

Микроциркуляторные нарушения — взаимосвязь с периферической сосудистой реактивностью и структурно- функциональными свойствами эндотелия при системной склеродермии

У. Ю. Руженцова

Нижегородская Государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород

Резюме

Цель. Оценить базальный капиллярный кровоток и изучить выраженность микроциркуляторных нарушений в зависимости от содержания эндотелина-1 в плазме и структурно-функционального состояния эндотелия у больных системной склеродермией (ССД).

Материал и методы. В исследование включены 34 больных ССД (31 жен., 3 муж., ср. возраст $48 \pm 2,1$ лет), длительностью заболевания $9,9 \pm 1,3$ лет, и 15 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Комплексное обследование включало лазерную доплерографию, оценку эндотелий-зависимой (ЭЗВД) и эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД), плазменной концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1), определение уровня циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в периферической крови.

Результаты. У всех больных ССД выявлено снижение капиллярной перфузии, нарушение периферической сосудистой реактивности в сравнении с практически здоровыми лицами. Выявлена зависимость выраженности микроциркуляторных нарушений у больных ССД от содержания ЭТ-1 в плазме. Базальные значения концентрации ЭТ-1 были достоверно выше в сравнении с группой контроля. Показатели периферической микроциркуляции находились в тесной корреляционной зависимости от плазменной концентрации ЭТ-1 и уровня ЦЭК, что указывает на системный характер нарушений капиллярного кровотока при ССД.

Вывод. Выраженность микроциркуляторных нарушений при ССД зависит от степени изменения структурно-функционального состояния эндотелия как на периферическом, так и на системном сосудистых уровнях.

Ключевые слова: системная склеродермия, нарушения микроциркуляции, периферическая сосудистая реактивность

Системная склеродермия (ССД) — заболевание, патогенетическими звеньями которого являются каскадные нарушения микроциркуляции, сопровождающиеся деструкцией эндотелия микрососудов с репликацией базальных мембран капилляров, интимальной пролиферацией гладкомышечных клеток, гиперпродукцией коллагена, приводящие к вазоконстрикции, внутрисосудистым изменениям, утолщению сосудистых стенок с сужением просвета сосуда [1].

Определенную роль в развитии васкулопатий играет сосудистый спазм, поскольку наступающее вслед за ним восстановление кровотока может запускать механизмы, обуславливающие окклюзию

сосудов и фиброз. Так, при охлаждении из эндотелиальных клеток больных ССД высвобождается эндотелин-1 (ЭТ-1), обладающий вазоконстрикторным действием, стимулирующий сокращение гладких мышц и активирующий фибробласты [2]. Увеличение экспрессии ЭТ-1 положительно коррелирует с давлением в легочной артерии и напряжением кислорода [3,4].

С другой стороны, существенное значение в регуляции сосудистого тонуса и поддержании адекватного кровотока придается метаболизму оксида азота (NO) как основной вазодилатирующей субстанции. В настоящее время несколькими независимыми группами исследователей получены доказательства нарушения эндотелий-зависимой релаксации, опосредуемой NO при ССД, зависящей от уровня парциального давления кислорода [5,6]. Так, рабочей группой J.G. Coghlan при ССД выявлено снижение способности эндотелиальных

клеток синтезировать и высвобождать NO в легочной микроциркуляции [7].

Несмотря на многолетнее изучение проблемы васкулопатий при ССД, многие вопросы патогенеза остаются дискуссионными, что, с одной стороны, связано с объективными трудностями диагностики микроциркуляторных нарушений на ранних стадиях их возникновения, с другой, — многообразием патогенетических механизмов и их возможных взаимодействий между собой. Учитывая особенности взаимоотношений между ЭТ-1 и NO, мы рассматривали нарушения микроциркуляции, развивающиеся на ранних стадиях ССД и предшествующие фиброзным изменениям в легких, в аспекте патогенетически обоснованных ассоциаций с эндотелиальной дисфункцией. Все вышеизложенное определило цели и задачи нашего исследования.

Цель исследования — оценить базальный капиллярный кровоток и изучить взаимосвязь между выраженностью микроциркуляторных нарушений и структурно-функциональным состоянием эндотелия периферических сосудов у больных ССК.

