

Л.Б. Корякина, Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская, А.С. Сергеева, И.В. Бабушкина

**ДИСФУНКЦИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)**

*В обзоре рассматривается роль эндотелиальной дисфункции в развитии атеросклероза и ишемической болезни сердца, гипертонической болезни. Среди причин эндотелиальной дисфункции наибольшее значение имеют: гемодинамические факторы (пристеночное напряжение сдвига, трансмуральное давление), дислипотеинемия, гипергомоцистеинемия, гипергликемия, свободнорадикальное повреждение эндотелия. Предполагают, что в развитии и прогрессировании ИБС эндотелиальная дисфункция может играть более важную роль, чем морфологические изменения сосудов, обусловленные атеросклерозом. Однако до сих пор отсутствует четкое представление о развитии эндотелиальной дисфункции и механизмов развития и прогрессирования как изолированных форм ИБС и АГ, так и их сочетания.*

**Ключевые слова:** дисфункция эндотелия, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца

**DYSFUNCTION OF VASCULAR ENDOTHELIUM AT ARTERIAL HYPERTENSION AND CORONARY DISEASE (LITERATURE REVIEW)****L.B. Koryakina, Yu.I. Pivovarov, T.E. Kuril'skaya, A.S. Sergeyeva, I.V. Babushkina****Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk**

*This review presents the observation of the role of endothelial dysfunction in development of atherosclerosis, coronary disease and hypertension. Among other causes of endothelial dysfunction the most significant are hemodynamic factors (wall transverse strain, transmural pressure), dyslipoproteinemia, hyperhomocysteinemia, hyperglycemia, free radical damage of endothelium. It is supposed that in development and progressing of coronary disease more significant role may belong to endothelial dysfunction rather than to morphological vascular changes, predetermined by atherosclerosis. However, there is still no clear view of development of endothelial dysfunction and mechanisms of development and progressing of both isolated forms of coronary disease and arterial hypertension and their combination.*

**Key words:** dysfunction of endothelium, hypertension, coronary disease

В отечественной и зарубежной литературе широко обсуждается роль дисфункции эндотелия (ДЭ) как одного из ключевых этапов развития и прогрессирования ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, сахарного диабета [1, 2, 25, 33, 39].

Предполагают, что в развитии и прогрессировании ИБС эндотелиальная дисфункция может играть более важную роль, чем морфологические изменения сосудов, обусловленные атеросклерозом. Однако до сих пор отсутствует четкое представление о развитии эндотелиальной дисфункции и механизмов развития и прогрессирования как изолированных форм ИБС и АГ, так и их сочетания [4].

В физиологических условиях эндотелий сосудов обеспечивает адекватную вазодилатацию, контролирует рост гладкомышечных клеток, угнетает активацию и адгезию тромбоцитов, подавляет свертывающую активность крови, препятствует воспалительным процессам [21]. Эндотелий, с одной стороны, служит барьером между циркулирующей кровью и сосудистой стенкой, а с другой — представляет собой активную ткань, продуцирующую вазоактивные вещества и различные медиаторы и ингибиторы, баланс между которыми защищает сосудистую стенку от повреждения. Эндотелий оказывает регулирующее действие на факторы роста, влияющие на пролиферацию и миграцию

гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Специфические молекулы эндотелиальных клеток регулирует адгезивные процессы, происходящие на поверхности сосудов. Адгезивные молекулы действуют как рецептор для гликоконъюгатов (интегринов, селектинов), находящихся на мембранах моноцитов, Т-лимфоцитов. Таким образом, осуществляются клеточные адгезивные процессы между эндотелием с мононуклеарными клетками крови [40]. Преимущественное нарушение той или иной функции эндотелия зависит от локализации патологического процесса, наличия гемодинамических сдвигов, преобладания тех или иных гуморальных факторов, повреждающих эндотелий.

Среди причин эндотелиальной дисфункции наибольшее значение имеют: гемодинамические факторы (пристеночное напряжение сдвига, трансмуральное давление), дислипотеинемия, гипергомоцистеинемия, гипергликемия, свободнорадикальное повреждение эндотелия [23, 26, 37].

