализ 22 исследований показал, что при хроническом табакокурении происходит удвоение относительного риска ишемического инсульта [45]. Можно предположить наличие объединяющего механизма системной сосудистой дисфункции при хроническом табакокурении, в том числе ответственного за повреждение сосудов головного мозга. Известно, что инициация нарушения церебрального кровотока происходит при срыве механизмов его ауторегуляции, уязвимость которых возрастает при повреждении функциональной, а затем и морфологической целостности эндотелиальной выстилки [6, 9]. Структурно-анатомические изменения в стенке сосудов при курении характеризуются диффузным фиброэластическим утолщением интимы, изменением экстрацеллюлярного матрикса с повышением содержания и дезорганизацией коллагена, фрагментацией эластической мембраны, инфильтрацией стенок гладкими миоцитами, фиброзом и кальцификацией. Существуют доказательства корреляции между степенью и видом сосудистой дисфункции при курении и генетическими факторами, связанными с полиморфизмами генов факторов роста, коллагенообразования, металлопротеиназ и др. [34, 50]. Перестройка сосудистого русла ведет к снижению эластичности и растяжимости сосудов, ускоряет и усугубляет проявления атеросклероза [26]. Очевидно, что курение является значимым фактором риска развития эндотелиальной дисфункции и одним из триггеров патологического каскада, запускающего необратимые процессы морфофункциональных изменений сосудистого русла.

Поражение головного мозга, в частности патофизиологические аспекты сосудистых поражений, в условиях хронического табакокурения является наименее изученной проблемой среди никотинассоциированных заболеваний. В настоящее время для оценки атеросклероза сосудов и риска развития инсульта используют индекс «толщина интимы-медии» (ТИМ), измеряемый при дуплексном сканировании сонных артерий [4]. Чем больше толщина сосудистой стенки, тем выше вероятность развития ишемического инсульта [24, 42]. При этом выявлена связь между ТИМ и типом ишемического инсульта, его локализацией и размером очага повреждения [21, 41]. В то же время данные о корреляционной связи между ТИМ и риском развития геморрагического инсульта недостаточны [47].

Нами были получены результаты, подтверждающие тесную связь между интенсивностью курения табака и риском возникновения мозговых сосудистых катастроф. Оценивались такие данные дуплексного сканирования общих сонных артерий, как ТИМ и средняя скорость кровотока, в зависимости от интенсивности курения. 1-ю группу составили 34 интенсивно курящих пациента с индексом курения, равным 311, 2-ю – 13 пациентов с индексом курения, равным 240. У всех курильщиков отмечалось увеличение ТИМ, свидетельствовавшее об атеросклеротическом ремоделировании сосудов. При сравнении показателей установлено, что ТИМ общих сонных артерий была достоверно выше в 1-й группе (табл. 3). Иными словами, наши исследования подтвердили присутствие устойчивой прямой связи между интенсивностью курения и выраженностью атеросклероза сонных артерий [5].

Таблица 3

Средние показатели дуплексного сканирования общих сонных артерий при хроническом табакокурении

Показатель[1]	1-я группа	2-я группа
Возраст, лет	59,30	50,00
Стаж курения, лет	35,60	22,50
ТИМ, мм	1,24	1,00
Частота регистрации АБ, %	66,60	50,00
Стенозирование просвета АБ, %	42,50	20,00
Скорость кровотока, см/с	180,00	62,25

[1] ТИМ – толщина «интима–медии», АБ – атеросклеротическая бляшка.

Также установлено статистически значимое преобладание числа стенозирующих атеросклеротических бляшек в сонных артериях у интенсивно курящих. Так, в 1-й группе в 2/3 случаев были выявлены гемодинамически значимые атеросклеротические бляшки, стенозирующие просвет сосуда почти наполовину. Во 2-й группе бляшки были найдены только в 1/3 случаев, при этом средняя степень стеноза оказалась в 2 раза ниже (табл. 3).