Материал и методы

Исследование открытое, контролируемое, выполнено согласно критериям Хельсинской декларации по этике. Включены 34 больных с ранее диагностированной ССД (31 жен. и 3 муж.) в возрасте от 36 до 73 лет (ср. возраст $48 \pm 2,1$ лет). Длительность заболевания — $9,9 \pm 1,3$ лет. Из исследования исключены больные ССД, получающие терапию аналогами простациклина, ингибиторами фосфодиэстеразы-5, с дисфункцией щитовидной железы, хроническими обструктивными заболеваниями легких, тяжелыми нарушениями сердечного ритма и проводимости, хронической почечной и печеночной недостаточностью, инфекциями, злокачественными новообразованиями.

При постановке диагноза ССД основывались на критериях, рекомендованных Американской ассоциацией ревматологов [8]. Лимитированная форма ССД регистрировалась у 62,4 %, диффузная — у 37,6 % больных. Хроническое течение болезни выявлено у 82,8 % пациентов, подострое — у 17,2 %. Поражение опорно-двигательного аппарата (артралгии, рецидивирующий полиартрит) обнаружено у 75,6 % больных, сердца — у 72,4 %, пищевода — у 51,7 %, легочная гипертензия — у 62,3 %. Реже были диагностированы поражение почек — у 12,2 % и периферическая нейропатия — у 4,5 % больных. У всех больных имелось поражение кожи и периферических сосудов — синдром Рейно, из них у 45 % — с ишемическими язвами дистальных фаланг пальцев кистей. Пациенты получали общепринятую терапию, а также лечение по поводу сосудистого синдрома, включающее прием вазодилататоров и дезагрегантов.

В контрольную группу вошли 15 практически здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу с больными основной группы.

Для оценки базальной периферической микро-

циркуляции использовалась лазерная доплерография (ЛДГ) (moor LDI V. 3. 0 Axminster, Devon, Великобритания), в основе работы которого лежит принцип изменения скорости движущегося объекта (эритроцита) путем определения доплеровского изменения частоты зондирующего гелио-неонового лазера длиной волны 632,8 нм. За единицу перфузии (PU) принимали величину потока эритроцитов в единицу времени через единицу объема. Данный метод обследования рекомендован для диагностики расстройств микроциркуляции при различной патологии и отличается высокой воспроизводимостью результатов в стандартных условиях ($0,08 \pm 0,04\%$) [9].

Для оценки эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводилась проба с 1% раствором ацетилхолина (ACh), эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) — с 0,01% раствором нитропрусида натрия (NaNP), вводимыми методом трансдермального ионофореза. Воздействие осуществлялось путем аппликации на область предплечья под активный электрод (анод) 1% раствора ACh и 0,01 % раствора NaNP (катод) силой тока 0,1 мА в течение 20 сек каждый, с частотой модуляции 8. В качестве контрольной пробы служила вазодилатация, обусловленная введением деионизированного раствора. Трактовка данных пробы с агонистами мускариновых рецепторов не вызывает разночтений и является современным методом исследования периферической реактивности сосудов, отражающим функциональное состояние эндотелия и позволяющим оценить состояние периферического микроциркуляторного русла [10].

С целью оптимизации получаемых результатов исследование у всех больных ССД проводилось в положении лежа на спине после 30-минутной фазы относительного покоя, в едином тепловом режиме помещения ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), в одно и то же время суток.

Содержание ЭТ-1 в плазме у больных ССД и практически здоровых лиц контрольной группы проводили радиоиммунным методом с использованием стандартных тестов «ELISA» (Германия). Результаты оценивали в пг/мл.

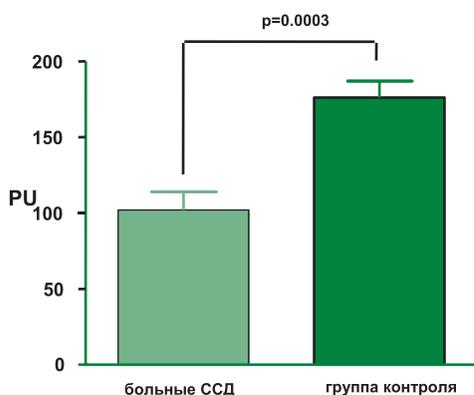
Для оценки специфичности нарушений микроциркуляции и периферической сосудистой реактивности у больных ССД проводили иммунологическое исследование методом непрямой иммунофлюоресценции, включающее определение ССД-антител: антинуклеарных антител (АНА), антицентромерных антител (АЦА) и антител к топоизомеразе-1 (Scl-70).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы GraphPad Prism V. 5 (США) непараметрическими методами. Определялись величина средней (M) и стандартное отклонение (m). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для сравнения динамики показателей перфузии использовали тест ANOVA с факторами время и субстанция. С целью определения связи между изучаемыми параметрами использовался коэффициент корреляции и метод многомерной регрессии.