Наибольшее значение, согласно современным воззрениям, придается оксиду азота (NO), который имеет критическое значение в поддержании должного сосудистого тонуса и соответственно, необходимой величины локального кровотока через сосуд [5, 6, 34]. Этот фактор присутствует во всех эндотелиальных клетках, независимо от размера и функции сосудов. В организме человека образуется

из аминокислоты аргинина с помощью фермента NO-синтазы. В нормально функционирующем эндотелии низкие уровни NO постоянно высвобождаются для поддержания кровеносных сосудов в состоянии дилатации и обеспечения неадгезивности эндотелия по отношению к форменным элементам крови.

Основная мишень NO в сосудистой системе — гемрастворимая гуанилатциклаза. Активируя гуанилатциклазу, NO увеличивает образование цГМФ в гладкомышечных клетках, тромбоцитах, которая является главным мессенджером в сердечно-сосудистой системе и обуславливает расслабление сосудов, торможение активности тромбоцитов и макрофагов [16, 35].

Таким образом, NO не только вызывает релаксацию гладкой мускулатуры сосуда, но и угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов, и макрофагальную активность. Снижение его синтеза эндотелиальными клетками может быть связано с факторами риска атеросклероза [22]. Простагландин — первый из обнаруженных вазоактивных эндотелиальных факторов — является одним из конечных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, образуется в эндотелиальных клетках, меди и адвентиции сосудов при воздействии напряжения сдвига, гипоксии, а также некоторых медиаторов, которые увеличивают также и синтез NO [39,40].

Поврежденный эндотелий синтезирует большое количество эндотелинов, вызывающих вазоконстрикцию. Основным механизмом действия эндотелинов заключается в высвобождении кальция, что вызывает стимуляцию всех фаз гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба, сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящие к утолщению стенки сосудов и уменьшению их в диаметре — вазоконстрикции [27]. Вазоконстрикторный эффект ЭТ-1 приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления, а также сопротивления сосудов сердца, мозга и почек, вследствие чего ЭТ-1 играет важную роль в патогенезе различной сердечно-сосудистой патологии, к числу которой принадлежит и ишемическая болезнь сердца [10].

Кроме того, ЭТ-1 повышает синтез альдостерона и вазопрессина и способен индуцировать временную вазодилатацию, связанную с повышением высвобождения NO из эндотелиальных клеток. Этот процесс опосредуется ЭТв-рецепторами и возможен лишь при сохраненном эндотелии [10]. ЭТ-1 не накапливается в эндотелиальных клетках, но очень быстро образуется под воздействием многих факторов: адреналина, ангиотензина-II, вазопрессина, тромбина, цитокинов и механических воздействий [11].

Было исследовано содержание эндотелина (ЭТ-1) у пациентов с ИБС, причиной которого явился атеросклероз венечных артерий сердца, при этом установлено, что ИБС характеризуется повышением содержания эндотелина-1 в периферической венозной крови. Наиболее высокий уро-

вень эндотелина отмечен у пациентов в начальных стадиях ИБС, так и при остром инфаркте миокарда. Повышение уровня этого метаболита у пациентов с ИБС патогенетически связано с клиническими проявлениями заболеваний и возникновением ишемии миокарда.

В настоящее время эндотелин-1 рассматривается как маркер и предиктор тяжести и исхода ИБС, острого инфаркта миокарда, атеросклеротического повреждения сосудов, системной гипертензии, специфических сосудистых нарушений (синдром реперфузии после коронарной ангиопластики) [13, 22]. Считают, что он причастен и к несердечной патологии — почечной сосудистой патологии, сахарного диабета и т.д. [22]. Ряд авторов рассматривают возможность активной локальной секреции эндотелина-1 или нарушения его утилизации в качестве основной причины инициации АГ. Кроме того, он непосредственно участвует в процессах ремоделирования сосудов [12].