У пациентов 2-й группы отмечено достоверное снижение скорости кровотока в средних мозговых артериях. В то время как при интенсивном курении обнаружено увеличение этого показателя, вероятно связанное с наличием гемодинамически значимых стенозов сонных артерий (табл. 3). В исследовании T. Lovelack et al. установлен более весомый вклад увеличения скорости кровотока в течение и прогрессирования атеросклероза. Так, при наблюдении в течение 2 лет группы лиц с исходным стенозом сонной артерии менее 60 %, но при пиковой скорости кровотока во внутренней сонной артерии более 175 см/с у 30 % обследованных произошло значительное (до 60–99 %) прогрессирование степени стеноза [38].

Таким образом, у всех курящих пациентов наблюдаются признаки атеросклероза общих сонных артерий. С увеличением интенсивности курения связана большая частота встречаемости бляшек и прогрессирование атеросклероза вплоть до развития гемодинамически значимых стенозов у интенсивно курящих людей. В ряде работ других авторов показано, что у курильщиков наблюдается более выраженный атерогенный потенциал липидного спектра крови в виде снижения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. Отмечена отрицательная взаимосвязь между степенью снижения содержания этого холестерина, дисбалансом в системе апопротеина (апоА-I и апоА-II) и интенсивностью курения. Указанные изменения сочетаются с признаками

Таблица 4

Вазомоторная функция церебральных артерий у крыс в экспериментальной модели табакокурения

Показатель[1]	Модель[2]	Контроль
ЭЗВД, %	–0,64±0,02	+11,89±0,98
ЭНЗВД, %	+8,64±0,76	+17,84±1,25
ЭЗВК, %	+5,95±0,34	–6,31±0,14
ЭНЗВК, %	–11,20±1,01	–4,83±0,12

[1] ЭЗВД – эндотелиозависимая вазодилатация (на введение ацетилхолина), ЭНЗВД – эндотелионезависимая вазодилатация (на введение нитроглицерина), ЭЗВК – эндотелиозависимая вазоконстрикция (на введение N-монометил-L-аргинина), ЭНЗВК – эндотелионезависимая вазоконстрикция (на введение норадреналина).

[2] Различия с контролем статистически значимы.

функционально-метаболических изменений плазмы крови в виде активации процессов перекисного окисления липидов с более выраженной окислительной модификацией липопротеидов низкой плотности, что может иметь значение в прогрессировании атеросклероза у курящих людей [31]. Параллельно значительно возрастает вязкость клеточных мембран структурных и иммунокомпетентных клеток [30].

Наряду с выраженными морфологическими изменениями особое значение в нарушении механических свойств сосудов придается функциональным факторам, таким как увеличение напряжения сдвига на эндотелии, временное возрастание концентрации циркулирующих вазоактивных гормонов, медиаторов воспаления, продуктов оксидативного стресса и др. Значительная роль в ряду событий, вызывающих сосудистый дисбаланс, принадлежит изменению функциональной активности эндотелия и гладкомышечных клеток.

Для моделирования патологии сосудов головного мозга в условиях воздействия продуктов сгорания табака нами была воспроизведена экспериментальная модель хронического табакокурения *in vivo* у крыс в соответствии с протоколом H. Zheng [32]. Исследование вазомоторных реакций эндотелия при введении вазоконстрикторов и вазодилататоров проводили через 6 мес после начала эксперимента с помощью магнитно-резонансной томографии (см. выше). Фармакологические тесты позволили обнаружить достоверные различия вазомоторных реакций церебральных артерий у крыс контрольной и экспериментальной групп (табл. 4).

Оказалось, что при стимуляции ацетилхолином у «крыс-курильщиков» развивается не ожидаемая вазодилатация, а патологическая реакция в виде вазоконстрикции. Одновременно с этим введение эндотелионезависимого вазодилататора нитроглицерина вызывало вазодилатацию, но ее степень была достоверно ниже, чем в контрольной группе. В ответ на введение констрикторных соединений у «крыс-курильщиков», напротив, наблюдалась патологическая вазодилатация и более выраженный, по сравнению с контролем, вазоспазм в ответ на введение норадреналина. Очевидно, при хроническом и интенсивном табакокурении изменения в состоянии сосудистого тонуса носят еще более выраженный характер по сравнению с АГ. Прежде всего это связано с утратой эндотелиозависимых компонентов регуляции. Следует предположить наличие потери целостности эндотелиальной выстилки в результате воздействия компонентов табачного дыма, что подтверждается визуализирующими методами исследования. Извращенные реакции в виде патологической вазоконстрикции и вазодилатации в ответ на введение эндотелиозависимых вазоактивных соединений могли быть обусловлены функционально-метаболическими процессами. Последние касаются прежде всего изменений соотношения пулов конститутивной и индуцибельной NO-синтаз, а также накопления полиморфизмов генов, контролирующих их синтез вследствие гипоксемии, системного воспаления, оксидативного стресса, дисбаланса в системе «протеиназы–ингибиторы» и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [25].

Для характеристики вазомоторной функции эндотелия используется такой интегральный показатель, как индекс сосудистой реактивности, позволяющий комплексно оценить вазомоторные реакции с учетом дилатационного и констрикторного компонентов сосудодвигательной функции эндотелия. Величина этого индекса отражает равновесие в реакциях сосудистого эндотелия на противоположные по воздействию вазомоторные пробы и его способность регулировать тонус сосудов. Анализ индекса сосудистой реактивности подтвердил значительное ухудшение функционального состояния эндотелия под влиянием табакокурения. Отмечено значительное снижение индекса у крыс в экспериментальной модели табакокурения – до 0,12 против 1,88 в контроле, что подтверждало усиление вазоконстрикторных и снижение выраженности вазодилататорных реакций, связанных прежде всего с состоянием эндотелия. В то же время очевидны нарушения со стороны эндотелионезависимых реакций, связанных со структурной перестройкой сосудистой стенки.

Таким образом, при хроническом табакокурении установлены выраженные вазомоторные расстройства сосудов головного мозга, которые подтверждают концепцию системной морфофункциональной перестройки сосудистого русла и могут рассматриваться в качестве предиктора мозговых катастроф. Прежде всего, продукты сгорания табака вызывают повреждение эндотелия с быстрым ответным снижением активности эндотелиальной нитрооксидсинтазы и синтеза оксида азота, экспрессией на поверхности эндотелиоцитов генов-промоутеров синтеза эндотелина, молекул адгезии (E-, L- и P-селектины, молекулы клеточной адгезии), активации протеинкиназы-С и интенсификацией процессов перекисного окисления липидов [39].

Помимо потери эндотелиозависимого компонента регуляции сосудистого тонуса при хроническом табакокурении запускается процесс повреждения клеточных структур с активацией прокоагулянтных и пролиферативных механизмов, которые могут приводить к необратимому ремоделированию стенки артерии и нарушению ее механических свойств. Доказано, что агрессивные поллютанты табачного дыма (бензопирен, пероксинитрит, акролеин, цианиды, пероксиды и др.)

способны напрямую вызывать гибель эндотелиоцитов и других структурных элементов сосудистой стенки [43].

Таким образом, нами была предпринята попытка системного подхода к анализу дисфункции сосудов головного мозга при воздействии таких значимых факторов риска, как АГ и курение. Морфофункциональные изменения церебральных артерий как при курении, так и при АГ, имеют сходную картину. АГ и никотиновая интоксикация провоцируют структурные изменения в сосудистой системе, что приводит к развитию и прогрессированию атеросклероза, а следовательно, и сердечно-сосудистых осложнений — инфаркта миокарда, церебрального инсульта и т.д. При этом доктор E.L. Schiffrin и его коллеги пришли к заключению, что структура мелких артерий, которые поражаются еще до развития протеинурии или гипертрофии левого желудочка, является первоочередной мишенью при вышеуказанных факторах риска [44].

Очевидно, что длительное повышение АД и хроническое табакокурение сопровождается повышением жесткости сосудов, в том числе церебральных, ведущим к нарушению вазомоторной функции эндотелия. Подобные изменения, как доказано в экспериментальных моделях, могут быть вызваны дисфункцией эндотелия из-за недостаточной активности вазодилататорного звена и патологических констрикторных реакций. При этом нарушается не только NO-синтазный механизм вазодилатации за счет прямого повреждения эндотелиальной выстилки, но и гуанилатциклазный механизм вазодилатации, обусловленный, по-видимому, дезорганизацией гладкомышечного каркаса артерий и нарушением их релаксационных свойств.

Литература

1. Говырин В.А. Структурные изменения стенки сосудов при вазоконстрикторных и вазодилататорных воздействиях // Физиол. журн. им. Сеченова. 1994. Т. 80, № 8. С. 1–7.
2. Иевлева Г.И., Тесля Е.Ф., Биктимирова Д.М. и др. Показатели суточного артериального давления у больных с метаболическим синдромом // Клин. медицина. 2009. № 6. С. 15–18.
3. Кароли Н.А., Ребров А.П. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонол. 2004. № 2. С. 92–95.
4. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. В.В. Митькова. М.: Видар, 1997. 388 с.
5. Курение и развитие атеросклероза. Исследование по программе «Риск атеросклеротических заболеваний в социальных группах» (РАЗСГ) // JAMA–Russia. 1998. № 1. С. 27–35.
6. Лавров А.Ю., Яхно К.К., Бузиашвили Ю.И. Характеристика артериальной и венозной церебральной гемодинамики на разных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. неврологии и психиатрии. 2005. № 15. С. 4–12.
7. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В. и др. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии // Кардиология. 2002. № 11. С. 73–84.
8. Мартынчик С.А., Семенов Е.А., Мартынчик Е.А. и др. Анализ эпидемиологической ситуации: стандартизация оценки масштаба проблемы курения и размера опасности для здоровья населения в России // Общественное здоровье и профилактика заболеваний. 2004. № 5. С. 36–45.
9. Моисеева О.М., Александрова Л.А., Емельянов И.В. и др. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни // Артериальная гипертензия. 2003. № 6. С. 202–220.
10. Рабинович Р.М. Анализ факторов, влияющих на состояние кровотока в бассейне внутренней сонной артерии при артериальной гипертонии // Тер. архив. 2008. № 9. С. 17–20.
11. Скворцова В.И. Артериальная гипертония и цереброваскулярные нарушения // Сист. гипертензии. 2005. № 2. С. 28–35.
12. Стороженко С.Ю., Афанасьев Ю.И. Состояние периферического сосудистого сопротивления, мозговой гемодинамики и цереброваскулярной реактивности у больных артериальной гипертензией // РМЖ. 2009. № 3. С. 9–13.
13. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. М.: Медиаграфикс, 2006. 200 с.
14. Сыркин А., Новикова Н., Горустович Н. Особенности ишемической болезни сердца у молодых // Врач. 2001. № 4. С. 5–8.
15. Тодуа Ф.И., Гачечиладзе Д.Г., Балавадзе Н.Б. и др. Влияние ряда атерогенных факторов риска на состояние комплекса интима – медиа общесонной артерии // Кардиология. 2003. № 3. С. 50–53.
16. Шарипова Г.Х., Саидова М.А., Балахонова Т.В. и др./ Особенности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертонией с наличием и в отсутствие метаболического синдрома // Тер. архив. 2009. № 6. С. 67–72.
17. Эшпулатов А.Б., Бозоров Х.А., Головин Д.А. и др. Ультразвуковая оценка объемного мозгового кровотока при артериальной гипертензии и ее сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // Ультразвук. и функц. диагностика. 2009. № 6. С. 53–55.
18. Barnoya J., Glantz S.A. Cardiovascular effects of secondhand smoke // Circulation. 2005. Vol. 111. P. 2684–2698.
19. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J. et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study // Circulation. 1997. Vol. 96. P. 1432–1437.
20. Ciezki J.P., Hafeli U.O., Song P. et al. Parenchymal cell proliferation in coronary arteries after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a human tissue bank study // Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys. 1999. Vol. 45. P. 963–968.
21. Cupini L.M., Pasqualetti P., Diomedi M. et al. Carotid artery intima-media thickness and lacunar versus nonlacunar infarcts // Stroke. 2002. Vol. 33. P. 689.
22. Dangas G., Mintz G.S., Mehran R. et al. Preintervention arterial remodeling as an independent predictor of target-lesion revascularization after nonstent coronary intervention: an analysis of 777 lessions with intravascular ultrasound imaging // Circulation. 1999. Vol. 99. P. 3149–3154.
23. Debabbi H., Uzan L., Mourad J.J. et al. Increased skin capillary density in treated essential hypertensive patients // Am. J. Hypertens. 2006. Vol. 19, No. 5. P. 477–483.
24. Dempsey R.J., Diana A.L., Moore R.W. Thickness of carotid artery atherosclerotic plaque and ischemic risk // Neurosurgery. 1990. Vol. 27, No. 3. P. 343–348.
25. Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes // Prog. Cardiovasc. Dis. 2003. Vol. 45, No. 5. P. 405–413.
26. Ferrario C.M. Use of angiotensin II receptor blockers in animal models of atherosclerosis // Am. J. Hypertens. 2002. Vol. 15. P. 9–13.
27. Furchgott R.F. The obligatoryrole of endothelial cells in the relazation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. 1980. Vol. 288. P. 373–376.
28. Glagov S. Intimalhyperplasia, vascular modeling, and the restenosis problem // Circulation 1994. Vol. 89. P. 2888–2891.
29. Guo X., Oldham M.J., Kleinman M.T., et al. Effect of cigarette smoking on nitric oxide, structural, and mechanical properties of mouse arteries // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2006. Vol. 291, No. 5. P. 2354–2361.
30. Hannan S.E., Harris J.O., Sheridan N.P. Cigarette smoke alters plasma fluidity of rat alveolar macrophages // Am.Rev. Rerpir. Dis. 1989. No. 6. P. 1668–1673.
31. Harrats D., Ben-Naim M., Debach Y. Cigarette smoking renders LDL susceptible to peroxidative modification and enhanced metabolism by macrophages // Atherosclerosis. 1989. No. 2 P. 245–252.
32. Hongao Zheng, Yuening Liu, Tian Huang et al. Development and characterization of a rat model of chronic obstructive pulmonary

disease (COPD) induced by sidestream cigarette smoke // Toxicology Letters. 2009. Vol. 189. P. 225–234.
33. Izzard A.S., Rizzoni D., AgabitiRosei E. et al. Small artery structure and hypertension: adaptive changes and target organ damage // J. Hypertens. 2005. Vol. 23. P. 247–250.
34. Kass D.A. Ventricular arterial stiffening. Integrating the pathophysiology. Fifth International Workshop on Structure and Function of Large Arteries // Hypertension. 2005. Vol. 46. P. 185–192.
35. Kakuta T., Currier J.W., Haudenschild C.C. et al. Differences in compensatory vessel enlargement, not intimal formation, account for restenosis after angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit model // Circulation 1994. Vol. 89. P. 2809–2815.
36. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness // Hypertension. 2005. Vol. 45. P. 1050–1055.
37. Laurent S., Cockroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological aspects and clinical applications // Eur. Heart. J. 2006. Vol. 27. P. 2588–2605.
38. Lovelace T.D. et al. Optimizing duplex follow – up in patients with an asymtomatic internial carotid artery stenosis. // J. Vascular Surgery. 2001. Vol. 3 C. 56–61.
39. Mack W.J., Islam T., Lee Z. et al. Environmental tobacco smoke and carotid arterial stiffness // Prev. Med. 2003. No. 37. P. 148–154.
40. Mahmud A., Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification // Hypertension. 2003. Vol. 41. P. 183–187.
41. Nawroth P.P., Stem D.M. Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor // Exp. Med. J. 1986. Vol. 163. P. 740–745.
42. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the cardiovascular health study // Stroke. 1992. Vol. 23, No. 12. P. 1752–1760.
43. Puranik R., Celermajer D.S. Smoking and endothelial function // Prog. Cardiovasc. Dis. 2003. Vol. 45. P. 443–458.
44. Schiffrin E.L. Remodeling of resistance arteries in essential hypertension and effects of antihypertensive treatment // Am. J. Hypertens. 2004. Vol. 17. P. 1192–1200.
45. Shinton R., Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke // BMJ. 1989. Vol. 298. P. 789–794.
46. Tomita M., Fukuuchi Y., Terakawa S. Differential behavior of glial and neuronal cells exposed to hypotonic solution // Acta Neurochir. 1994. Vol. 1 (60). P. 31–33.
47. Vemmos K.N., Tsivgoulis G., Spengos K. et al. Common carotid artery intima-media thickness in patients with brain infarction and intracerebral haemorrhage // Cerebrovasc. Dis. 2004. Vol. 17, No. 24. P. 280–286.
48. White R.P., Vallance P., Markus H.S. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on dynamic cerebral autoregulation in humans // Clin. Sci. 2000. Vol. 99. P. 555–560.
49. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Banegas J.R .et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States // JAMA. 2003. Vol. 289. P. 2363–2369.
50. Zieman S.J., Melenovsky V, Kass D.F. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005. Vol. 25. P. 932–943.

Поступила в редакцию 16.07.2013.

FEATURES OF ARTERIAL HYPERTENSION AND SMOKING-RELATED CEREBROVASCULAR DYSFUNCTION

V.A. Nevzorova[1], N.V. Zaharchuk[1], I.G. Agafonova[2], N.S. Sarafanova[3]
[1] *Pacific State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russian Federation),* [2] *Pacific Institute of Bioorganic Chemistry (159 Vladivostok 100-year Anniversary Av. Vladivostok 690022 Russian Federation),* [3] *Naval Clinical Hospital of the Pacific Fleet (4 Ivanovskaya St. Vladivostok 690001 Russian Federation)*

Summary – The authors review the literature data and in-house researches on arterial hypertension and smoking-related changes in cerebral vessels clinically and in experiment, and provide the data from transcranial Doppler ultrasound examination, duplex scanning and magnetic-resonance imaging of cerebral vascular bed. As shown, the arterial hypertension and smoking-related cases were characterised by decreased linear blood flow velocity, increased vascular resistance index and more evident cerebral atherosclerosis. The smoking intensity directly correlated with the prevalence of atherosclerotic plaques, including hemodynamically significant stenosis. The authors have identified evident cerebral vasomotor disorders, such as the loss of endothelium-dependent vasodilatation and increase in vasoconstrictive effects.

Key words: *arterial pressure, atherosclerosis, vascular remodelling, Doppler scanning.*

Pacific Medical Journal, 2013, No. 4, p. 9–16.

УДК 616.8-008.6-073.97

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ

И.В. Архипенко[1], С.А. Гуляев[2], С.Е. Гуляева[2]

[1] Медицинский центр на Миля (109156, г. Москва, ул. Авиаконструктора Миля, 1),
[2] Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: *электроэнцефалография, паттерны, классификация.*

Представлен проект классификации электроэнцефалографических изменений, основанный на выделении уровней «симптом → синдром → тип» с соответствующими поправками на локализацию и время регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ). В основу проекта положено использование пяти типов ЭЭГ, выделенных Е.А. Жирмунской (1991), и паттернов ЭЭГ, учтенных Г. Людерсом (2000). К понятию ЭЭГ-симптома отнесены изменения, проявляющиеся специфичным паттерном (графоэлементом). Все симптомы разделены на две группы: не являющиеся патологическими (вариант нормы) и патологические ЭЭГ-симптомы. Особое внимание уделено артефактам ЭЭГ и принципам оформления заключения. Предлагаемая классификация должна облегчить дифференциальную диагностику заболеваний, вызывающих изменения характеристик биоэлектрической активности головного мозга и превратить ЭЭГ в ведущий метод оценки его патологии.

Клиническая неврология, выйдя к середине XIX века из общей структуры внутренних болезней и отделившись к началу XX столетия от клинической психиатрии, оказалась в положении науки, практически не имеющей никаких доказательных методов диагностики, кроме врачебного осмотра и результатов патоморфологических исследований. Это на долгие годы определило ее развитие в рамках нейроанатомии. Поэтому конец XIX и начало XX века ознаменовались поиском новых методических подходов к диагностике заболеваний нервной системы. Уже к 30-м годам XX века появился новый метод исследования ее функционального состояния, основанный

Гуляев Сергей Александрович – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ТГМУ; e-mail: sergruss@yandex.ru