Результаты

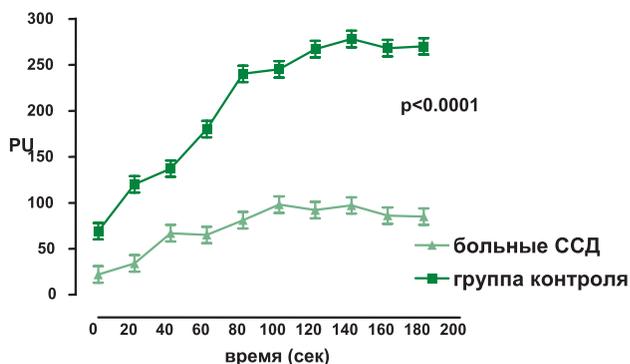
С помощью лазерной доплерографии выявлено достоверное снижение базального периферического кровотока у больных ССД в сравнении с контрольной группой (106 ± 12 PU vs. 178 ± 11 PU, $p = 0,0003$; рис. 1).

Рисунок 1
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БАЗАЛЬНОГО КАПИЛЛЯРНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ССД И ГРУППЕ КОНТРОЛЯ



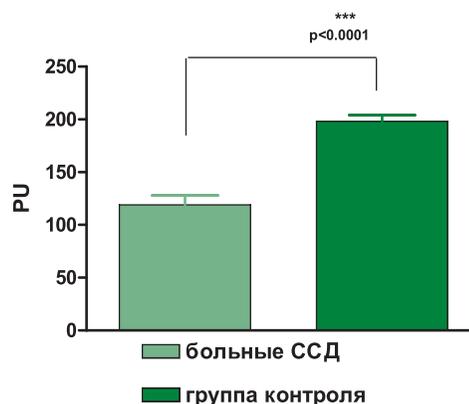
В ходе исследования также установлены особенности периферической реактивности капилляров у больных ССД. В сравнении с группой практически здоровых людей регистрировалось снижение реактивности периферических сосудов кожи на фоне аппликаций Ach и NaNP, проявляющееся более медленным развитием вазодилаторной реакции, снижением ее продолжительности и уменьшением амплитуды. У больных ССД при аппликации Ach регистрировалось повышение капиллярного кровотока с 30 сек, которое достигало максимума на 100 сек, а с 140 сек выявлено снижение вазодилатации. Тогда как в группе практически здоровых лиц максимальная периферическая вазодилатация возникала на 60 сек и сохранялась в течение всего периода введения агониста (рис. 2а).

Рисунок 2а
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЗВД В ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ КРОВООБРАЩЕНИИ У БОЛЬНЫХ ССД И ГРУППЕ КОНТРОЛЯ



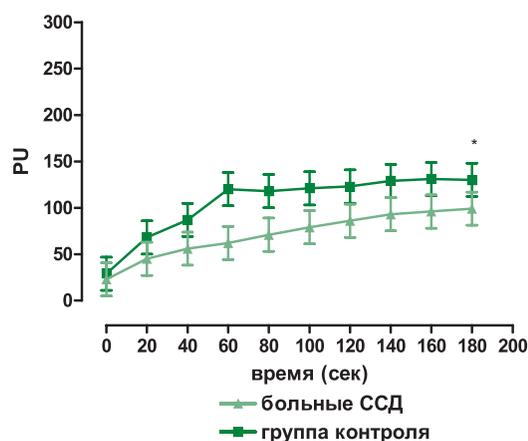
Средние максимальные значения периферической вазодилатации на фоне введения Ach в группе ССД были достоверно снижены в сравнении с группой практически здоровых (123 ± 11 PU vs. 202 ± 6 PU, $p < 0,0001$; рис. 2б).