По данным S.M. Gardiner T.F. Luscher, эндотелин способен вызывать прямую или опосредованную активацию потенциал-зависимых кальциевых каналов, повышение активности фосфолипаз C и A2. Последнее приводит к повышению уровня арахидоновой кислоты и образования из нее под действием циклооксигеназы простагландина. Соотношение депрессорной и констрикторной фаз действия эндотелина зависит от уровня простагландинов. В генезе ответа сосудистой стенки на эндотелин решающая роль принадлежит проницаемости каналов медленного тока кальция в клетку [13].

Выделяют модифицированные и немодифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4, 6, 8]. Основными модифицируемыми факторами риска развития атеросклероза и ССЗ атеросклеротической этиологии являются дислиппротеидемии, артериальная гипертензия, избыточный вес, курение, низкая физическая активность, сахарный диабет 2-го типа. К немодифицируемым факторам риска относятся возраст, пол, отягощенная наследственность [3, 8].

В качестве наиболее важного повреждающего фактора выступает гиперхолестеринемия, при которой изменяется структура эндотелия: увеличивается содержание холестерина и соотношение холестерин/фосфолипиды в мембране эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению барьерной функции эндотелия и понижению его проницаемости. Известно, что при гиперхолестеринемии происходит аккумуляция холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на стенках сосудов.

Считают, что ЛПНП могут свободно проникать через эндотелиальный барьер и накапливаться в субэндотелиальном пространстве [3, 28]. Повышенное содержание в организме ЛПНП, особенно окисленных их форм — известный фактор патогенеза многих заболеваний сердца и сосудов (прежде всего атеросклероза). Принято считать, что «нативные» (неизмененные, неокисленные)

ЛНП (нЛНП) должны подвергнуться окислительной модификации для того, чтобы они могли стимулировать образование «пенистых клеток», поскольку происходящие из моноцитов макрофаги не способны поглощать нЛНП достаточно быстро, как это необходимо для возникновения липидной перегрузки этих клеток [32].

При минимальной степени окисления частицы воздействуют на эндотелий, вызывая экспрессию молекул адгезии сосудистых клеток, моноцитарного хемоаттрактивного протеина, активатора ингибитора плазминогена. Более существенное окисление ЛНП приводит к выраженной модификации частиц и интенсивному захвату их макрофагами посредством скэвинджер-рецепторов. В результате этого накапливаются липиды в цитоплазме макрофагах и превращаются в богатые липидами пенистые клетки, которые являются характерным и отличительным признаком атеросклеротического процесса [3, 28].

Очевидным становится и тот факт, что основные факторы риска ИБС — дислипидемия, гипергликемия, курение, АГ — реализуют повреждение эндотелия через усиление процессов оксидативного стресса [34]. Продукты оксидативного стресса — свободные кислородные радикалы и перекиси — вызывают дисфункцию, повреждение и апоптоз эндотелиальных клеток, воздействуют на основной вазодилатор, выделяемый эндотелием — оксид азота, превращая его в нейтральный пероксинитрит, и блокируя его физиологическое действие на сосуды [5, 28, 38, 45].

На сегодняшний день доказано важное значение напряжения сдвига как модулятора функционального состояния и способности эндотелия реагировать на различные гуморальные воздействия. Напряжение сдвига влияет на ряд факторов: выработку вазоактивных веществ, тромбогенных и атромбогенных факторов, молекулу адгезии и др. [30]. Изменение напряжения сдвига происходит преимущественно в артериальных сосудах. Увеличение напряжения сдвига приводит к усилению образования в эндотелии основных вазодилаторов, сопровождаемая увеличением образования эндотелиальной NO-синтазы и других ферментов [22].

В механизме развития дисфункции эндотелия при АГ лежит гемодинамический стресс [45]. Утверждают, что именно гемодинамический фактор при артериальной гипертензии является одним из главных в инициации раннего атеросклеротического поражения сосудов. Гипертензия, вызывая турбулентность потока крови, повышает риск развития атеросклеротического поражения, особенно в местах бифуркации артериального дерева [17, 20, 29, 36]. Однако считается, что гемодинамическая значимость атеросклеротических изменений проявляется лишь на стадии развития изолированной систолической гипертонии [7].

