

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Нелли Рафиковна УЗБЕКОВА
Нодира Мухтаровна БАДАЛБАЕВА
Сергей Александрович КИТЬЯН
Хикматилло Хусанбаевич РАХИМОВ
Нодира Абдумуминовна ЮСУПОВА
Кафедра Пропедевтики внутренних болезней
Кафедра факультетской терапии
Андижанский государственный медицинский институт,
Андижан, Узбекистан.

БИОЛОГИЧЕСКИЙ (СОСУДИСТЫЙ) ВОЗРАСТ ЧЕЛОВЕКА. МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

For citation: N.R. Uzbekova, N.M. Badalbaeva, S.A. Kityan, H. H.Rakhimov HUMAN BIOLOGIC (VESSEL) AGE. MECHANIZMS OF VESEL WALL AGEING Journal of Biomedicine and Practice. 2021, vol. 6, issue 2, pp. 142-148

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2021-2-24>

АННОТАЦИЯ

Возраст является общепризнанным фактором риска сердечно – сосудистых заболеваний (ССЗ). Одним из основных факторов старения человека является биологический возраст сосудов человека или сосудистый возраст человека. Основными механизмами сосудистого старения являются: окислительный стресс, хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, апоптоз эндотелиальных клеток, повреждение эндотелиальных прогениторных клеток EPCs, репликативное старение эндотелиальных клеток, дисрегуляция циркадной системы, артериальная жесткость. Понимание механизмов, лежащих в основе возрастных патофизиологических изменений сосудов важно и необходимо для разработки новых методов патогенетического лечения.

Ключевые слова: сосудистый возраст, сосудистое старения.

Nelli Rafikovna UZBEKOVA
Nodira Mukhtarovna BADALBAEVA
Sergey Aleksandrovich KITTYAN
Hikmatillo Husanbaevich RAKHIMOV
Department of Propaedeutics of internal disease
Andijan state medical institute, Andijan, Uzbekistan.

HUMAN BIOLOGIC (VESSEL) AGE. MECHANIZMS OF VESEL WALL AGEING

ANNOTATION

The age is common risk factor for cardiovascular diseases (CVD). One of the main risk factors for ageing is biologic age of vessels or vessel ageing. Main mechanisms of vessel ageing are oxidative stress, chronic inflammation, endothelial dysfunction, apoptosis of endothelial cells, damage of endothelial EPCs progenitor cells functions, replication ageing of endothelial cells, dysregulation of circadian system, arterial stiffness. Understanding of the mechanisms that lead to ageing pathophysiological changes in vessels is important and necessary for novel methods of pathogenetic treatment.

Key words: vessel age, vessel wall ageing.

Нелли Рафиковна УЗБЕКОВА
Нодира Мухтаровна БАДАЛБАЕВА
Сергей Александрович КИТЬЯН
Хикматилло Хусанбаевич РАХИМОВ
Кафедра Ички кассаликлар пропедевтикаси
Андижон давлат тиббиет институти, Андижон, Ўзбекистон.

ОДАМНИНГ БИОЛОГИК (КОН ТОМИРЛАРНИНГ) ЕШИ. КОН ТОМИР ДЕВОРЛАР КАРИЛИК МЕХАНИЗМЛАРИ

АННОТАЦИЯ

Еш - юрак-кон томир касалликлари (ЮКТК) учун хафли омил. Инсон каришининг асосий омилларидан бири бу инсон томирларнинг биологик еши еки инсонинг кон томир еши. Кон томирларнинг асосий механизмлари куйдагилардир: оксидловчи стресс, сурункали ялигланиш, эндотелиал дисфункция, эндотелиал хужайралари апоптоз, EPCs хужайраларинг эндотелиал прогенитор хужайраларига зарар, эндотелиал хужайраларининг репликатив кариши, циркад тизимининг бузилиши, артериал каттиклик. Кон томирларида ешга боглик патофизиологик узгаришларининг асосини тушуниш мухимдир ва патогенетик даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқиш учун зарурдир.