Рисунок 2б
СРЕДНИЕ МАКСИМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ПЕРФУЗИИ НА ФОНЕ АППЛИКАЦИИ АСН В ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ КРОВООБРАЩЕНИИ У БОЛЬНЫХ ССД И ГРУППЕ КОНТРОЛЯ



Введение NaNP у больных ССД вызывало повышение периферической перфузии на 40 сек с максимумом реакции на 60 сек, вазодилатация сохранялась в течение всего периода аппликации. Изменения в капиллярном кровотоке в сравнении с значениями вазодилатации группы контроля носили достоверный характер ($p = 0,0176$, рис. 3а).

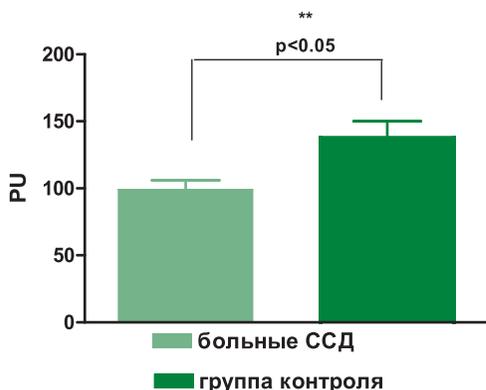
Рисунок 3а
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНВД В ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ КРОВООБРАЩЕНИИ У БОЛЬНЫХ ССД И ГРУППЕ КОНТРОЛЯ



Средние максимальные значения вазодилатации в периферическом кровообращении на фоне введения NaNP у больных ССД были снижены в сравнении с практически здоровыми и составляли 101 ± 12 PU vs. 148 ± 9 PU соответственно, $p < 0,05$, (рис. 3б).

В ходе исследования мы выявили корреляционную взаимосвязь между показателями базального кровотока и значениями Ach- и NaNP-опосредованной вазодилатации в периферическом кровообращении, что в определенной степени доказывает их патогенетическое значение в развитии васкулопатий при ССД. Так, значения перфузии на фоне аппликации Ach были взаимосвязаны с выраженностью микроциркуляторных нарушений ($r = 0,80$, $p < 0,0001$), тогда как вазодилатация, обусловленная введением NaNP, была отрицательной

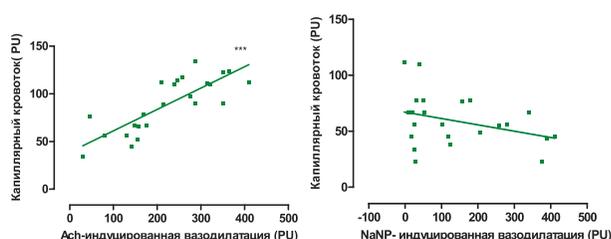
Рисунок 3б
СРЕДНИЕ МАКСИМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ПЕРФУЗИИ НА ФОНЕ АППЛИКАЦИИ NaNP В ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ КРОВООБРАЩЕНИИ У БОЛЬНЫХ ССД И ГРУППЕ КОНТРОЛЯ



($r = -0,36$, $p = 0,02$, рис. 4).

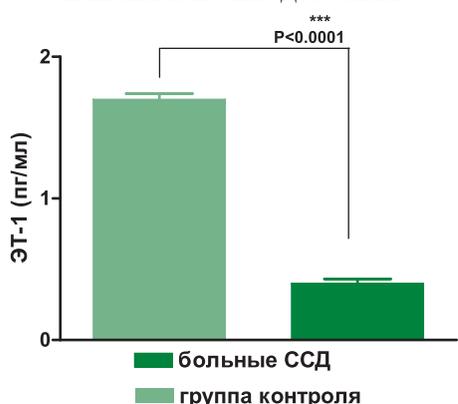
В аспекте нового подхода к патогенезу развития

Рисунок 4
ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ВЫРАЖЕННОСТЬЮ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ И ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЭЗВД И ЭНВД В ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ КРОВООБРАЩЕНИИ У БОЛЬНЫХ ССД



васкулопатий при ССД мы оценивали показатели базальной капиллярной перфузии во взаимодействии с маркерами нарушения функции эндотелия как на локальном, так и на системном уровнях. В группе больных ССД регистрировался повышенный уровень ЭТ-1 в сравнении с показателями контрольной группы ($1,7 \pm 0,04$ пг/мл vs. $0,4 \pm 0,03$ пг/мл, $p < 0,0001$, соответственно, рис. 5).

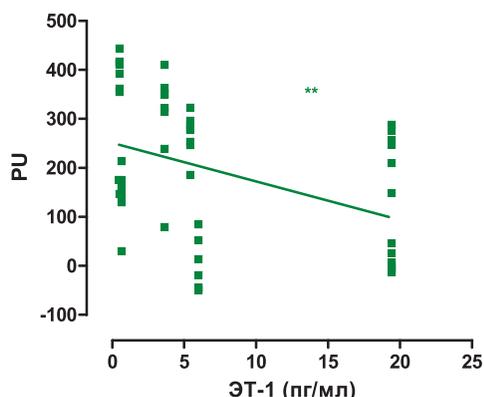
Рисунок 5
СОДЕРЖАНИЕ ЭТ-1 В ПЛАЗМЕ У БОЛЬНЫХ ССД И ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ



Линейно-регрессионный и корреляционный анализы определили наличие тесной корреляционной зависимости показателей периферической

микроциркуляции от плазменной концентрации ЭТ-1 при ССД ($r = -0,23$; $p = 0,019$, рис. 6), что говорит о системности нарушений микроциркуляции и поражения эндотелия при ССД.

Рисунок 6
ЗАВИСИМОСТЬ ВЫРАЖЕННОСТИ БАЗАЛЬНОГО КАПИЛЛЯРНОГО КРОВОТОКА ОТ ПЛАЗМЕННОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЭТ-1 У БОЛЬНЫХ ССД



О специфичности нарушений периферической сосудистой реактивности при ССД свидетельствовала выявленная нами корреляция между показателями Ach-, NaNP-опосредованной вазодилатации и титрами ССД-антител (Ach: АНА $r = -0,32$; $p < 0,01$; АЦА $r = -0,58$; $p < 0,0001$; NaNP: АНА $r = -0,29$; $p < 0,01$; АЦА $r = -0,34$; $p < 0,01$). Взаимосвязи между значениями перфузии на фоне аппликации агонистов и Scl-70 не регистрировалось (Ach: $r = -0,08$; $p = 0,85$; NaNP: $r = 0,17$; $p = 0,02$).

Обсуждение

Анализ результатов лазерной доплерографии показал, что определяющее значение в развитии микроциркуляторных нарушений при ССК имеет сосудистая дисфункция. Данная методика позволяет изучить влияние эндогенных и экзогенных субстанций на периферическую микроциркуляцию кожи. Такие регистрируемые характеристики, как изменения перфузии, зависящие от концентрации и скорости движения эритроцитов в микроциркуляторном русле, модулируются колебаниями сосудистой стенки и обусловлены функционированием эндотелия, нейрогенной и миогенной регуляцией [11].

Ионофорез с Ach приводит к увеличению выработки эндотелием эндогенного NO, к более глубокой модуляции сосудистой стенки и повышению амплитуды эндотелиального ритма у больных ССД. Недостаток синтеза NO вследствие нарушения функции эндотелия ведет к повышению сопротивления периферических сосудов, способствующему снижению ЭЗВД. Подтверждением тому служат также и результаты экспериментов на животных, где было установлено, что блокада синтеза NO приводит к усилению гипоксической вазоконстрикции. Его синтез активируется при нарушениях кровотока и при воздействии Ach, брадикинина, гистамина и фактора агрегации тромбоцитов [12]. Парадоксальное сочетание снижения

NO-зависимой функции эндотелия и усиления общего синтеза NO в организме можно объяснить тем, что при ССД характерно одновременное ослабление активности и экспрессии белка эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и высокая активность индуцибельной NO-синтазы (iNOS), которая появляется в сосудистой стенке на ранних стадиях дисрегуляции сосудистого тонуса.

Избыток NO подавляет активность eNOS и прямо повреждает эндотелиальные клетки за счет угнетения дыхания митохондрий и синтеза ДНК [14]. В результате продукция эндотелиального NO прогрессивно падает, что вносит определенный вклад в развитие дисфункции эндотелия и рост периферического сопротивления. Поскольку iNOS продуцирует NO в количествах, на несколько порядков превышающих продукцию NO eNOS, то в условиях индукции iNOS изменения уровня NO в плазме отражают интенсивность синтеза NO в гладкой мышце именно индуцибельной изоформой NOS, которая в норме в сосудистой стенке отсутствует [13].