В ответ на различные патологические изменения наблюдается «адаптивная реакция» эндотелия на NO-независимые вазодилаторы, которая выражается в выработке эндотелиального гипер-

поляризирующего фактора (EDHF), простаглицлина [18], натрийуретического пептида С-типа (CNP), адреномодулина [22], оказывающие местное и системное воздействие.

При атеросклерозе нарушается баланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциальное защитное действие (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простаглицлин и др.), и факторами, повреждающими стенку сосуда (эндотелин-1, тромбоксан А2, супероксиданион и др. [16, 28]).

При ИБС состояние эндотелия характеризуется как дисфункция в узком смысле этого слова, проявляющаяся снижением дилатации сосудов и нарастанием вазоконстрикции. В то же время механизм участия эндотелия в возникновении и развитии ИБС многогранен и связан не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с поддержанием целостности сосудистой стенки, участием в воспалительных и аутоиммунных реакциях, процессе атерогенеза и атеротромбоза [4, 9, 24].

Нарушение соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилаторами имеет значение в механизме, как системного повышения артериального давления, так и локального ангиоспазма. [41]. Сниженная реакция на вазодилатирующие влияния, отражающая дисфункцию эндотелия, характерна как для начальных, так и для дальнейших этапов развития атеросклероза. Дисфункция и снижение его дилатирующей функции связаны, прежде всего, со снижением продукции NO, ускоренной его деградацией и ремоделированием сосудов [11, 22].

Многочисленными исследованиями установлено, что в механизме развития коронарного атеросклероза основная роль принадлежит АПФ, локализованному в эндотелиальной выстилке сосудов [11, 38]. Менее 10 % АПФ находится в плазме крови, большая часть (более 90 %) АПФ представлена как кардиальный и сосудистый тканевой фактор.

Под действием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) происходит образование АТ-II из АТ-I, который является одним из наиболее сильных вазоконстрикторов.

В последние десятилетия было обнаружено, что ангиотензин-II, образованный под действием АПФ в сосудистой стенке, участвует в механизмах развития атеросклероза независимо от его гемодинамического действия [11, 49]. Ангиотензин-II вызывает констрикцию, активизируя ангиотензиновые рецепторы АТ1Rc гладкомышечных и эндотелиальных клеток. Стимуляция АТ1Rc эндотелиальных клеток связана с образованием в эндотелии эндотелина-1 и 20-НЕТЕ, а активация АТ1Rc гладкомышечных клеток вызывает их сокращение. Стимуляция АТ2Rc усиливает образование в эндотелии NO, что ослабляет вазоконстрикторную реакцию на воздействие АТ-II [22, 46, 50]. Другой механизм, более сопряженный собственно с эндотелиальной дисфункцией, связан со свойством АПФ, ускорять деградацию брадикинина. Повышение активности АПФ, расположенного на по-

верхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых В2-рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза NO и повышению тонуса гладкомышечных клеток сосудов [5, 24, 11]. При повреждении эндотелия происходит резкое нарушение дисбаланса NO/АТ-II в сторону уменьшения первого и увеличения второго.

Кроме того, этот метаболит в сочетании с эндотелиальной дисфункцией ведет к активации тромбоцитарного звена гемостаза и свертывающей системы, подавлению фибринолиза, а также активации и адгезии лейкоцитов. Последний фактор обеспечивает увеличение сосудистой проницаемости, продукцию хемо- и цитокинов, пептидных ростовых и антиростовых факторов, экспрессию лейкоцитарных и тромбоцитарных адгезивных молекул. Перечисленные изменения приводят к повреждению сосудистой стенки и, как следствие, атерогенезу [11, 20]. Последствия такого дисбаланса многогранны и включают активацию сосудистого ремоделирования, воспалительные реакции в стенке сосуда, облегчение разрыва бляшки с последующим тромбозом.

В настоящее время отсутствует единое мнение о первичности эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии [17, 20, 21, 36]. По данным некоторых авторов, наблюдаемая при АГ дисфункция эндотелия является скорее следствием заболевания, чем его причиной, представляя преждевременное «старение» кровеносных сосудов из-за хронического воздействия высокого давления. Другая точка зрения сводится к тому, что нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации при АГ является первичным звеном. Во-первых, оно обнаруживается у потомков пациентов с эссенциальной АГ без повышенного АД, во-вторых, не имеет четкой связи с величиной АД и, в-третьих, не нормализуется при его снижении [19].

