

УДК 611.018.74:612.82/.824:612.133

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ (ИНТИМАЛЬНЫЙ) МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ МОЗГОВОЙ ГЕМОДИНАМИКИ: ТРАНСФОРМАЦИЯ ВЗГЛЯДОВ

В.М. Черток, А.Е. Коцюба

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: эндотелий, оксид азота, монооксид углерода, сероводород.

В обзоре рассмотрены существующие представления о роли эндотелия сосудов в регуляции мозговой гемодинамики – от полного отрицания такой возможности до признания за эндотелиальным механизмом ведущей роли в управлении функциями сосудов. Обобщены результаты собственных исследований, а также данные литературы за последние полвека по эндотелиальному (интимальному) механизму регуляции кровотока. По мнению авторов, адекватное кровоснабжение головного мозга представляет собой результат взаимодействия нескольких механизмов, изучение которых позволит установить истинное значение эндотелия в единой системе управления мозговым кровообращением.

История развития взглядов на регуляцию мозгового кровоснабжения изобилует крайне тенденциозными подходами к решению этой проблемы. Долгое время считалось, что нервная регуляция является единственно надежной и эффективной системой обеспечения адекватного мозгового кровотока. Впечатляющие открытия, сделанные П.А. Мотавкиным и его учениками, составили весомую базу для понимания важности нервной системы в регуляции мозгового кровообращения. Накопленный за годы исследований обширный фактический материал позволил не только раскрыть основные закономерности функционирования этой регуляторной системы в обычных условиях жизнедеятельности организма, но и решить ряд проблем, имеющих отношение к коррекции ее расстройств при сосудистых заболеваниях [4, 10, 13, 15, 16, 23–25]. В этой связи особое внимание уделялось организации рецепторного аппарата, вазомоторных сплетений различной медиаторной принадлежности и нейромышечных отношений в стенке мозговых артерий [3, 4, 8–10, 12, 14, 15, 22, 25, 28, 29]. Было установлено, что воздействие вазомоторных нервов на мышечные клетки опосредуется многочисленными и разнообразными эфферентными окончаниями, расположенными либо в непосредственной близости от поверхности миоцитов, либо отграниченных от них более или менее выраженной прослойкой соединительной ткани наружной оболочки сосуда [10, 11, 16, 25].

Особое место в обосновании нейрогенной концепции принадлежит исследованиям центральных механизмов регуляции кровотока, в частности нейрохимической организации ядер так называемого бульбарного отдела вазомоторного центра в обычных условиях жизнедеятельности организма и при сосудистой патологии [6, 16, 27, 32, 46].

Впрочем, как оказалось, мышечные клетки способны и сами по себе, без нервных и гуморальных влияний,

оказывать регулирующее воздействие на величину просвета сосудов. Экспериментальные исследования, проведенные в начале прошлого века, показали, что повышение внутрисосудистого давления вызывает сокращение, а его снижение – расслабление мышечной оболочки магистральных артерий (эффект Остроумова–Бейлиса). Эти и другие факты, свидетельствующие о способности сосудистых миоцитов спонтанно реагировать на перепады трансмурального давления, были положены в основу миогенной концепции регуляции мозгового кровотока. Впоследствии эта концепция была детально разработана Б. Фольковым [51], хотя оставила ряд нерешенных вопросов, в том числе и такой важный, как реализация звена обратной связи – обязательного элемента любой регуляторной системы.

В середине XX столетия, наряду с миогенной и нейрогенной гипотезами, получила признание гуморально-метаболическая концепция регуляции мозговой гемодинамики, которая быстро завоевала популярность и в течение нескольких десятилетий прочно удерживала лидерство по числу публикаций и сторонников. Ее сущность в одной из наиболее конструктивных трактовок сводилась к тому, что первичное повышение перфузионного давления ведет к усилению кровотока, вызывая усиленное вымывание вазоактивных метаболитов, приводящее к вазоконстрикции, при снижении перфузионного давления наблюдается обратная картина [71, 79]. К таким метаболитам исследователи относили углекислый газ, кислые продукты метаболизма, неорганические ионы и т.д. Указанный механизм предполагал прямой и обратной связью, и, что немаловажно, с позиций гуморально-метаболической концепции легко объяснялись изменения локального мозгового кровотока, наблюдающиеся при активации мозговой деятельности и в патологии. Неоднократно отмечалось и слабое место в трактовке этого механизма – не определен материальный субстрат, опосредующий его реализацию [10, 17, 79]. Поэтому, в отличие от других регуляторных механизмов, где субстрат был установлен, гуморально-метаболическая концепция получила свое название не от конкретной структуры, которая обладала бы регулирующими свойствами, а от действующего начала – метаболитов, циркулирующих в крови. Предположить, что такой структурой может быть эндотелий, казалось неслыханной научной дерзостью. Дело в том, что в те годы эндотелий сосудов рассматривался как гомогенный и довольно инертный клеточный пласт, специально приспособленный для контакта с кровью. В 1966 г. один из первых исследователей структурно-

функциональной организации эндотелия австралийский патолог лауреат Нобелевской премии Говард Флори отмечал: «... в настоящее время эндотелий представляется «целлофановой пленкой», покрывающей сосуды изнутри, хотя в ближайшее десятилетие могут быть получены совершенно новые данные, которые приведут к кардинальному пересмотру представлений о функции эндотелиальных клеток» [50].

Стоит только удивляться научной прозорливости лорда Флори. В 1977 г. из лаборатории П.А. Мотавкина вышла работа, выполненная на артериях головного мозга кошки новейшим тогда методом электронной микроскопии, в которой были представлены доказательства способности эндотелия выполнять регуляторную функцию [21]. Ко времени появления работы экспериментальных подтверждений этому в литературе не было, и потому у научной общественности представленные материалы вызвали неоднозначную оценку. Достаточно сказать, что ни один научный журнал не взял на себя смелость их публикации. Новой ступенью в становлении взглядов на регуляторную функцию эндотелия стала монография П.А. Мотавкина и В.М. Чертока [10], в которой были суммированы данные, полученные при изучении структурных элементов стенки артерий головного мозга у различных видов млекопитающих: кролика, крысы, собаки, свиньи, кошки, крупного рогатого скота, человека. Спустя год аналогичные материалы были приведены по низшим позвоночным – рыбам, амфибиям, пресмыкающимся, птицам [11]. Результатом этих исследований стали, по крайней мере, два основополагающих вывода. Во-первых, морфологический субстрат эндотелиального («интимального» в трактовке авторов) механизма регуляции имеется во всех мозговых сосудах, но его значение неодинаково у различных животных. Во-вторых, артерии головного мозга располагают субстратом для реализации многозвеньевых аппарата управления функциями сосудов, т.е. процесс регулирования мозговой гемодинамикой представляет собой не суперпозицию независимых друг от друга механизмов – эндотелиального, миогенного или нейрогенного, а результат их скоординированного взаимодействия.

Вместе с тем различные отрезки сосудистой системы, обеспечивающие кровоснабжение головного мозга, отличаются друг от друга не только строением, но и поведением. На одни и те же стимулы магистральные, пиальные или внутримозговые артерии реагируют неодинаково [2, 17, 18, 19]. Основная функция магистральных артерий – обеспечение постоянства мозгового кровообращения при изменении общего артериального давления в пределах от 60 до 160–180 мм рт. ст. – «ауторегуляция мозгового кровотока». Соппротивление в сосудах, расположенных к периферии от виллизиева круга, в этих случаях практически не меняется. Когда уровень кровяного давления превышает эти границы или же нарушены механизмы регулирования в магистральных артериях, возникают изменения адекватного кровоснабжения мозга и появляются активные реакции пиальных артерий. Расположенные в толще мозга артерии и артериолы своей просвет

значительно не меняют и не принимают участия в данном виде регулирования. В обычных условиях жизнедеятельности организма основной функцией пиальных артерий является перераспределение потока крови при резком усилении нейрональной активности или ослаблении притока крови в локальные участки мозга [1, 17, 18]. Внутримозговые артерии принимают участие преимущественно в регуляции капиллярного кровотока.

Из этого следует, что магистральные артерии являются основным исполнительным звеном сосудистой системы, обеспечивающим относительную независимость мозгового кровотока от изменений общего артериального давления. Пиальные и внутримозговые артерии способствуют восстановлению адекватного кровообращения в тех случаях, когда нарушается соответствие между кровоснабжением и метаболической потребностью ткани мозга. Проведенные эксперименты позволили выделить несколько функционально различных сосудистых групп: магистральные артерии мозга, крупные и мелкие артерии мягкой оболочки мозга (пиальные артерии), внутримозговые артерии и вены [1, 18].

Много сил было отдано поиску таких особенностей строения мышечной оболочки в стенке магистральных, пиальных и внутримозговых артерий, которые бы объясняли функциональные отличия их реакции на одинаковые стимулы. Позднее выяснилось, что мышечные клетки являются важным, но лишь исполнительным звеном в других механизмах регуляции кровотока. Ведущее значение в этом процессе, несомненно, принадлежит эндотелию, хотя в реализации эндотелиального механизма принимают участие и другие тканевые элементы внутренней оболочки, прежде всего, базальная мембрана, через «сито» которой проникают частицы с вполне определенной массой. Поэтому в качестве выбора предлагалось и другое название эндотелиального механизма регуляции – «интимальный» [10, 21, 22].

К тому времени, когда в стенке артерий появляются мышечные клетки, сосуды проходят большой путь развития. Закладываясь первоначально как капилляры, сосуды любого типа имеют лишь один клеточный элемент, способный регулировать их функции, – эндотелиоцит. Выступая в просвет капилляров или, наоборот, уплощаясь, эти клетки существенно изменяют пропускную способность сосудов, а следовательно, и скорость кровотока. Из этого следует, что эндотелиальный механизм представляет собой наиболее древнее звено сосудистой регуляции, поскольку его появление связано с ранними этапами созревания сосудистой системы. Видоизменяясь в процессе развития, эндотелиальный механизм приобретает новые качества, которые связаны с усложнением строения эндотелиального пласта клеток [10, 11]. В рамках данной концепции люминальная поверхность эндотелия рассматривалась в качестве обширного рецепторного поля, опосредующего действие не только ацетилхолина, норадреналина или гистамина, но и других химических веществ, циркулирующих в крови. Раздражение вазоактивными веществами соответствующих рецепторов вызывает изменения метаболизма эндотелия

и преобразования поверхности клеток, внутриклеточных мембранных структур, активности транспортных ферментов. В этом случае активация сосудистых миоцитов может проходить двумя способами: быстрым – посредством передачи тонического сигнала через плотные миоэндотелиальные контакты («нексусы») и медленным, связанным с изменениями проницаемости эндотелия, при котором поступление вазоактивных веществ обеспечивается специальными внутриклеточными структурами. Иначе говоря, модулирующее влияние эндотелия на гладкие миоциты может осуществляться с помощью химических и механических факторов. Среди последних ведущее значение принадлежит миоэндотелиальным контактам, число которых увеличивается с уменьшением калибра артерий, достигая максимальной величины в артериолах, выполняющих исключительно важную роль в данном виде регулирования [1, 10, 11, 13].

Ко времени появления этой концепции уже имелись материалы об избирательном распределении на люминальной поверхности эндотелия артерий рецепторов к известным медиаторам, поэтому легко объяснялись особенности реакции различных отрезков сосудистого русла на одинаковые стимулы. Впрочем, в предлагаемой теории отсутствовало важное звено, объединяющее эндотелиальный механизм регуляции с другими известными регуляторными системами, прежде всего нервной и эндокринной, а именно: наличие вещества, которое вырабатывалось бы в эндотелии в ответ на раздражение рецепторов и вызвало изменение функционального состояния эндотелиальных клеток, а затем и миоцитов.

Принято считать, что кардинальная трансформация взглядов на роль эндотелия в функционировании сосудов произошла в 1980 г. после появления в печати статьи Р. Фурчготта и Дж. Завадски [53], в которой приводились экспериментальные доказательства возможного участия эндотелия в релаксации мышечных клеток артерий. Отмечалось, в частности, что после нанесения ацетилхолина на эндотелиоциты наблюдается релаксация кусочков аорты с интактным эндотелием у кролика. При отсутствии эндотелия или обработки его атропином эндотелийзависимая реакция сосуда подавлялась. Приведенные материалы вызвали повышенный интерес и стимулировали лавинообразный поток исследований по выяснению роли эндотелия в обеспечении сосудистого тонуса. Вещество, которое синтезируется эндотелием и опосредует эти реакции, получило название «эндотелийзависимый релаксирующий фактор» (Endothelium-derived relaxing factor) [53]. Позднее он был идентифицирован как оксид азота [78]. Р. Фурчготт, Л. Игнаро и Ф. Мурад, выполнившие пионерские работы в этой области, в 1998 г. были удостоены Нобелевской премии.

Справедливости ради отметим, что термин «эндотелиальный механизм регуляции» ни в статье Р. Фурчготта и Дж. Завадски, ни в публикациях, последовавших сразу за нею, не употреблялся. Первооткрывателем эндотелиального механизма регуляции мог бы стать С. Родбард, который еще в 50–60-х годах прошлого

века высказал предположение, что на тонус сосудов способны влиять эндотелиальные клетки при изменении действующей на них со стороны движущейся крови силы вязкого трения [80, 81]. Эндотелиоциты не были основным объектом исследования ученого, тем не менее его наблюдения инициировали дальнейшие разработки по выяснению особой функции этих клеток – механочувствительности, которые стали важнейшим звеном в цепи экспериментальных доказательств регуляторных свойств эндотелия [7, 20, 56].

Недавнее открытие нового класса межклеточных посредников – газотрансммиттеров, к которым в настоящее время относят оксид азота, монооксид углерода и сероводород, вновь повлекло за собой изменение традиционных взглядов на механизмы регулирования гемодинамики.

Оксид азота (NO) является одной из наиболее важных сигнальных молекул, которая участвует во множестве физиологических и патологических процессов в организме. Вазоцептивная функция этого газа изучена, пожалуй, лучше других. Установлено, что он участвует в реализации таких сложных процессов, как вазодилатация, снижение агрегации тромбоцитов, регуляция сосудистой проницаемости [26, 34, 40, 84, 87]. Оксид азота препятствует адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию, тормозит клеточную пролиферацию, задерживая образование неointимы и утолщение сосудистой стенки, за счет чего оказывает антиатеросклеротическое действие [36, 52, 78, 87].

В настоящее время наличие оксида азота установлено в эндотелиальных клетках большинства сосудов. На химическую или механическую стимуляцию эндотелий реагирует усилением синтеза этого газа, который обеспечивает необходимую величину локального кровотока [7, 38, 84, 85]. В покое эндотелий постоянно секретирует определенные количества оксида азота, поддерживая тонус артериальных сосудов. Синтез этого газа усиливается при динамическом напряжении сократительных элементов сосуда, сниженном содержании кислорода в ткани, в ответ на выброс в кровь ацетилхолина и ряда других веществ [36, 40, 84, 86].

В определенных ситуациях (например, при острой гипоксии или кровотечении) клетки эндотелия, напротив, становятся «причиной» вазоконстрикции, как за счет снижения продукции оксида азота, так и вследствие усиленной выработки сосудосуживающих веществ. Одно из них – эндотелин, открытый в 1988 г. японским исследователем М. Янагасава [91], является мощным вазоконстриктором эндогенного происхождения, выработка которого усиливается в ответ на повреждение эндотелия сосудов [58, 90].