Результаты наших исследований продемонстрировали, что нарушения микроциркуляции ассоциированы с изменениями периферической сосудистой реактивности, с одной стороны, и с системным поражением эндотелия – с другой, о чем свидетельствует отрицательная взаимосвязь показателей капиллярной перфузии и плазменной концентрации ЭТ-1. Можно утверждать, что повышение содержания ЭТ-1 является прогностическим маркером и предиктором развития микроциркуляторных нарушений у больных ССД, особенно при выделении групп больных с высоким риском развития дигитальных ишемических язв.

С позиций патогенеза развития васкулопатий при ССД особый интерес представляют нарушения взаиморегуляции ЭТ-1 с NO. С одной стороны, ЭТ-1 индуцирует синтез L-аргинина, эндогенного ингибитора NO-синтазы, с другой – ЭТ-1 тормозит образование NO путем снижения количества eNOS с помощью протеинкиназы C. В проведенных нами ранее исследованиях и по данным других авторов было показано, что внутривенное введение ЭТ-1 редуцирует ЭЗВД в физиологическом кровообращении, которая, возможно, связана со снижением NO-опосредованной вазодилатации [14]. Результативная оценка ответа селективного антагониста ЭТ_A-рецепторов BQ-123 и селективного антагониста ЭТ_B-рецепторов BQ-788 на экзогенное введение ЭТ-1 регистрировала в сосудах мелкого калибра подавление вазоконстрикторных эффектов ЭТ-1 [15]. Данный факт позволяет говорить о наличии как ЭТ_A-рецепторов, так и вазоконстрикторных ЭТ_B-рецепторов в стенке капилляров, причем соотношение ЭТ_A/ЭТ_B-рецепторов в капиллярном кровообращении составляет в среднем 60%.

В исследованиях рабочей группы D. Abracham с соавт. *in vitro* установлена повышенная экспрессия ЭТ_B-рецепторов в фибробластах у больных ССД в

сравнении с группой здоровых лиц, и это преобладание в большей степени было выражено в гладкомышечных клетках дермы, чем в альвеолярном эпителии и интерстинции [4].

Результаты изучения биоптатов кожи у больных с синдромом Рейно, сопряженным с ССД, показали увеличение экспрессии ЭТ_B-рецепторов в микросудах поверхностных и глубоких слоев кожи этих пациентов [16]. Логичным является вопрос о значении эндотелиальных ЭТ_B-рецепторов, опосредующих в физиологических условиях вазодилаторный эффект и локализирующихся в периферических сосудах сопротивления. Возможно, что при ССД толщина эндотелиальных ЭТ_B-рецепторов снижается за счет общей функционально-структурной перестройки эндотелия периферических сосудов, и этот механизм потенцирует снижение продукции NO и простаглицлина.

Результаты наших исследований по изучению нарушений микроциркуляции при ССД в аспекте изменений регуляции сосудистого тонуса как на периферическом, так и на системном уровнях в зависимости от структурно-функционального состояния эндотелия можно рассматривать как обоснование для оценки возможности коррекции микроциркуляторных нарушений и эндотелиальной дисфункции путем терапевтического воздействия антагонистами эндотелиновых рецепторов.

Выводы

1. В группе больных ССД регистрировалось достоверное снижение базального капиллярного кровотока в сравнении с практически здоровыми лицами. Лазерная доплерография может использоваться в качестве метода ранней диагностики микроциркуляторных нарушений при ССД.

2. Выявлено снижение эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации в периферическом кровообращении в сравнении с группой практически здоровых лиц, что свидетельствует о нарушении периферической сосудистой реактивности при ССД. Микроциркуляторные нарушения обусловлены нарушением функции эндотелия.

3. В группе больных ССД регистрировалось повышенное содержание ЭТ-1 в плазме, уровень которого был ассоциирован с показателями капиллярного кровотока, что свидетельствовало о системности сосудисто-эндотелиальных взаимоотношений при этом заболевании. Концентрация ЭТ-1 является предиктором активации процессов эндотелиального повреждения и маркером прогнозирования развития и течения васкулопатий у больных ССД. Определение плазменной концентрации ЭТ-1 позволяет выделить группу больных ССД с риском развития дигитальных ишемических язв.

4. Нарушения периферической сосудистой реактивности могут рассматриваться как специфичные для ССД, о чем свидетельствует их ассоциация с титрами АНА и АЦА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Krieg T, Hunzelmann N, Gabrielli A, Jablonska S. Scleroderma. *Eur. J. Dermatol.*, 2008, 18, 213-4.
2. Dorffler-Melly J, Luscher TF, Wenk M., et al. Endothelin-1 and cold provocation in health, primary Raynaud's phenomenon, and progressive systemic sclerosis. *Microvasc. Res.*, 1996, 52, 193-7.
3. Rubens C, Ewert R, Halank M., et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest*, 2001, 120, 1562-9.
4. Abraham DJ, Vancheeswaran R, Dashwood MR., et al. Increased levels of endothelin-1 and differential endothelin type A and B receptor expression in scleroderma-associated fibrotic lung disease. *Am. J. Pathol.*, 1997, 151, 831-41.
5. Dooley A, Gao B, Bradley N., et al. Abnormal nitric oxide metabolism in systemic sclerosis: increased levels of nitrated proteins and asymmetric dimethylarginine. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45, 676-84.
6. Dooley A, Gao B, Shi-Wen X., et al. Effect of nitric oxide and peroxynitrite on type I collagen synthesis in normal and scleroderma dermal fibroblasts. *Free Radic. Biol. Med.*, 2007, 43, 253-64.
7. Mukerjee D, Yap LB, Ong V., et al. The myth of pulmonary Raynaud's phenomenon: the contribution of pulmonary arterial vasospasm in patients with systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 1627-31.
8. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.*, 1980, 23, 581-90.
9. Rushentsova U, Opazo Saez AM, Mosel F., et al. Laser Doppler imager (LDI) scanner and intradermal injection for in vivo pharmacology in human skin microcirculation: responses to acetylcholine, endothelin-1 and their repeatability. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2005, 59, 511-9.
10. Anderson ME, Hollis S, Moore T., et al. Non-invasive assessment of vascular reactivity in forearm skin of patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Br. J. Rheumatol.*, 1996, 35, 1281-8.
11. Kubli S, Waeber B, Dalle-Ave A, Feihl F: Reproducibility of laser Doppler imaging of skin blood flow as a tool to assess endothelial function. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2000, 36, 640-8.
12. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44, 587-96.
13. Suschek CV, Schnorr O, Kolb-Bachofen V. The role of iNOS in chronic inflammatory processes in vivo: is it damage-promoting, protective, or active at all? *Curr. Mol. Med.*, 2004, 4, 763-75.
14. Mitchell A, Rushentsova U, Siffert W., et al. The angiotensin II receptor antagonist valsartan inhibits endothelin 1-induced vasoconstriction in the skin microcirculation in humans in vivo: influence of the G-protein beta3 subunit (GNB3) C825T polymorphism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2006, 79, 274-81.
15. Rushentsova U, Detmer N, Mitchell A, Philipp T. Effects of ET-1 antagonism on ET-1-mediated vasoconstriction in the skin microcirculation in man in vivo. *J. Hypertension*, 2006, 24(4), 207-10.
16. Sunderkotter C, Riemekasten G: Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45, suppl 3:iii33-iii35.

Поступила 01.12.08

Abstract

U.Y. Ruzentsova

Microcirculatory disturbances – relationship with peripheral vascular reactivity and structure-functional properties of endothelium in systemic sclerosis

Objective. To assess basal capillary blood flow and examine degree of microcirculatory disturbances depending on plasma endothelin 1 content and structure-functional status of endothelium in pts with systemic sclerosis (SS).

Material and methods. 31 pts with SS (31 female and 3 male) with mean age $48 \pm 2,1$ years and disease duration $9,9 \pm 1,3$ years and 15 healthy persons match on age and sex were included. Laser Doppler flowmetry, assessment of plasma endothelin-1 (ET1), peripheral blood circulating endothelial cells (CEC), endothelium-dependent (EDVD) and endothelium-independent vasodilatation (EIVD) was performed.

Results. All pts with SS had decrease of capillary perfusion and disturbance of peripheral vessel reactivity in comparison with healthy persons. Microcirculatory disorders intensity in SS was shown to depend on plasma ET1 level. Basal values of ET1 concentration were significantly higher in comparison with control group. Peripheral microcirculation measures tightly correlated with plasma ET1 and CEC what point to systemic character of capillary blood flow disturbances in SS.

Conclusion. Microcirculatory disorders intensity in SS depends on degree of structure-functional endothelium changes on peripheral and systemic vessel levels.

Key words: systemic sclerosis, microcirculation disorder, peripheral vessel reactivity