Согласно общепринятым представлениям, главным содержанием функционально-структурных изменений артерий при АГ является сочетание дисфункции эндотелия с гипертрофией гладкомышечных клеток резистивных сосудов [19]. При АГ эндотелий выступает, с одной стороны, в качестве наиболее повреждаемого органа-мишени, а с другой — как орган, реализующий многие звенья патогенеза гипертензии.

Важным фактором развития эндотелиальной дисфункции является Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [44]. Активация РААС происходит как на системном уровне при выделении ренина клетками юстагломерулярного комплекса почек, так и локально, на уровне эндотелия. Ренин воздействует на ангиотензиноген, который также образуется в различных тканях (преимущественно в печени, но также в эндотелии и др.) и превращает его в ангиотензин-I. Образование ангиотензина-II из ангиотензина-I происходит под действием АПФ, который экспрессируется различными клетками сосудов, в частности эн-

дотелиоцитами, гладкомышечными клетками и макрофагами [39, 44].

Патогенетическое значение РААС обусловлено многогранностью ее действия на факторы, которые в конечном итоге определяют уровень АД, а именно сосудистый тонус, объем циркулирующей крови и морфологию сосудистой стенки [14].

Как известно, повышение активности ренин-ангиотензиновой системы отмечается у больных с артериальной гипертензией в плазме крови, а у пациентов с ИБС — в микроциркуляторном русле и вокруг атеросклеротической бляшки [38, 45].

Среди веществ, образующихся в эндотелии и участвующих в гемостазе или влияющих на этот процесс, можно выделить две группы — тромбогенные и антитромбогенные факторы. К тромбогенным факторам, индуцирующим адгезию тромбоцитов, тромбогенез, угнетающим фибринолиз, относятся фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов, аденозиндифосфорная кислота, тромбоксан А2, тканевой фактор, ингибиторы тканевого активатора плазминогена. Уровень продукции этих факторов определяет тромбогенный потенциал сосудов. Антитромбогенные факторы (оксид азота, ингибитор внешнего пути свертывания крови, тромбомодулин, протеогликан, тканевой активатор плазминогена и другие), тормозят процессы адгезии и агрегации тромбоцитов, тромбогенез, активируют фибринолиз и тем самым определяют тромборезистентность эндотелия [22, 33, 34, 27].

Большое количество исследований посвящено эндотелиальному гемостазу, антитромбогенным свойствам эндотелия при АГ [17, 27]. Известно, что уровень тканевого активатора плазминогена у больных АГ различной степени снижен [30].

В настоящее время внимание многих исследователей привлечено к изучению роли фактора Виллебранда в патогенезе атеросклероза и, в частности, ИБС. Установлена зависимость между уровнем этого фактора в крови и клиническими проявлениями ИБС, что позволяет предположить значимость дисфункции эндотелия в патогенезе этого заболевания [21]. При эссенциальной АГ увеличивается активность фактора Виллебранда, установлена также высокая корреляция этого фактора с систолическим АД. Уровень данного фактора коррелируется с выраженностью факторов риска развития атеросклероза, устранение которых сопровождается его снижением. Повышение уровня фактора Виллебранда свидетельствует либо об эндотелиальном повреждении, либо о повышенной активации эндотелиоцитов [22, 33].

До недавнего времени считалось, что повреждение эндотелия, запускающее атеросклероз, требует физической травмы эндотелиальных клеток и потери их части. Например, в работе О.В. Арсеничевой стадия дисфункции эндотелия определялась с помощью подсчета десквамированных эндотелиоцитов до и после окклюзионной пробы и определения степени прироста данных показателей [5, 40].