В организме оксид азота синтезируется клетками из L-аргинина. Этот процесс представляет собой комплексную окислительную реакцию, катализируемую ферментом NO-синтазой (NOS). Известны три ее изоформы: нейрональная (nNOS), эндотелиальная (eNOS) и индуцибельная (iNOS). Первые две постоянно находятся в цитоплазме эндотелиальных клеток,

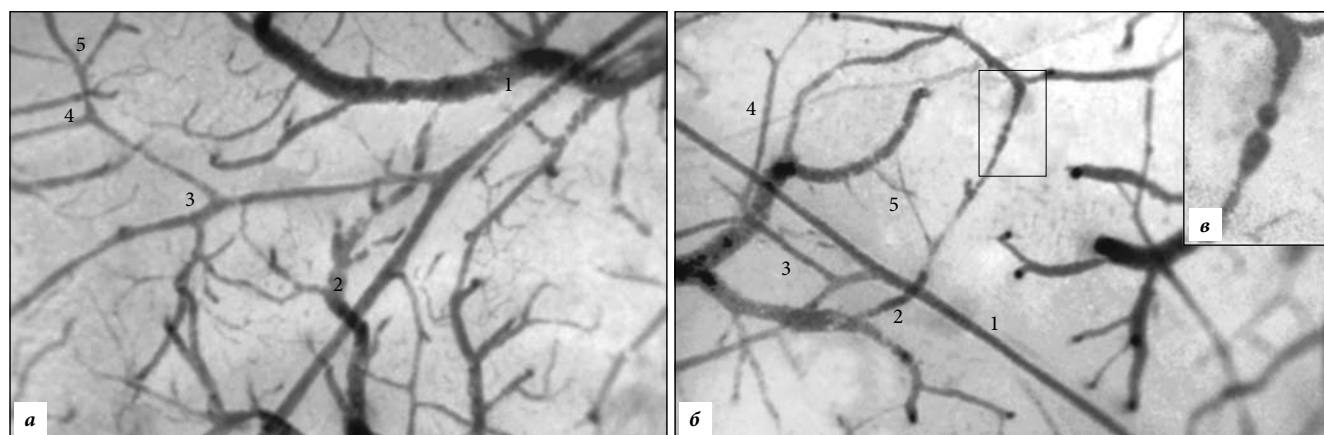


Рис. 1. Биомикроскопия мягкой оболочки головного мозга крысы:

а – пиллярная артериальная сеть на 10-й неделе гипертензии (цифрами обозначены артериальные ветви соответствующего порядка); *б* – на 16-й неделе гипертензии; *в* – деструктивные изменения сосуда, протекающие по типу «сосисочного феномена» на 16-й неделе гипертензии. *а*, *б* – $\times 100$; *в* – $\times 200$.

зависят от концентрации кальция и кальмодулина, и в ответ на рецепторную и физическую стимуляцию способствуют выделению на короткий период небольшого количества оксида азота [36, 40, 87]. Хотя eNOS является мембранно-связанной, а nNOS – цитозольной, механизм их действия сходен: Ca^{2+} под влиянием различных стимулов входит в клетку, где связывается в цитозоле в единый комплекс с кальмодулином. Комплекс «кальций–кальмодулин» выступает как кофактор и активирует NOS [41, 47, 87]. Под влиянием этих ферментов образуются очень малые количества оксида азота, которые измеряются пикомолями. Но такой концентрации оказывается достаточно для активирования клеточной гуанилатциклазы, стимулирующей, в свою очередь, образование циклического гуанозинмонофосфата. Будучи липофильной молекулой, оксид легко проникает через клеточные мембраны в соседние клетки (например, из эндотелиальных в миоциты сосудов), где циклический гуанозинмонофосфат способствует снижению уровня свободного кальция и, активируя киназу легкой цепи миозина, вызывает локальную дилатацию сосуда [40]. Впрочем, имеются данные, что оксид азота способен активировать натриево-калиевый насос наружной клеточной мембраны мышечных клеток, вызывая гиперполяризацию без участия ионов кальция [38, 41, 75]. Считается, что именно этот механизм приводит к расширению сосуда при увеличении тока крови и напряжения (например, пульсового) сосудистой стенки.

iNOS экспрессируется в макрофагах, нейтрофилах, эндотелии и мышечных клетках сосудов, в сердце и других органах, но только после индукции их бактериальными эндотоксинами и некоторыми медиаторами воспаления [59, 76]. Функциональная активность iNOS не зависит от поступления ионов кальция в клетку, поэтому она называется кальцийнезависимой, а ее активация сопровождается повышением генной транскрипции. Количество оксида азота, образующегося под влиянием iNOS, может достигать больших значений (наномолей) и сохраняться относительно длительное время. Оксид азота, продуцируемый в результате активации iNOS,

прежде всего предназначен для защиты организма. Он способствует снижению активности воспалительных клеток, гибели микроорганизмов и внутриклеточных паразитов, тормозя агрегацию тромбоцитов и улучшая местное кровообращение. В то же время в очаге воспаления накапливается продукт частичного восстановления кислорода – супероксид, количество которого при патологических ситуациях достигает значительной величины (0,01–0,1 мМ). Оксид азота и супероксид-анион подвергаются быстрому радикал-радикальному взаимодействию с образованием медиатора окислительного клеточного повреждения – пероксинитрита. Последний вызывает изменение структуры белков и липидов клеточных мембран, увеличивает агрегацию тромбоцитов [37, 74]. Эта способность iNOS зачастую играет решающую роль в нарушении структуры эндотелия с дальнейшим развитием артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемии мозга и других системных сосудистых заболеваний [74, 75].

Как показали наши наблюдения, при повышении артериального давления наличие сосудистой реакции, как, впрочем, и ее выраженность у человека, зависит от диаметра артерий мягкой мозговой оболочки и продолжительности болезни [2, 4, 24]. При экспериментальной гипертензии у крыс в течение первого месяца развития болезни уменьшение диаметра происходит преимущественно в крупных пиллярных артериях (рис. 1, а). Лишь спустя 2–3 месяца устойчивая констрикция регистрируется и в более мелких ветвях. Позднее по их ходу формируются одиночные или множественные булавовидные выбухания – «сосисочные деформации» (рис. 1, б, в), появление которых связывают со срывом ауторегуляторных процессов [2]. Иммуногистохимическое исследование показало, что вначале отложение продукта реакции определяется в лейкоцитах, находящихся в просвете сосудов, в периваскулярной ткани, а также в клетках крови, фиксированных к эндотелию (рис. 2, а, б)*. На 4-й неделе развития гипертензии в этих участках сосуда наблюдается активизация iNOS в эндотелии, а позднее и в мышечных клетках (рис. 2, в)*.

* На цветной вкладке, с. 35.

Деструктивные изменения в системе пияльных артерий при длительно текущей гипертензии, связанные с активацией iNOS и последующим ремоделированием эндотелия, провоцируют все более выраженные нарушения регуляции гемодинамики.

У человека в крупных сосудах мягкой оболочки мозга преобразования структуры эндотелия, а часто и внутренней оболочки в целом, отмечаются даже на начальных стадиях артериальной гипертензии. Выявлены изменения микрорельефа люминальной поверхности, структуры эндотелиоцитов, межклеточных контактов и субэндотелия (рис. 3, а–л). Некоторые эндотелиоциты находятся в состоянии структурно-функциональной адаптации к повышенному давлению крови, другие обнаруживают дистрофические изменения (рис. 3, ж–к). Цитоплазма эндотелиоцитов приобретает пузырчатый вид, содержит небольшое число органелл, представленных в основном агрегациями рибосом, короткими и расширенными канальцами гладкого эндоплазматического ретикулума, мелкими округлыми митохондриями с уплотненным матриксом (рис. 3, к). Наблюдаются более или менее выраженные участки десквамации эндотелия с обнажением тканевых элементов субэндотелия (рис. 3, е). При любой степени дезорганизации микрорельефа на люминальной поверхности артерий откладывается в большом количестве фибрин с прикрепленными к нему элементами крови (рис. 3, д). Нарушается пространственная ориентация складок: они образуют плотные скопления либо расходятся и прерываются, формируя «плато» неправильной формы (рис. 3, а, б). Наблюдается разрастание поперечных складок – «мостиков» (рис. 3, в), что приводит к нарушению ламинарного потока крови и повышению гидростатического давления. Эти процессы сопровождаются увеличением напряжения сдвига на эндотелии и отеком субэндотелиального слоя (рис. 3, л), в результате чего теряется контакт эндотелия с базальной мембраной, активизируется апоптоз и нарастают структурно-функциональные изменения интимы [24, 30, 36, 70]. При кратковременном действии повреждающих факторов и незначительном изменении структуры эндотелий способен выполнять регуляторную функцию в прежнем объеме, однако при продолжительном патологическом воздействии не только нарушается регуляторная функция эндотелия, но он сам начинает играть ключевую роль в развитии сосудистой патологии. Активность его клеток переключается на синтез оксидантов, агрегантов, тромбогенных факторов и эндотелинов, что приводит к повышению тонуса сосудов и еще более глубоким нарушениям регуляторной функции эндотелия.

Вазодилататорное действие оксида азота в первую очередь направлено против вазоконстрикторного эффекта эндотелинов [58, 90], т.е. функция эндотелия складывается как баланс противоположно действующих начал: усиление – ослабление сосудистого тонуса, агрегация – дезагрегация клеток крови и т.д. Конкретный результат определяется концентрацией

синтезируемых веществ, между которыми существуют строгая зависимость и равновесие.

Данные последних лет указывают на то, что регуляторная функция газотрансмиттеров, помимо оксида азота, тесно связана с другой сигнальной молекулой – монооксидом углерода (СО), оказывающим на сосуды не столь мощное, зато длительное релаксирующее действие [33, 55]. Особенно выраженный эффект монооксида углерода отмечен в отношении микроциркуляторной системы мозга [35, 42, 66]. Впрочем, еще в 1990 г. была установлена его способность подавлять сократительную активность миоцитов коронарных артерий, а несколькими годами позже – способность вызывать релаксацию изолированных мышечных клеток [57, 64]. В отличие от оксида азота сосудорасширяющий эффект монооксида углерода проявляется и в дезэндотелизированных артериях, т.е. мишенью его действия можно считать мышечные клетки сосудов [73, 77, 89].

Эндогенный монооксид углерода синтезируется в организме в микромолярных концентрациях в результате расщепления гема гемоксигеназой (Heme-Oxygenase – HO). Известны две изоформы этого фермента: индуцибельная (HO-1) и конститутивная (HO-2). Экспрессия HO-1 наблюдается в условиях гипоксии, ишемии, окислительного стресса и теплового шока [61, 63]. Гипоксия влияет на сосудистый тонус через изменение синтеза монооксида углерода, вызывая репликацию гладкомышечных клеток и накопление внеклеточного матрикса с ремоделированием сосудистой стенки [39]. Индукция HO-1, скорее всего, защищает мозг от последствий ишемии. Во всяком случае, повышение активности фермента развивается вслед за появлением повреждений в мозге в результате ишемического инсульта, достигая максимума после 12 часов реперфузии [83].

В сосудистой системе основным СО-продуцирующим ферментом является HO-2. Изучение клеточных механизмов ее экспрессии показало, что синтез монооксида углерода увеличивается в ответ на повышение цитозольной концентрации Ca^{2+} [73, 89]. Монооксид углерода активирует растворимую гуанилатциклазу, что приводит к увеличению концентрации циклического гуанозинмонофосфата в клетках. И хотя он активирует гуанилатциклазу почти в 30 раз слабее, чем оксид азота, за счет своей химической стабильности может оказывать на сосуды хотя и слабые, но долговременные тонические эффекты. Кроме того, мишенями действия монооксида углерода в гладкомышечных клетках могут быть потенциалзависимые калиевые каналы, а также Ca^{2+} -активируемые калиевые каналы [73]. Монооксид углерода увеличивает калий-зависимый ток и индуцирует гиперполяризацию в изолированных гладкомышечных клетках сосудов [64]. Приведенные материалы подтверждают, что HO-2 в миоцитах выполняет функцию модулятора сосудистого тонуса. С помощью обратной полимеразной реакции установлено, что эта изоформа фермента экспрессируется в сосудистых миоцитах, но не определяется в эндотелии [89].

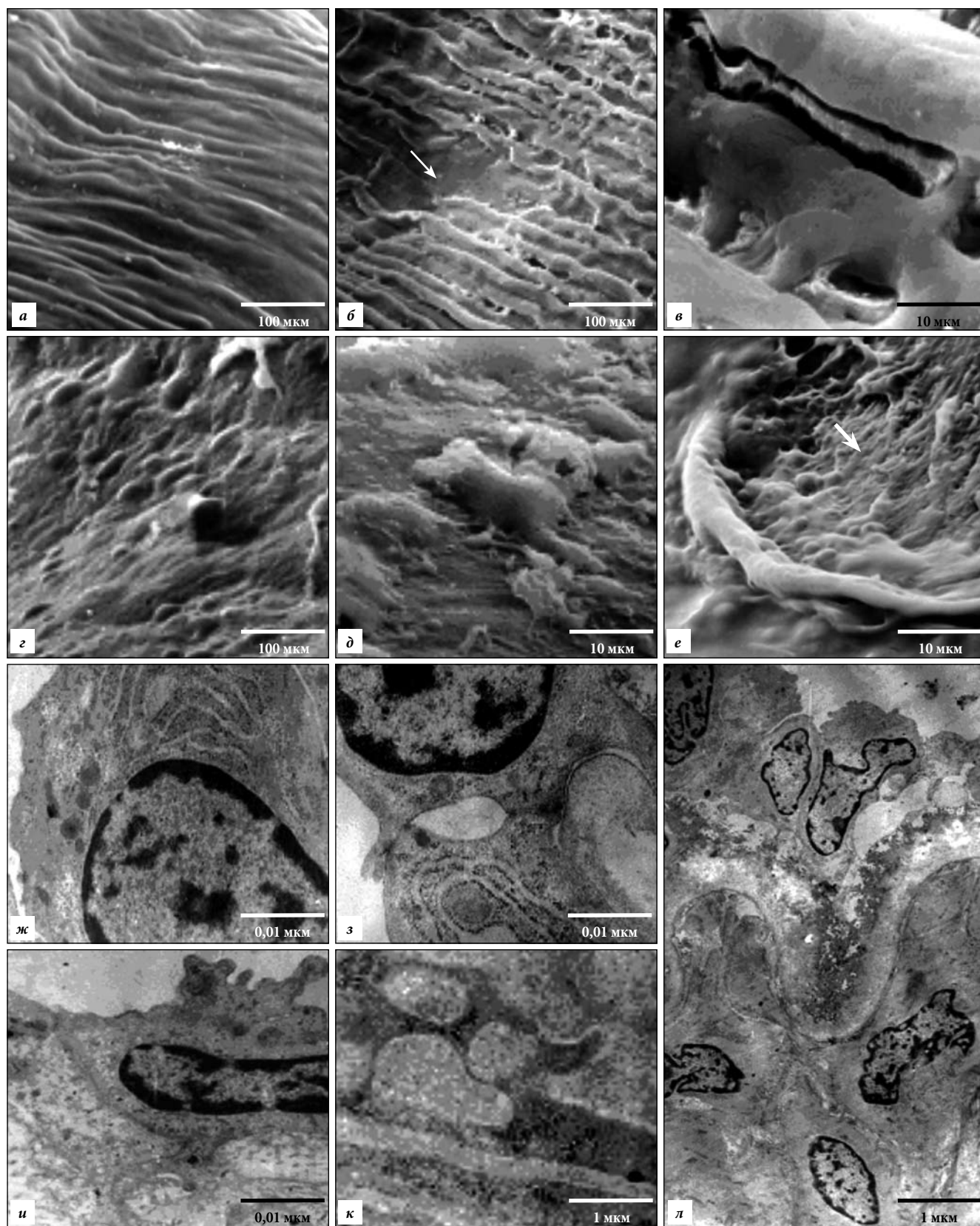


Рис. 3. Сканирующая (а-д) и трансмиссионная (ж-л) электронная микроскопия эндотелия артерий головного мозга у человека при артериальной гипертензии:

а – сглаженный рельеф люминальной поверхности артерии; б, в – многочисленные складки, соединенные между собой поперечно идущими «мостиками», с образованием «плато» неправильной формы (стрелка); г – шаровидные выпячивания на внутренней поверхности сосуда; д – отложения фибрина с прикрепленными к нему лейкоцитами; е – фибриллярная структура субэндотелия в деэндоотелизированных участках интимы (стрелка); ж – эндотелиальная клетка с хорошо развитыми элементами гранулярного эндоплазматического ретикулума и митохондриями; з – нарушение структуры межэндотелиальных контактов; и – «активные» клетки эндотелия с многочисленными цитоплазматическими микровыростами сложной формы; к – «пузырчатая» эндотелиальная клетка при апоптозе; л – изменение структуры субэндотелиального слоя.

В отличие от других газотрансмиттеров, сероводород (H_2S) образуется как в эндотелии, так и в гладкомышечных клетках, что позволяет ему выступать универсальным регулятором функций сосудов. Эндогенный сероводород синтезируется из L-цистеина преимущественно пиридоксаль-5'-фосфат-зависимыми ферментами – цистатионин- β -синтазой (Cystathionine Beta Synthase – CBS) и цистатионин- γ -лиазой (Cystathionine Gamma Lyase – CSE), которые обеспечивают разные механизмы образования этого газа. Участие CBS в синтезе сероводорода связано с конденсацией гомоцистеина с цистеином, что приводит к образованию цистатионина и сероводорода. CSE катализирует превращение цистеина в тиоцистеин, пируват и аммоний, после чего тиоцистеин неферментным путем разлагается на цистеин и сероводород [44]. Неоднократно отмечалось, что CSE участвует в синтезе сероводорода в кардиоваскулярной системе, а CBS – в нервной [43, 54, 88]. Уровень экспрессии CSE варьирует в различных сосудах с его увеличением в следующей последовательности: легочная артерия – аорта – хвостовая артерия – брыжеечная артерия [93]. Эндогенная продукция сероводорода в гомогенатах грудной аорты крыс больше, чем в воротной вене [60].

Физиологическое значение сероводорода в сосудистой системе начали изучать совсем недавно. По некоторым данным, этот газ является важнейшей составной частью эндотелийзависимого релаксирующего фактора [92]. Его применение приводит к умеренному (на 12–30 мм рт.ст.), но стойкому уменьшению артериального давления и повышению артериального давления у мышей, нокаутированных по CSE [43, 92, 95]. Физиологические концентрации сероводорода (125 мМ) *in vitro* индуцируют релаксацию аорты и воротной вены у крыс [60, 93]. Вазомоторный эффект этого соединения объясняется либо его прямым воздействием на кальциевые каналы мышечных клеток, либо на АТФ-зависимые калиевые каналы этих клеток [93, 94]. Открытие АТФ-зависимых калиевых каналов ведет к гиперполяризации гладких миоцитов, закрытию потенциалзависимых кальциевых каналов и сокращению поступления ионов кальция в клетку. Снижение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} индуцирует релаксацию миоцитов. Эффект релаксации не развивается при блокаде калиевых каналов [45]. Высказывается мнение, что сероводород является основным модулятором кальциевого гомеостаза, индуцирующим поступление ионов кальция в цитозоль клеток через кальциевые каналы L-типа. В отличие от других газотрансмиттеров, активирующих гуанилатциклазу, эффекты сероводорода связаны с увеличением синтеза циклического аденозинмонофосфата [94, 95].

В отношении эндотелийзависимого действия сероводорода мнения ученых разделились. По одним данным, в эндотелиальном слое интактных сосудов, так же как и в культуре эндотелиальных клеток, экспрессии CBS и CSE не наблюдается, а сероводород в эндотелии синтезируется 3-меркаптопируватом сульфуртрансферазой и цистеинаминотрансферазой [82, 93, 94]. По

другим данным, в эндотелии брыжеечных артерий у нормальных животных селективно определяется только активность CSE, которая принимает непосредственное участие в образовании этого газа [54, 88].

Нет ясности и в отношении механизма эндотелийзависимой вазорелаксации, индуцированной сероводородом. Приводятся материалы, что в отличие от сосудистых миоцитов гиперполяризация эндотелия брыжеечных артерий у крысы не связана с АТФ-зависимыми калиевыми каналами [45, 48]. Вместе с тем имеются сведения, что эндотелийзависимая гиперполяризация тех же сосудов у крыс обеспечивает рефлекторное открытие этих каналов, а применение блокатора калиевых каналов глибенкломида уменьшает вызванную ацетилхолином гиперполяризацию брыжеечной артерии почти на 70% [38, 67, 72]. При удалении эндотелия релаксирующий эффект сероводорода значительно ослабляется, но полностью не исчезает [54, 88]. Аппликация препаратов, блокирующих действие эндотелийзависимого релаксирующего фактора, на внутреннюю поверхность аорты приводит к уменьшению вазорелаксирующего эффекта сероводорода [48, 92, 93]. На этом основании ученые приходят к выводу, что в интактном эндотелии сероводород может обеспечивать дополнительное высвобождение эндотелийзависимого релаксирующего фактора, потенцируя и пролонгируя его действие.

По нашим данным, в эндотелии церебральных артерий возможна экспрессия обоих ферментов, участвующих в синтезе сероводорода, – и CBS, и CSE. Все зависит от типа сосудов, их диаметра и локализации относительно поверхности мозга. Иммуногистохимическим методом CBS выявляется в эндотелии мелких пиальных и внутримозговых артериол (рис. 4, а–г)*, а также в стенке капилляров, нейронах и сосудистых нервах (рис. 4, д–л)*. Во внутренней сонной артерии и крупных пиальных ветвях диаметром 60–100 мкм определяется активность только CSE, причем преимущественно в миоцитах. В ветвях диаметром около 30 мкм она экспрессируется в эндотелии и мышечных клетках, а в более мелких пиальных и внутримозговых сосудах – только в эндотелии (рис. 4, з–л)*. Наряду с энзимопозитивными сосудами регистрируется достаточно большое количество пиальных и внутримозговых артерий, в стенке которых данные ферменты не выявляются.

Имеются немногочисленные материалы, позволяющие считать, что участие эндотелия в регуляции функций сосудов обеспечивается тесным взаимодействием всех трех сигнальных молекул, которые вместе составляют, по-видимому, единую функциональную систему – эндотелийзависимый фактор гиперполяризации (EDHF – Endothelium-derived hyperpolarizing factor) [38, 54, 88]. Такое название было предложено в связи с тем, что любое проявление активности этого фактора включает основной компонент – гиперполяризацию эндотелиоцитов, после чего электрический сигнал, генерируемый в этих клетках, посредством миоэндотелиальных соединений вызывает возбуждение миоцитов [38, 67].

* На цветной вкладке, с. 35.

Есть основание полагать, что оксид азота является лишь инициирующим звеном эндотелийзависимого фактора гиперполяризации, обеспечивающим начальный этап сосудистой реакции [48, 67]. Затем сигналы трансформируются и пролонгируются или посредством монооксида углерода, который способствует повышению внутриклеточного содержания циклического гуанозинмонофосфата, или сероводорода, стимулирующего образование циклического аденозинмонофосфата, или при совместном действии монооксида углерода и сероводорода. Известно, что вазорелаксация, индуцированная сероводородом, значительно ослабляется при аппликации блокатора NOS – L-NAME, что свидетельствует о взаимосвязи эндотелийзависимых реакций оксида азота и сероводорода [34, 88, 89, 94]. Отмечается также тесное функциональное взаимодействие, существующее между оксидом азота и монооксидом углерода, где первый выступает ретроградным мессенджером для СО-сигнализации [62, 69]. Впрочем, имеются материалы, свидетельствующие о том, что эти газы не только не оказывают взаимомодулирующего влияния, а напротив, выступают независимо друг от друга или оказывают на сосуды противоположное действие. Так, одновременное применение доноров оксида азота и сероводорода подавляет релаксирующий эффект оксида азота: низкие концентрации сероводорода модулируют нитроксидзависимые эффекты ацетилхолина и гистамина, не оказывая влияния на вазомоторное действие изопrenalина [68, 96].

Приведенные материалы лишь в малой степени отражают многочисленные противоречия, возникающие при изучении взаимодействия газотрансмиттеров в процессе регулирования гемодинамики. Во многом они обусловлены тем, что предметом анализа служили данные, полученные на неодинаковых по строению и функциональному поведению сосудах. Несмотря на то что уровень экспрессии NOS, HO-2 или CSE в артериях разного типа и расположенных в различных частях тела заметно отличается [26, 41, 60, 93], попыток связать эндотелийзависимые реакции этих сигнальных молекул (каждой в отдельности или при их взаимодействии) с особенностями структурно-функциональной организации сосудов, насколько нам известно, предпринято не было. Отсутствие таких данных во многом объясняется тем, что большинство методов, использованных для изучения газотрансмиттеров, оказались неспособными справиться с этой задачей. Большую помощь в ее решении могли бы оказать современные морфологические методы исследования газотрансмиттерных систем. Однако иммунолокализация ферментов синтеза этих сигнальных молекул в стенке церебральных сосудов различного типа изучена довольно слабо. Имеющиеся материалы противоречивы и не всегда последовательны и потому требуют дальнейших уточнений как в отношении сосудистой системы мозга, так и других органов.

Подводя итоги, заметим, что закрепление за эндотелием роли решающего звена в процессе управления функциями сосудов – наиболее важное событие последнего

времени в физиологии кровообращения. До признания этого, казалось бы, очевидного факта, прошло немало времени, в течение которого свершилось немало открытий, что способствовало трансформации взглядов на значение эндотелия в регуляции гемодинамики – от полного отрицания до признания едва ли единственным механизмом в этом процессе. И первый, и второй подходы к решению данной проблемы, по сути, метафизичны и вряд ли соответствуют действительному положению вещей. Опыт многолетнего изучения проблемы подсказывает, что регулярное и уравновешенное кровоснабжение головного мозга – результат взаимодействия нескольких механизмов. Не вызывает сомнений, что в реализации сложного процесса управления гемодинамикой активное участие принимает эндотелий сосудов, о значении которого в функциях артерий, артериол или капилляров мозга догадки пока явно доминируют над фактами. Поэтому исследование эндотелиального механизма регуляции в сосудах разного типа следует рассматривать в качестве приоритетной научной проблемы. Попытки ее решения, несомненно, приведут к появлению новых плодотворных гипотез, что позволит установить истинное значение эндотелия в единой системе управления мозговым кровообращением.

И последнее. Бесспорен огромный вклад П.А. Мотавкина в развитие современных представлений о регуляторных свойствах сосудистого эндотелия, как и приоритет в использовании термина «эндотелиальный (интимальный) механизм регуляции». Остается только сожалеть, что ни этот факт, ни пионерские работы, выполненные учеными-морфологами Владивостокского медицинского университета для обоснования данной концепции, не стали достоянием широкого круга специалистов в мире, так и не получив до сих пор должной оценки у научной общественности.

References

1. Baramidze D.G., Mchedlishvili G.I. Operation of microvascular mechanisms in pial arteries, *Fiziol. zhurn. SSSR*. 1975. Vol. 61, No. 3. P.1493–1500.
2. Gannushkina I.V., Lebedeva N.V. Hypertensive encephalopathy. M.: Medicina, 1987. 224 p.
3. Kocjuba A.E., Chertok V.M. Nitroxide containing elements of sensory innervations in cerebral arteries, *Pacific Medical Journal*. 2009. No. 2. P. 69–72.
4. Kocjuba A.E., Babich E.V., Chertok V.M. Vasomotor innervations of the human brain arteries soft shell with different diameters in hypertension, *Zh. nevrolog. i psikiatrii*. 2009. No. 9. P.56–62.
5. Kocjuba A.E., Kocjuba E.P., Chertok V.M. The nitroxidergic nerves of intracerebral vessels, *Morfologiya*. 2009. Vol. 135, No. 2. P. 27–32.
6. Kocjuba A.E., Chertok V.M., Babich E.V. The nitroxidergic neurons of human bulbar vasomotor center in hypertension, *Zhurn. nevrolog. i psikiatrii*. 2010. No. 2. P 61–65.
7. Melkumjanc A.M., Balashov S.A. The mechanosensitive of arterial endothelium. Tver: Triada, 2005. 208 p.
8. Motavkin P.A. About spinal sensory innervation of the intraorgan brain blood vessels, *Dokl. AN SSSR*. 1960. Vol. 133, No. 6. P. 1509–1511.
9. Motavkin P.A. What and how innervated in the brain? *Morfologiya*. 2007. No. 1. P. 82–84.
10. Motavkin P.A., Chertok V.M. The histophysiology of vascular mechanisms in cerebral circulation. M.: Medicina, 1980. 132 p.

11. Motavkin P.A., Chertok V.M. The ultrastructure of nerve arteries in brain base, *Arhiv anat., gistol. i jembriol.* 1979. Vol. 76, No. 1. P. 13–19.
12. Motavkin P.A., Markina L.D., Bozhko G.G. The comparative morphology of cerebral blood flow vascular mechanisms in vertebrates. M.: Nauka, 1981. 206 p.
13. Motavkin P.A., Chertok V.M., Pigolkin Ju.I. The morphological researches of cerebral blood flow regulatory mechanisms, *Arh. anat., gistol. i jembriol.* 1982. No. 6. P. 42–49.
14. Motavkin P.A., Pigolkin Ju.I., Lomakin A.V., Chertok V.M. The receptor glomeruli and their ultrastructural organization in the arteries of the human pia mater, *Arhiv anat., gistol. i jembriol.* 1989. No. 9. P. 14–19.
15. Motavkin P.A., Pigolkin Ju.I., Kaminskij Ju.V. The histophysiology circulation in the spinal cord. M.: Nauka. 1994. 232 p.
16. Motavkin P.A., Chertok V.M. The brain innervation, *Pacific Medical Journal.* 2008. No. 3. P. 11–23.
17. Mchedlishvili G.I. The function of the brain vascular mechanisms. Its role in the regulation and in the pathology of cerebral circulation. L.: Nauka, 1968. 200 p.
18. Mchedlishvili G.I., Nikolajshvili L.S. The researches of the blood supply correlation physiological mechanisms and the functional state of the cerebral cortex, *Fiziol. zhurn. SSSR.* 1966. Vol. 52, No. 5. P. 380–386.
19. Mchedlishvili G.I., Nikolajshvili L.S., Antija R.V. The researches of pial arteries response mechanisms in hyper- and hypotension, *Fiziol. zhurn. SSSR.* 1976. Vol. 62, No. 3. P. 104–114.
20. Smeshko V.N., Hajutin V.M. The sensitivity of the muscle-type arteries to the blood flow, *Fiziol. zhurn. SSSR.* 1979. Vol. 65, No. 2. P. 291–298.
21. Chertok V.M. The functional morphology of the base brain arteries: thesis. Vladivostok, 1977. 225 p.
22. Chertok V.M., Pigolkin Ju.I., Motavkin P.A. Cholinergic and adrenergic innervation of the human intracerebral arteries in ontogeny, *Arh. anat., gistol. i jembriol.* 1983. Vol. 84, No. 2. P. 22–29.
23. Chertok V.M., Pigolkin Ju.I., Miroshnichenko N.V. Histochemical characteristics of the human brain capillary bed during aging and atherosclerosis, *Zh. nevroptol. i psikiatrii.* 1984. Vol. 76, No. 7. P. 991–993.
24. Chertok V.M., Pigolkin Ju.I. Structural changes of the brain soft membrane endarterium in atherosclerosis, *Zh. nevroptol. i psikiatrii.* 1987. Vol. 82, No. 7. P. 992–995.
25. Chertok V.M., Pigolkin Ju.I., Motavkin P.A. The comparative researches of cholinergic and adrenergic innervation into human and some animals brain, *Arh. anat., gistol. i jembriol.* 1989. Vol. 96, No. 4. P. 28–33.
26. Chertok V.M., Kocjuba A.E., Bessalova E.P. The role of nitric oxide in the reaction of blood vessels to laser irradiation, *Bull. eksperim. biol. i med.* 2008. Vol. 145, No. 6. P. 699–703.
27. Chertok V.M., Kocjuba A.E. NO-positive neurons in some nuclei of human bulbar vasomotor under hypertension, *Bjull. jeksperim. biol. i med.* 2009. Vol. 147, No. 5. P. 571–575.
28. Chertok V.M., Kocjuba A.E. Nitric oxide in the mechanisms of the cerebral afferent innervation arteries, *Citologija.* 2010. Vol. 52, No. 1. P. 24–29.
29. Chertok V.M., Kocjuba A.E. The receptor system of human brain vascular under hypertension, *Zh. nevroptol. i psikiatrii.* 2010. No. 10. P. 40–47.
30. Chertok V.M., Kocjuba A.E., Babich E.V. The intima ultrastructure of the human pial arteries under hypertension, *Morfologija.* 2009. No. 5. P. 50–54.
31. Chertok V.M., Kocjuba A.E. Age-related changes of ergic neurons in some medulla oblongata nuclei of rat, *Ontogenez.* 2010. Vol. 41, No. 3. P. 1–9.
32. Chertok V.M., Kocjuba A.E., Kocjuba E.P. Serotonin and nitroxidergic medulla neurons in rats, *Morfologija.* 2011. No. 1. P. 32–37.
33. Achouh P.E., Simonet S., Fabiani J.-N., Verbeuren T.J. Carbon monoxide induces relaxation of human internal thoracic and radial arterial grafts, *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2008. Vol. 7, No. 6. P. 959–962.
34. Ali M.Y., Ping C.Y., Mok Y.Y. et al. Regulation of vascular nitric oxide in vitro and in vivo; a new role for endogenous hydrogen sulphide? *Br. J. Pharmacol.* 2006. Vol. 149. P. 625–634.
35. Andresen J.J., Shafi N.I., Durante W., Bryan R.M. Effects of carbon monoxide and heme oxygenase inhibitors in cerebral vessels of rats and mice, *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006. Vol. 291. P. H223–H230.
36. Becker B.F., Heindl B., Kupatt C., Zahler S. Endothelial function and hemostasis, *Z. Kardiol.* 2000. Vol. 89, No. 7. P. 160.
37. Beckman J., Beckman T., Chen J. et al. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implication for endothelial injury from nitric oxide and superoxide, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990. Vol. 87. P. 1620–1622.
38. Bellian J., Thuillez C., Joannides R. Contribution of endothelium-derived hyperpolarizing factors to the regulation of vascular tone in humans, *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 22. P. 363–377.
39. Bergeron M., Ferriero D.M., Vreman H.J. et al. Hypoxia-ischemia, but not hypoxia alone, induces the expression of heme oxygenase-1 (HSP32) in newborn rat brain, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1997. Vol. 17. P. 647–658.
40. Boo Y.C., Jo H. Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: role of protein kinases, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2003. Vol. 285, No. 3. P. 499–508.
41. Brandes R.P., Schmitz-Winnenthal F.H., Félétou M. et al. An endothelium-dependent hyperpolarizing factor distinct from NO and prostacyclin is major endothelium-dependent vasodilator in resistant vessels of wild-type and endothelial NO synthase knockout mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. Vol. 97. P. 9747–9752.
42. Brian J. E., Heistad D.D., Faraci F.M. Effect of carbon monoxide on rabbit cerebral arteries, *Stroke.* 1994. Vol. 25. P. 639–644.
43. Catalano C., Rastelli S. Blood pressure control: hydrogen sulfide, a new gasotransmitter, takes stage, *Nephrol. Dial. Transpl.* 2009. Vol. 24, No. 5. P. 1394–1396.
44. Chen X., Jhee K.H., Kruger W.D. Production of the neuromodulator H₂S by cystathionine beta-synthase via the condensation of cysteine and homocysteine, *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. P. 52082–52086.
45. Cheng Y., Ndisang J.F., Tang G. et al. Hydrogen sulfide-induced relaxation of resistance mesenteric artery beds of rats, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. Vol. 287. P. H2316–H2323.
46. Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Babich E.V. Nitroxidergic neurons in nuclei of human and rat medulla oblongata, *Cell and Tissue Biology.* 2009. Vol. 3, No. 4. P. 335–339.
47. Cohen R.A., Adachi T. Nitric-oxide-induced vasodilatation: regulation by physiologic S-glutathiolation and pathologic oxidation of the sarcoplasmic endoplasmic reticulum calcium ATPase, *Trends Cardiovasc. Med.* 2006. Vol. 16. P. 109–114.
48. Félétou M., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived hyperpolarization: past beliefs and present facts, *Ann. Med.* 2007. Vol. 39. P. 495–516.
49. Fleming I., Busse R. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003. 284, No. 1. P. R1–12.
50. Florey H.W. The endothelial cell, *Br. Med. J.* 1966. Vol. 2. P. 487–489.
51. Folkow B.W. Description of the miogenic hypothesis, *Circ. Res.* Vol. 14–15, suppl. 1. P. 279.
52. Freedman J.E., Loscalzo J. Nitric oxide and its relationship to thrombotic disorders, *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1, No. 6. P. 1183–1188.
53. Furchgott R.F., Zawadzki J.W. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of vascular smooth muscle by acetylcholine, *Nature.* 1980. Vol. 286. P. 373–376.
54. Gadalla M.M., Snyder S.H. Hydrogen sulfide as a gasotransmitter, *J. Neurochem.* 2010. Vol. 113. P. 14–26.
55. Gagov H., Kadinov B., Hristov K. et al. Role of constitutively expressed heme oxygenase-2 in the regulation of guinea pig coronary artery tone, *Pflügers Arch. Eur. J. of Physiol.*, 2003. Vol. 446, No. 4. P. 412–421.
56. Gerova M., Smiesko V., Gero J., Batza E. Dilatation of conduit coronary artery induced by high blood flow, *Physiol. Bohemoslov.* 1983. Vol. 32, No. 1. P. 55–63.

57. Graser T., Vedernikov Y.P., Li D.S. Study on the mechanism of carbon monoxide induced endothelium-independent relaxation in porcine coronary artery and vein, *Biomed. Biochim. Acta*. 1990. Vol. 49. P.293–296.
58. Grossman J. D., Morgan J. P. Cardiovascular effects of endothelin, *New Physiol. Sci.* 1997. Vol. 12. P. 113–117.
59. Hibbs J.D., Westenfelder C., Taintor R. et al. Evidence for cytokine-inducible nitric oxide synthesis from L-arginine in patients receiving interleukin-2 therapy, *J. Clin. Invest.* 1992. Vol. 89. P. 867–877.
60. Hosoki R., Matsuki N., Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997. Vol. 237. P. 527–531.
61. Imai T., Morita T., Shindo T. et al. Vascular smooth muscle cell-directed overexpression of heme oxygenase-1 elevates blood pressure through attenuation of nitric oxide-induced vasodilation in mice, *Circ Res.* 2001. Vol. 89. P. 55–62.
62. Ishikawa M., Kajimura M., Adachi T., Maruyama K. Carbon monoxide from heme oxygenase-2 is a tonic regulator against NO-dependent vasodilatation in the adult rat cerebral microcirculation, *Circ. Res.* 2005. Vol. 97. P. 104–119.
63. Jones W., Durante W., Korthuis R.J. Heme Oxygenase-1 deficiency leads to alteration of soluble guanylate cyclase redox regulation, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010. Vol. 335, No. 1. P. 85–91.
64. Johnson FK, Johnson RA. Carbon monoxide promotes endothelium-dependent constriction of isolated gracilis muscle arterioles, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003. Vol. 285. P. R536–R541.
65. Kanu A., Whitfield J., Leffler C.W. Carbon monoxide contributes to hypotension-induced cerebrovascular vasodilation in piglets, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 291, No. 5. P. H2409–H2414.
66. Leffler C.W., Nasjletti A., Yu C. et al. Carbon monoxide and cerebral microvascular tone in newborn pigs, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1999. Vol. 276. P. H1641–H1646.
67. Luksha L., Agewall S., Kublickiene K. Endothelium-derived hyperpolarizing factor in vascular physiology and cardiovascular disease, *Atherosclerosis*, 2009. Vol. 202. P. 330–334.
68. Mathai J. C., Missner A., Kugler P. et al. No. facilitator required for membrane transport of hydrogen sulfide, *PNAS*. 2009. Vol. 106. P. 16633–16638.
69. Maulik N., Engelman D.T., Watanabe M. et al. Nitric oxide a retrograde messenger for carbon monoxide signaling in ischemic heart, *Mol. Cell. Biochem.* 1996. Vol. 157, No. 1–2. P. 75–86.
70. Meredith J. E., Fazeli B., Schwartz M.A. The extracellular matrix as a mediator of apoptosis, *Mol. Biol. Cell*, 1993. No. 4. P. H953–961.
71. Meyer J. S., Gotoh F. Interaction of cerebral hemodynamics and metabolism, *Neurology*. 1961. Vol. 11. P. 46–65.
72. Mustafa A.K., Gadalla M.M., Snyder S.H. Signaling by Gasotransmitters, *Sci. Signal*. 2009. Vol. 2, No. 68. P. 2.
73. Naik J.S., Walker B.R. Heme-oxygenase-mediated vasodilation involves vascular smooth muscle cell hyperpolarization, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. Vol. 285. P. H220–H228.
74. Nakaki T. Physiological and clinical significance of NO (nitric oxide) – a review, *Keio J. Med.* 1994. Vol. 43. P. 15–26.
75. Nathan C., Xie Q. Nitric oxide synthases: roles, tolls and controls, *Cell*. 1994. Vol. 79. P.915–918.
76. Nussler A.K., Di S.M., Billiar T.R. et al. Stimulation of the nitric oxide synthase pathway in human hepatocytes by cytokines and endotoxin, *J. Exp. Med.* 1992. Vol. 176. P. 261–264.
77. Qin X., Kwansa H., Bucci E. et al. Role of heme oxygenase-2 in pial arteriolar response to acetylcholine in mice with and without transfusion of cell-free hemoglobin polymers, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008. Vol. 295. P. R498–R504.
78. Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor, *Nature*. 1987. Vol. 327. P. 534–526.
79. Reivich M. Arterial pCO₂ and cerebral hemodynamics, *Am. J. Physiol.* 1964. Vol. 206. P. 25–35.
80. Rodbard S. Vascular modifications induced by flow, *Am. Heart. J.* 1956. Vol. 51. P. 926.
81. Rodbard S. Dynamics of blood flow in stenotic vascular lesions, *Am. Heart. J.* 1966. Vol. 72. P. 698–704.
82. Shibuya N., Mikami Y., Kimura Y. et al. Expresses 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase and produces hydrogen sulfide, *J. Biochem.* 2009. Vol. 146, N 5. P.623–626.
83. Takeda A., Onodera H., Sugimoto A. et al. Increased expression of heme oxygenase mRNA in rat brain following transient forebrain ischemia, *Brain Res.* 1994. Vol. 666, No. 1. P. 120–124.
84. Toda N., Ayajiki K., Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: recent advances, *Pharmacol. Rev.* 2009. Vol. 61, No. 1. P. 62–97.
85. Toda N., Okamura T. Modulation of renal blood flow and vascular tone by neuronal nitric oxide synthase-derived nitric oxide, *J. Vasc. Res.* 2011. Vol. 48, No. 1. P. 1–10.
86. Vanhoutte P. M., Mombouli J.V. Vascular endothelium: vasoactive mediators, *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1996. Vol. 39. P. 229–238.
87. Walford G., Loscalzo J. Nitric oxide in vascular biology, *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1, No. 10. P. 2112–2118.
88. Wang R. Two's company, three's a crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter? *FASEB J.* 2002. Vol. 16. P. 1792–1798.
89. Wang R., Wang Z., Wu L. Carbon monoxide-induced vasorelaxation and the underlying mechanisms, *Br. J. Pharmacol.* 1997. Vol. 121. P. 927–934.
90. Wedgwood S., Black S.M. Endothelial 1 decreases endothelial NOS expression and activity through ETA receptor-mediated generation of hydrogen peroxide, *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2005. Vol. 288, No. 3. P. 480–487.
91. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., Goto K., Masaki T. A novel peptide vasoconstrictor, endothelin, is produced by vascular endothelium and modulates smooth muscle Ca²⁺ channels, *J. Hypertens.* 1988. Vol. 6. P. 188–191.
92. Yang G., Wu L., Jiang B. et al. H₂S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine γ-lyase, *Science*. 2008. Vol. 322. P. 587–590.
93. Zhao W., Zhang J., Lu Y., Wang R. The vasorelaxant effect of H(2) S as a novel endogenous gaseous K (ATP) channel opener, *EMBO J.* 2001. Vol. 20. P. 6008–6016.
94. Zhao W., Wang R. H₂S-induced vasorelaxation and underlying cellular and molecular mechanisms, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002. Vol. 283. P. H474–480.
95. Zoccali C., Catalano C., Rastelli S. Blood pressure control: hydrogen sulfide, a new gasotransmitter, takes stage, *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. P. 1394–1396.
96. Zhong G., Chen F., Cheng Y. et al. The role of hydrogen sulfide generation in the pathogenesis of hypertension in rats induced by inhibition of nitric oxide synthase, *J. Hypertens.* 2003. Vol. 21. P. 1879–1885.

Поступила в редакцию 08.04.2011.

ENDOTHELIAL (INTIMAL) MECHANISM OF CEREBRAL HEMODYNAMICS REGULATION: CHANGING VIEWS

V.M. Chertok, A.E. Kotsyuba

Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Summary – The literature overview describes modern standpoints about the role of vessel endothelium in regulating cerebral hemodynamics – from complete denial of this possibility to recognition of the leading role of endothelial mechanism in controlling vessel functions. The paper summarises results of authors' researches and literature over the last fifty years into the endothelial (intimal) mechanism of blood circulation regulation. As reported, the adequate blood supply of brain results from interaction between several mechanisms. Researching these mechanisms will allow identify the role of endothelium in the single system of blood supply of brain.

Key words: endothelium, nitric oxide, carbon monoxide, hydrogen sulphide.

Pacific Medical Journal, 2012, No. 2, p. 17–26.