Калит сузлари: кон томир еши, кон томир деворлар карилик .

Сердечно - сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. По данным ВОЗ ежегодная смертность от ССЗ в мире составляет 18 млн. человек, составляя до 30 % от всех смертей. Одним из основных факторов старения человека является биологический возраст сосудов человека или сосудистый возраст человека [3,5,9] .

Исторически магистральные сосуды считались пассивными участниками транспорта и перераспределения крови. Недавние исследования показали, что они являются самостоятельно функционирующим органом, обладающим эндокринными и паракринными функциями, а также смягчающим пульсовую волну [5,10]. Стенка артерий представлена 3 слоями: внутренний слой, состоящий из плоского эндотелия; средний, образованный гладкой мускулатурой и эластическими волокнами и наружный слой фиброзной соединительной ткани, содержащей коллаген. Различают сосуды мышечного, смешанного и эластического типов. В стенке артерий мышечного типа хорошо развита средняя оболочка. К сосудам смешанного типа относятся сонная и подключичная артерии. К артериям эластического типа относятся аорта и легочной ствол. Крупным сосудам, расположенным вблизи сердца (аорта, подключичная и сонная артерии), приходится выдерживать большое давление крови, поэтому они имеют толстые стенки, средний слой состоит из эластических волокон и во время систолы они могут растягиваться не разрываясь [5,8,10].

Артериальная система обладает двумя различными взаимосвязанными функциями: проводящей и буферной [14]. Первая функция заключается в доставке адекватного количества крови от сердца к периферическим тканям; вторая – в сглаживании пульсовых колебаний АД. Проводящая функция определяется, главным образом, шириной просвета артериол и мелких

артерий и характеризуется величиной общего периферического сопротивления, заключающегося в доставке адекватного количества крови к периферическим тканям в соответствии с их потребностями [3,8,14].

Демпфирующая функция зависит от эластических свойств крупных артерий, прежде всего аорты [3,5]. Механизмы преобразования сердечного выброса в непрерывный кровоток по капиллярам обозначается как «эффект Windkessel» или «механизм компрессионной камеры» [3,5]. Во время систолы из левого желудочка сердца в аорту поступает порция крови – ударный объем сердца. В норме примерно 50% ударного объема направляется прямо к периферическим тканям, в то время как оставшиеся

50 % накапливаются в аорте, растягивая ее стенки [1,5]. При этом часть энергии, производимой сердцем, аккумулируется в растянутых стенках аорты. В диастолу эта энергия отдается аортой при выдавливании депонированной крови в направлении капилляров. Для эффективности демпфирующей функции важно, чтобы энергия, расходуемая на растяжение артерий и последующую отдачу, была как можно меньше. То есть САД, создаваемое при данном ударном объеме, должно быть низким, насколько это возможно [1,5,14].

Возраст является общепризнанным фактором риска (ФР) ССЗ [1,6,7]. С возрастом происходят структурные изменения стенки сосудов, главным образом артерий эластического типа, в которых сначала утолщается комплекс интима - медиа сосуда (КИМ), затем происходят фиброзно-склеротические изменения стенки сосуда, увеличивается экстрацеллюлярный матрикс и количество гладкомышечных клеток [1,3]. Постепенно изменяется структура коллагена и эластина, которые повреждаются продуктами гликозилирования. Отложение солей кальция делает стенку сосуда более твердой и жесткой, разрушается эластическая мембрана, усиливается синтез коллагена, что еще больше увеличивает жесткость артерий [1,3]. При старении утолщается стенка аорты за счет интимы, толщина КИМ увеличивается в 3 раза, просвет сосудов уменьшается [3,5].

С возрастом также происходят и функциональные изменения сосудов [3,5]. Наиболее выраженные изменения характерны для артерий эластического типа, главным образом аорты. Увеличение жесткости аорты сопровождается ее расширением, удлинением и извилистостью. Однако эти изменения не компенсируют повышение эластического сопротивления артериальной системы, вызванного уменьшением просвета сосудов и изменением биохимических свойств артериальной стенки. Сосуды мышечного типа изменяются относительно мало [3,5,6].

В молодом возрасте жесткость артерий повышается от минимальной в крупных сосудах эластического типа до максимальной в артериях мышечного типа [14]. Такое повышение градиента жесткости является необходимым условием деятельности сердца и сосудов как единого целого. С возрастом физиологический градиент артериальной жесткости меняется: первоначально ориентированный градиент повышения артериальной жесткости в направлении от центра к периферии, на поздних этапах онтогенеза он смещается от периферии к центру [3,14].

В настоящее время в литературе достаточно хорошо описаны несколько механизмов старения сосудистой стенки [3,4,5,6,8]. Основными из них являются:

1. Окислительный стресс – с возрастом в эндотелиальных клетках увеличивается уровень O_2^- , который затем превращается в перекись водорода – H_2O_2 [10,15]. Он проникает через митохондриальную мембрану и увеличивается его содержание в цитоплазме. H_2O_2 является фактором, способствующим активации ядерного фактора “каппа – би” (NF- κ B), который в норме находится в неактивном состоянии в комплексе с ингибиторным белком (I κ B) [15,16]. При действии H_2O_2 NF- κ B высвобождается от ингибиторного комплекса, транслоцируется в ядро и активирует транскрипцию генов и синтезируются вещества с провоспалительными свойствами: внутриклеточная молекула адгезии 1 (ICAM-1), индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) и другие [2,15].

2. Хроническое воспаление - старение вызывает активацию экспрессии мембраносвязанного фактора некроза опухоли - α (TNF-α), который расщепляется и превращается в растворимую форму. Далее он связывается с рецепторами TNF, резко повышая уровни мембраносвязанного и растворимого TNF-α [15,16].

3. Эндотелиальная дисфункция - повышенный уровень TNF-α активирует местные ренин-ангиотензиновые системы (РАС) сосудистой стенки и стимулирует никотинамид-адениндинуклеотид фосфат (NADPH) оксидазу, которая начинает генерировать повышенное количество O₂⁻ [11,12]. Супероксиданион уменьшает активность NO, преобразуя его в ONOO⁻. Недостаток его приводит к апоптозу эндотелиальных клеток [4,16].

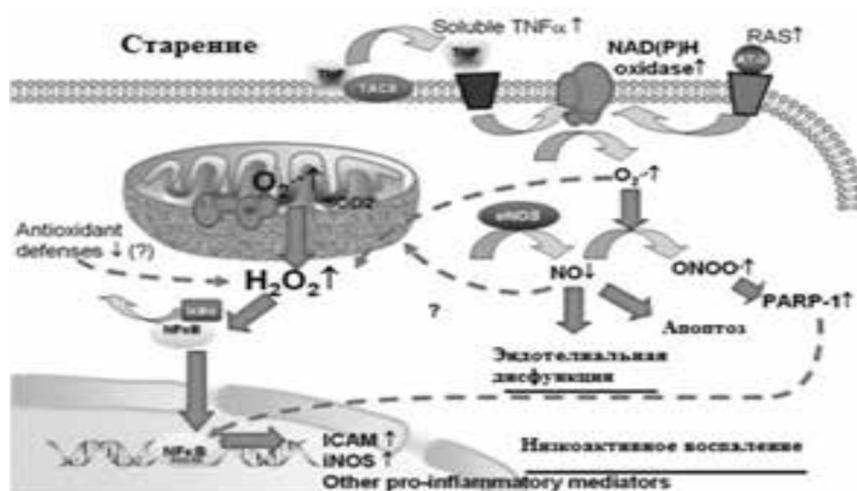


Рис.1. Окислительный стресс, хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция

(цитировано из статьи Драпкиной О.М. и соавт., 2014)

4. Апоптоз эндотелиальных клеток – приводит к гибели эндотелиальных клеток, снижению антикоагулянтных свойств эндотелия, разрежению капиллярной сети [4]. Усиление апоптоза приводит к дисфункции эндотелия, что вызывает снижение концентрации оксида азота (NO), накоплению токсичного пероксинитрита, который является мощным проапоптотическим фактором [1,4,13].

5. Повреждение эндотелиальных прогениторных клеток EPCs - это циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки костного мозга, которые восстанавливают поврежденный эндотелий артерий, ускоряют реэндотелизацию и ограничивают атеросклеротическое поражение артерий [3,17]. С возрастом их количество и функциональная активность уменьшается, ограничивая регенераторную способность эндотелия. Повреждение EPCs даже может усиливать процесс атерогенеза. Лабораторные данные свидетельствуют о том, что EPCs способны восстановить поврежденный эндотелий и таким образом уменьшить формирование атеросклеротического повреждения. Поэтому фармакологические методы использования EPCs могут стать новой мишенью антиатерогенной терапии. Помимо этого установлено, что EPCs также участвуют в формировании новых сосудов (рис.2) [3,17].

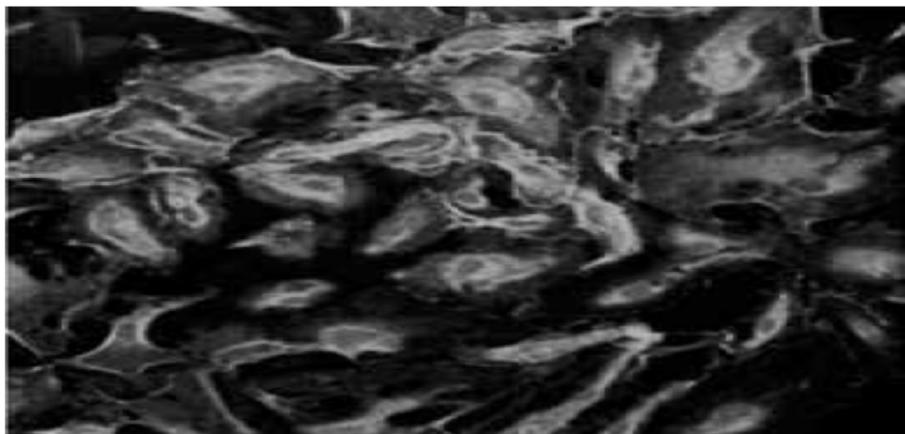


Рис.2. EPCs человека, выращенные в лаборатории
(Фото: Arjun Deb Lab, UNC School of Medicine, 2011)

Zhang Y. et al. [17] было установлено что молекула Wnt1 могут улучшать функцию EPCs, увеличивая приток крови к ишемизированным органам. Было доказано, что EPCs могут способствовать ангиогенезу в ишемизированом органе.

Снижению функции EPCs с возрастом способствует: недостаточность фактора, индуцируемого гипоксией (HIF - 1a); низкоактивное хроническое воспаление; усиление активности TNF-а, который вызывает преждевременное старение EPCs; увеличение ангиотензина II также вызывает преждевременное старение EPCs [3,16,17] .

Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) и его рецептор (IGF-1rec.) оказывают благоприятное действие на функцию EPCs: улучшают функцию EPCs, оказывают антиоксидантный эффект, задерживают старение, повышают активность теломеразы, увеличивают количество активных EPCs. При старении синтез IGF-1 и функция его рецептора ослабляются (рис.3) [15,16,17] .

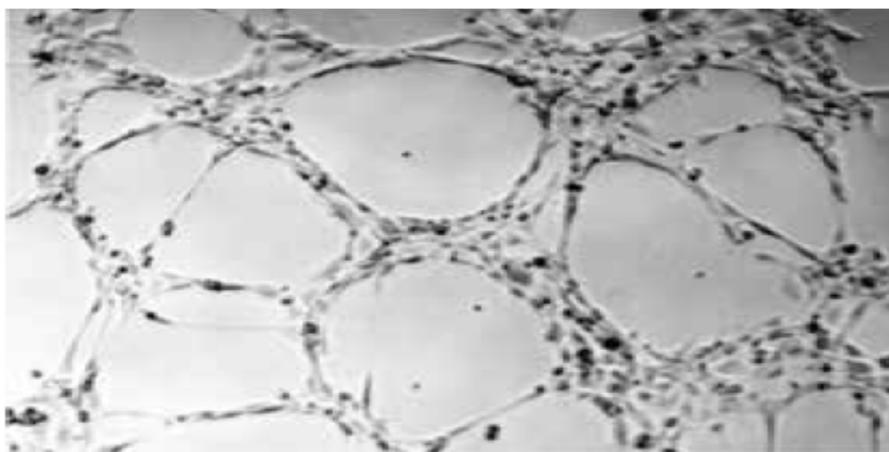


Рис.3. Эндотелиальные прогениторные клетки (EPCs) человека
(цитировано из статьи Драпкиной О.М. и соавт., 2014)

6. Репликативное старение эндотелиальных клеток - с возрастом в эндотелии увеличивается количество стареющих клеток и развивается особое состояние клетки – секреторный фенотип, ассоциированный со старением (senescence – associated secretory phenotype) [11,17]. Оно развивается в течение нескольких дней после повреждения молекулы ДНК. Эти сенесцентные клетки называются “арестованными” клетками [11,17].

Группа Campisi G. et al (2009). показала, что состояние, когда клетка секретирует вредные молекулы, появляется при наличии внутриклеточного сигналинга, связанного с непрерывным повреждением ДНК [9].

7. Дисрегуляция циркадной системы. Все биологические ритмы человека строго подчиняются основному регулятору, расположенному в супрахиазматических ядрах гипоталамуса. Их молекулярный механизм образует так называемые “часовые” гены (Per1, Per2, Cry1, Bmal/Mor3, Tlm и др.) и они обеспечивают циркадный биологический ритм человека. Гормоном - посредником, подающим сигналы органам и тканям является мелатонин [1].

Нарушение функции некоторых циркадных генов вызывает преждевременное старение и развитие различных патологических состояний. Последние исследования показали связь между нарушением функции некоторых циркадных генов и сосудистым старением. Генетические часы непосредственно модулируют EPCs функции и обуславливают те изменения, которые происходят в сердечно - сосудистой системе с возрастом [1,3]. Например, мутация гена Per2 является причиной Akt (протеинкиназа) – зависимого сосудистого старения и нарушения ревазулиризации при ишемии путем нарушения функции EPCs. У мышей с мутацией генов Bmal/Mor3 и генов Clock была выявлена дисфункция эндотелия, патологическое ремоделирование и сосудистое повреждение [17].

8. Артериальная жесткость - при физиологическом процессе старения повышение жесткости сосудов обусловлено снижением содержания эластина и увеличением коллагена в стенке сосудов, медиакальцинозом, а также качественными изменениями стенки артерий в связи с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) [14].

Установлена достоверная связь локальных тканевых PAC, утолщения КИМ и ремоделирования крупных сосудов с возрастом [16]. Ангиотензин II (АТII) посредством активации кальпаина - 1 и матриксной металлопротеиназы типа 11 (MMP2) увеличивает миграционную способность гладкомышечных клеток сосудов, что является механизмом возрастного артериального ремоделирования. Wang M. et al. (2007) воспроизвели старение артерий в эксперименте с помощью введения АТII молодым крысам, у которых произошло повышение активности MMP2 и утолщение меди с инфильтрацией эндотелия гладкомышечными клетками, как это имеет место у старых крыс [16,17].

Помимо естественного старения сосудов, жесткость артериальной стенки в значительной мере зависит от ”программы”, которая заложена у человека во время его внутриутробного развития [12,14]. Поэтому структура и функция сосудов программируются во время ранних периодов жизни. Это может сопровождаться развитием изменений в артериях, что включается в концепцию “синдрома раннего старения сосудов” (Early Vascular Aging- EVA-syndrome) [3,14,15]. EVA -syndrome характеризуется ремоделированием артериальной стенки и проявляется увеличением жесткости артерий. Это приводит к нарушению демпфирующей функции сосудов, повышению скорости распространения прямой и отраженной пульсовых волн [14,15]. Помимо этого они являются прямой причиной аугментации (увеличения) центрального пульсового давления в результате возвращения основной отраженной волны к основанию аорты во время систолы, снижения диастолического давления, особенно в начале диастолы, ухудшения пропульсивной способности сердечно - сосудистой системы [3,15].

Заключение

Общепризнанным фактором риска ССЗ является возраст. Одним из важнейших факторов старения человека является биологический возраст (сосудистый возраст). Основными механизмами сосудистого старения являются: окислительный стресс, хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, апоптоз эндотелиальных клеток, повреждение эндотелиальных прогениторных клеток, репликативное старение, дисрегуляция циркадной системы, артериальная жесткость. Понимание механизмов, лежащих в основе сосудистого старения необходимо для разработки новых методов патогенетического лечения, что в конечном итоге приведет к достижению здорового и отдаленного старения сосудов и человека в целом.

Список литературы

1. Анисимов В.Н. Хронометр жизни // Природа .- 2007.- №7.- С.3 -11.
2. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. – М.: ГОЭТАР. 2011.- 369 с.
3. Драпкина О.М. Манджиева Б.А. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Москва, 2014. – №13 (5). – С. 74-82.
4. Малышев И.Ю., Монастырская Е.А. Апоптоз и его особенности в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов / В кн: Дисфункция эндотелия; экспериментальные и клинические исследования .- Витебск , 2000 .- С.4-11.
5. Матросова И.Б., Борисочева Н.В., Олейников В.Э. Сердечно лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) – новый неинвазивный параметр оценки сосудистой ригидности // Известия высших учебных заведений, Поволжский регион. Медицинские науки. – 2009. - № 2 (10).- С. 90-101.
6. Солдатенкова Н.А., Орлов А.В., Ротарь О.П. Раннее сосудистое старение: распространенность и предикторы в российской популяции // Биотехносфера. – Москва, 2016. – №2 (44). – С. 22-28.
7. Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно - сосудистого риска // Артериальная гипертензия. – Москва, 2017. – №23(2). – С. 160-171.
8. Anea C.B., Zhang M., Stepp D.W. Vascular disease in mice with a dysfunctional circadian clock // Circulation.- 2009.- № 119 (11).- pp. 1510- 1517.
12. Campisi J. Persistent DNA damage signaling triggers senescence – associated inflammatory cytokine secretion // Nature Cell Biology .-2009.-pp. 1410- 1417.
9. Greenwald S.E . Aging of the conduit arteries // J. Pathology .- 2007.- № 211(2) .- pp.157-172.
10. Jang Y., Jahagridier B.N., Reinhardt R.L. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow // Nature .- 2002 .- №418 .- pp.41-49.
11. Laurent S., Boutouyrie P. Resent advanced in arterial stiffness and wave reflication in human hypertension // Hypertension .- 2007.- №49 .- pp.1202- 1206.
12. News: Scientics idenfy molecule that can increase blood flow in vascular Disease / Information of UNC School of medicine .- 2011.
13. O'Rourke M.F., Hashimoto. J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective // JACC .-2007.- № 50.- pp. 1113.
14. Ungvari Z., Kaley G., de Cabo R. Mechanisms of Vascular Aging :new Perspectives // J. Gerontology and Biologic Science .- 2010 .- № 65 A (10).- pp. 1028-1041.
15. Wang M., Zhang J., Jiang L.Q. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall // Hypertension .- 2007.- № 50(1).- pp. 219- 227.
16. Zhang Y., Herbert B.S., Rajashekhar G. Premature senescence of highly proliferative endothelial progenitor cells is induced by tumor necrosis factor alpha via the p38 mitogen - activated protein kinase pathway // FASEB J .- 2009.- № 23(5).- pp. 1358-1365.