Сейчас известно, что наличие структурного повреждения эндотелия на самом деле не обяза-



тельно [17]. Фактически ранние стадии развития атеросклеротического поражения, включая аккумуляцию липидов внутри артериальной стенки и миграцию моноцитов, проходят при интактной поверхности эндотелиальных клеток. Эти ранние сдвиги обусловлены специфическими биохимическими изменениями и клеточными сигнальными путями. Так, при артериальной гипертензии ведущим является ослабление вазодилатирующей функции эндотелия резистивных сосудов, тогда как при атеросклерозе — повреждение эндотелиоцитов с развитием воспалительной реакции. При этом отмечается усиление не только гибели эндотелиоцитов путем некроза, но и ослабление межклеточной интеграции в эндотелии, ускорении апоптоза и увеличение циркулирующих в крови эндотелиоцитов [18, 40].

Интенсивные научные исследования, касающиеся патогенеза атеросклероза, артериальной гипертензии, их осложнений, привели к открытию множества биологически активных соединений, компонентов эндотелиального происхождения, содержание которых в крови коррелируется с выраженностью эндотелиальной дисфункции. Дальнейшее исследование эндотелиальной дисфункции, ее форм и зависимости от факторов, влияющих на изменения в сосудистом эндотелии при сердечно-сосудистой патологии, является перспективным направлением в медицине.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов А.Г., Киселев М.В., Либов И.А., Смирнова В.Ю. Прогностическая роль эндотелина-1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16, № 4. — С. 211–216.
2. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 4, № 1. — С. 22–23.
3. Арабидзе Г.Г., Скрыбина Е.О. Роль Аполипопротеина В-100 как фактор риска в развитии атеросклероза и ишемической болезни сердца // Клиническая физиология кровообращения. — 2006. — № 2. — С. 33–38.
4. Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца — эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Украинский терапевтический журнал. — 2004. — № 1. — С. 14–21.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 7.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. — 2001. — Т. 41, № 5. — С. 100–104.
7. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертензии // Болезни сердца и сосудов. — 2006. — Т. 01, № 3. — С. 35–40.
8. Бувальцев В.И., Камышова Т.В., Спаская Т.В., Небиеридзе Д.В. Дисфункция эндотелия как интегральный фактор риска атеросклероза и возможности ее коррекции // Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — № 5. — С. 30–32.
9. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный медицинский журнал: научно-практический. — 2001. — № 3. — С. 202–208.
10. Визир В.А., Березин А.Е. Роль эндотелина-1 в прогрессировании сердечной недостаточности // Укр. мед. журнал. — 2003. — № 3, Т. 35. — С. 5–16.
11. Ганелина И.Е., Николаева Е.П., Скверчинская Е.А. Активность ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови у больных со стабильной стенокардией напряжения // Кардиология. — 2006. — № 4. — С. 10–12.
12. Гомазков О.А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы эндovasкулярных патологий // Кардиология. — 2000. — № 1. — С. 32–39.
13. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология. — 2001. — Т. 41, № 2. — С. 50–58.
14. Дроздова Г.А. Клеточные механизмы артериальной гипертензии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2000. — № 3. — С. 26–30.
15. Евсеева М.Е., Пшенникова М.Г. Сравнительная оценка разных видов адаптационной защиты миокарда при стрессе // Кардиология. — 2002. — № 4. — С. 51–56.
16. Ельчанинова С.А., Макаренко В.В. Актуальность, перспективы и проблемы лабораторной оценки эндотелиальной дисфункции при хронических заболеваниях системы кровообращения // Лабораторные аспекты клинической медицины. — 2010. — С. 44–46.
17. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // Русский медицинский журнал: независимое издание для практикующих врачей. — 2002. — Т. 10, № 1. — С. 11–15.
18. Зарубина Е.Г., Мишина Е.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний // Клин. медицина. — 2006. — № 5. — С. 31–34.
19. Затейщикова А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. — 1998. — Т. 38, № 9. — С. 68–80.
20. Зодионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П., Суворова С.С. Дисфункция эндотелия, артериальная гипертензия: терапевтические возможности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003. — № 2. — С. 79–90.
21. Инжутова А.И., Петрова М.М., Салмина А.Б. Эндотелиальная дисфункция — причина и терапевтическая точка осложненных форм гипер-

тонической болезни // Сибирский медицинский журнал. — 2006. — № 3. — С. 44–47.

22. Казачкина С.С., Лупанов В.П., Балахонова Т.В. Функция эндотелия при ишемической болезни сердца и атеросклерозе и влияние на нее различных сердечно-сосудистых препаратов // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 6, № 1. — С. 315–316.

23. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Дисфункция эндотелия в патогенезе кардиоренальной патологии // Клинико-лабораторный консилуим. — 2007. — № 17. — С. 15–21.

24. Ковалев И.А., Марцинкевич Г.И., Сулова Т.Е., Филиппов Г.П. Эндотелийзависимая вазодилатация и вазоконстрикция у больных ИБС и у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью // Бюлл. СО РАМН. — 2006. — № 2. — С. 86–92.

25. Коломоец Н.М. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение: Новое направление в кардиологии // Военно-медицинский журнал. — 2001. — Т. 322, № 5. — С. 29–34.

26. Коняхин А.Ю., Радзевич А.Э., Аркадьева Г.В., Шмелева Н.В. и др. Влияние системной энзимотерапии на клинические и гемореологические показатели у больных ИБС: стенокардией напряжения // Российский кардиологический журнал. — 2005. — № 3 (53). — С. 53–62.

27. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. — Чита, 2010. — 827 с.

28. Крепс Е.М. Липиды клеточных мембран. — Л., 1981. — 356 с.

29. Карабаева А.Ж., Есаян А.М. Дисфункция эндотелия в патогенезе кардиоренальной патологии // Клинико-лабораторный консилуим. — 2007. — № 17. — С. 15–21.

30. Киричук В.Ф. Дисфункция эндотелия. — Саратов: Изд-во СГУ, 2008. — 129 с.

31. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока // Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета КРСУ. — 2003. — № 7. — С. 15–20.

32. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез // Украинский кардиологический журнал. — 2004. — № 1. — С. 22–34.

33. Лутай М.И., Голикова С.И., Деяк С.И., Слободской В.А. Взаимосвязь фактора Виллебранда с сосудисто-двигательной функцией эндотелия у больных с разной степенью выраженности атеросклероза венечных артерий // Украинский кардиологический журнал. — 2003. — № 6. — С. 1–6.

34. Мазур Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца // Терапевтический архив. — 2003. — Т. 75, № 3. — С. 84–86.

35. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. — Харьков: ТОРСИНГ, 2000. — С. 10–20.

36. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бувальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003. — № 4. — С. 26–30.

37. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. — 2005. — Т. 45, № 12. — С. 62–72.

38. Мартынов А.И., Романовская Г.А., Акатова Е.В. Эндотелиальная дисфункция и ангиотензин-превращающий фермент при артериальной гипертензии (генетические аспекты) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — Т. 3, № 5. — С. 114–117.

39. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Власов Т.Д., Гавришева Н.А. Типовые формы дисфункции эндотелия // Клинико-лабораторный консилуим. — 2007. — № 18. — С. 31–35.

40. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы. Фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. — С. 4–38.

41. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress // Circ. Res. — 2000. — N 87. — p.84-90

42. Galle J., Heermeier K. Angiotensin II and oxidized LDL: an unholy alliance creating oxidative stress // Nephrol. Dial. Transplant. — 1999. — N 14. — P. 2585–2589.

43. Laurent S., Boutouyrie P. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // Hypertension. — 2001. — Vol. 37. — P. 1236–124.

44. Lind L., Grantsam S., Millgard J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension — a review // Blood Pressure. — 2000. — Vol. 9. — P. 4–15.

45. Panza J.A., Casino P.R., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension // Circulation. — 1993. — Vol. 87. — P. 468–474.

#### Сведения об авторах

**Корякина Лариса Борисовна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии и гемостаза ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 40-77-47)

**Пивоваров Юрий Иванович** — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научного отдела коронарного атеросклероза ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952))

**Курильская Татьяна Ефимовна** — доктор медицинских наук, заведующая научным отделом коронарного атеросклероза ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

**Сергеева Анна Сергеевна** — старший научный сотрудник научного отдела коронарного атеросклероза ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

**Бабушкина Инна Викторовна** — младший научный сотрудник научного отдела коронарного атеросклероза ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН