

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ (часть I)

**Анна Александровна Попова, Светлана Дмитриевна Маянская,
Наиля Назибовна Маянская, Екатерина Николаевна Березикова,
Людмила Даутовна Хидирова**

ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава»

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава»

Реферат. Представлен литературный обзор, посвященный современной эндотелиологии. Описаны роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса; механизмы формирования дисфункции эндотелия; NO-зависимые механизмы гипертонии; значение свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы защиты в становлении эндотелиальной дисфункции и развитии артериальной гипертонии.

Ключевые слова: обзор, артериальная гипертония, дисфункция эндотелия, оксид азота, системы прооксидантной и антиоксидантной активности, ренин-ангиотензиновая система.

ARTERIAL HYPERTENSION AND ENDOTHELIUM DYSFUNCTION (part I)

A.A. Popova, S.D. Mayanskaya, N.N. Mayanskaya, E.N. Berezikova, L.D. Khidirova

Novosibirsk State Medical University

Kazan State Medical Academy

Abstract. It is presented the literature review about modern endotheliology. The role of endothelium in regulation of vascular tonus; the mechanism of endothelium dysfunction formation; NO-dependent mechanisms of hypertension; the meaning of free-radical oxidation and antioxydant protection system in development of endothelial dysfunction and arterial hypertension are described.

Key words: review, arterial hypertension, endothelial dysfunction, nitric oxide, system of pro- and antioxydant activity, renin-angiotensin system.

Дисфункция эндотелия (ДЭ) — состояние, вызывающее значительный интерес у специалистов в области медицины. Многочисленные исследования последних лет существенно расширили классические представления о сосудистом эндотелии как об анатомическом барьере, препятствующем проникновению крови в стенку сосудов. В настоящее время стало очевидным, что эндотелий сосудов — это активная метаболическая система, поддерживающая сосудистый гомеостаз путем осуществления ряда важнейших функций: модулирования тонуса сосудов, регуляции транспорта растворенных веществ в клетки сосудистой стенки, роста этих клеток; формирования внеклеточного матрикса; защиты сосудов от возможного неблагоприятного действия циркулирующих клеток и субстанций; регуляции хемотаксических, воспалительных и репаративных процессов в ответ на локальное повреждение [6, 7].

Эти функции эндотелий сосудов осуществляет путем синтеза и выделения ряда биологически активных соединений. Среди них наибольшее значение имеет оксид азота (NO), оказывающий различного рода биорегуляторные влияния на структуру и функции сосудов, а также клеток крови [6, 7]. Вместе с тем NO обладает рядом свойств, имеющих важное значение для физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы, что объясняет большой интерес к этой молекуле с точки зрения развития дисфункции эндотелия — ведущего патогенетического фактора многих заболеваний сердца и сосудов. А результаты экспериментальных и клинических исследований последних лет подтвердили концепцию о важной причинно-следственной взаи-

мосвязи между эндотелиальной дисфункцией (ЭД) и прогрессированием и/или развитием артериальной гипертонии (АГ) [1, 8, 37].

1. Роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса

Первоначально ДЭ рассматривали как один из важнейших факторов риска острых коронарных синдромов [36] и атеросклероза [12], ну а затем и АГ [20]. К настоящему времени стало известно, что формирование АГ сопряжено не только с утратой адекватного контроля за состоянием сосудистого тонуса, но и ассоциируется с нарушением релаксационных свойств эндотелия.

Эндотелий, по классическому определению гистологов, есть слой уплощенных, возникающих из мезенхимы клеток, выстилающих изнутри все древо сердечно-сосудистой системы (ССС). Причем эндотелий коронарных сосудов, легочный эндотелий, церебральный и др., хотя и схожи анатомически, существенно различаются в генной и биохимической специфичности, типах рецепторов, наборе белков-предшественников, ферментов и др. Соответственно патологические явления также избирательно развиваются в органах популяциях эндотелиальных и сосудистых клеток: они неодинаково чувствительны к формированию атеросклероза, ишемическим нарушениям и др. Эти особенности оказываются значимыми при формировании ДЭ сосудистых и органов патологий [3]. По современным представлениям эндотелий — это уникальное «эндокринное дерево» [11], выстилающее абсолютно все органы сосудистой системы организма. В качестве поверхности раздела

сред между кровью и сосудистой стенкой эндотелий выполняет многообразные функции в организме. Являясь основным регулятором гемо-васкулярного гомеостаза, эндотелий секретирует различные факторы, которые влияют на сократимость гладкомышечных сосудистых клеток, проницаемость тканей, текучесть крови, межклеточное взаимодействие и васкулярную структуру ложа в целом или отдельных его регионов. В свою очередь, секреторная функция эндотелиальных клеток стимулируется механическими или гормональными стимулами по системе обратной зависимости. Морфологическая и биохимическая специфичность клеток сосудистого эндотелия определяет микрооργανную гетерогенность сосудистого ложа в зависимости от фенотипа, генной экспрессии, размера и роста клеток эндотелия. На этой основе избирательно или генерализованно развиваются процессы биохимической дезинтеграции, приводящие к развитию ДЭ как исходной причины многих кардиоваскулярных патологий.

Стратегическое промежуточное положение эндотелиоцитов позволяет им одинаково активно влиять как на циркулирующий пул клеток, так и на находящийся под ними гладкомышечный слой, модифицируя функцию и тромбоцитов крови, и пролиферативную функцию гладкомышечных клеток (ГМК) [28, 29].

Установлено, что эндотелий вырабатывает три основные группы биологически активных веществ: вазодилаторы, вазоконстрикторы и другие, среди которых — гепарин и гепариноподобная субстанция, активаторы плазминогена, тромбомодулин, брадикинин, факторы роста и т. д. [1, 2, 8, 43]. К вазодилаторам эндотелиального происхождения относятся оксид азота, простаглицлин и так называемый гиперполяризующий фактор эндотелия (endothelium-derived relaxing factor — EDRF). Эти вещества являются также потенциальными ингибиторами функции тромбоцитов и пролиферации сосудистых ГМК [1, 2, 7, 9]. NO-восстановленная форма монооксида азота с периодом полураспада от 2 до 30 с, которая образуется из L-аргинина под действием трех изоформ фермента NO-синтазы (NOS): двух конститутивных — эндотелиальной (eNOS) (NOS-1) и нейрональной (nNOS) (NOS-3) и одной индуцибельной (iNOS) (NOS-2). Они осуществляют соединение молекулярного кислорода с атомом азота в терминальной гуанидиновой группе L-аргинина. При этом, помимо NO, одновременно образуются соответствующие количества L-цитролина, который затем вновь рециклируется, пополняя внутриклеточные запасы L-аргинина. Все три изоформы NOS имеют сходную структуру и осуществляют свое действие при наличии множества кофакторов, в том числе флавинов, NADPH, тетрагидробиоптерина [6, 7]. NOS-1 в эндотелии и NOS-3 в нейронах продуцируют NO в очень малых количествах (10^{-12} моль/л), используя при этом кальций и кальмодулинзависимый путь. Именно этот NO участвует в ауторегуляции сосудистого тонуса. Синтез NO по кальцию и кальмодулиннезависимому NOS-2 пути происходит под влиянием туморнекротизирующего фактора альфа (TNF α). Это приводит к тому, что NO продуцируется в 1000 раз больше (10^{-9} моль/л), нарушая тем самым без того хрупкий сосудистый баланс и существенно усугубляя дисфункцию эндотелия [41].

Основные функции NO в ССС. NO является самым мощным из известных эндогенных вазодилаторов. Сосуды малого диаметра синтезируют больше NO, чем крупные. За счет этого NO регулирует периферическое сопротивление, АД и распределение кровотока в сосу-

дистой сети [6, 7]. Помимо механизма, опосредованного активацией растворимой цГМФ, NO также регулирует базальный тонус системных, коронарных и легочных сосудов за счет ингибирования синтеза эндотелиального констрикторного фактора эндотелина-1 [22] и ограничения высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний [39]. NO оказывает прямое отрицательное инотропное действие на сократимость миокарда, регулирует реакцию кардиомиоцитов на адрено- и холинергические стимулы [23, 46]. NO тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток [19]; обладает противовоспалительными свойствами, связанными с его способностью ингибировать синтез и экспрессию цитокинов и молекул адгезии, которые привлекают моноциты к эндотелиальной поверхности и облегчают их проникновение в сосудистую стенку, инициируя атеросклеротический процесс. Наконец, NO тормозит агрегацию тромбоцитов синергично с простаглицлином, но в отличие от простаглицлина ингибирует адгезию тромбоцитов [47]. Также имеются данные о реципрокной регуляции стенок артериол-адрено- и нитроергическими вазодилаторными нервами, нарушение которой предположительно может играть роль в развитии гипертензии [18, 31].

Простаглицлин синтезируется преимущественно эндотелиальными клетками. Он вызывает вазодилатацию за счет увеличения циклической АМФ (цАМФ) в гладкомышечном слое. EDRF представляет собой биохимически идентичную брадикинину субстанцию, которая способна гиперполяризовать ГМК сосудов через АТФ-зависимые калиевые каналы [45]. Нельзя исключить и межклеточный контакт как потенциальный механизм гиперполяризации. При гиперполяризации происходит снижение чувствительности к вазоконстрикторным факторам и повышение вазодилатации через индукцию синтеза NO и простаглицлина.

К основным эндотелиальным вазоконстрикторам, прежде всего, относятся эндотелин-1, серотонин и продукты циклооксигеназного пути превращения — простаглицдин Н₂ (ПГН₂) и тромбоксан А₂. Сначала эндотелиальные клетки продуцируют «большой» эндотелин, полипептид, состоящий из 38 аминокислот, и уже локально этот гормон в ходе ограниченного протеолиза, в том числе и под действием протеаз лейкоцитов [42], превращается в эндотелин-1, который состоит из 21 аминокислоты и является наиболее мощным из всех известных вазоконстрикторов. В нормальных условиях уровень эндотелина в плазме крови низкий. Это связано с наличием, по крайней мере, трех ингибирующих механизмов синтеза эндотелина: ГМФ-зависимый, активируемый NO; ГМФ-зависимый, активируемый натрийуретическим пептидом; цАМФ-зависимый путь, активируемый простаглицлином. Стимуляция продукции эндотелина вызывается различными физико-химическими (например, гипоксией) и механическими факторами (например, гипертензией), а также действием различных агонистов, таких как тромбин, интерлейкин-1 (ИЛ-1), аргинин, вазопрессин, ангиотензин II и другие медиаторы [49]. Эндотелин-1 активирует экспрессию эндотелина А-рецепторов (ЕТА-рецепторов), ГМК сосудов и эндотелина В-рецепторов (ЕТВ-рецепторов). ЕТА-рецепторы связываются с фосфолипидом С, что ведет к формированию посредников с последующим внутриклеточным освобождением кальция и активацией протеинкиназы С. Кроме того, эти эндотелиальные рецепторы связаны через G_i-протеин с кальциевыми каналами, посредством которых происходит усиление контрактильной функции ГМК сосудов [34].

Результаты исследований показали, что комбинация ETA и ETB рецепторных антагонистов на основе конкуренции может полностью ингибировать эндотелийзависимую вазоконстрикцию [33]. С другой стороны, малые количества эндотелина-1 вызывают повышение концентрации NO, простагличина и EDHF в крови, тем самым способствуя активации вазодилатирующих функций эндотелия.

Поскольку эндотелин-1 является самым сильным из известных ныне эндогенных вазоконстрикторов, была постулирована ведущая роль пептида в патогенезе различных форм гипертензий. Значительные различия данных, получаемых как в клинике, так и в эксперименте, позволили сделать вывод, что эндотелин-1, скорее, служит преобладающим фактором патологии и что изменения его уровня на разных стадиях заболевания или при различных его формах (экспериментальные модели) может не соответствовать характеру патологического процесса [32, 38].

Гепарин — представитель третьей подгруппы веществ вырабатывается эндотелием, является естественным прямым антикоагулянтом и состоит из цепей сульфатированных гликозаминогликанов различной длины и молекулярной массы. Он активирует антитромбин III, который, в свою очередь, ингибирует тканевые активаторы плазминогена [30].

Кроме того, эндотелий сосудов продуцирует различные факторы роста, которые могут оказывать как пролиферирующее, так и антипролиферирующее действие на ГМК. Так, клетки эндотелия синтезируют трансформирующий фактор роста β , который, являясь самым сильным стимулом для экспрессии гена интерстициального коллагена, при определенных условиях способен ингибировать сосудистую пролиферацию по механизму обратной связи [24]. Другой промотор роста — тромбоцитпродуцируемый также частично является продуктом эндотелиоцитов. Доказано, что в условиях гипертензии или деструкции эндотелия, например баллонным катетером, он активно начинает стимулировать продукцию эндотелина-1, усиливая приток фибробластов в зону повреждения. В этом как раз и проявляется эндотелийзависимая регуляция роста сосудов и стабилизация сосудистой структуры [21].

Таким образом, дисфункцию эндотелия сосудов можно рассматривать как дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными механизмами в сторону вторых, что наиболее отчетливо просматривается при гипертонии. От степени этого дисбаланса и способности эндотелиоцитов противостоять ему и зависит дальнейшее развитие событий в стенке сосудов.

2. Механизмы формирования эндотелиальной дисфункции

Традиционно считают, что ДЭ непосредственно связана с нарушением равновесия медиаторов, обеспечивающих регуляцию сосудистого тонуса: эндогенными факторами сосудистой релаксации (NO, натрийуретический пептид типа C) и констрикции (эндотелин-1, простогландин $F_{2\alpha}$) [14, 17]. В качестве основных причин, приводящих к формированию ЭД, рассматривают АГ, сахарный диабет, возраст, курение, гиперлипидемию, генетические дефекты и ишемическо-реперфузионные повреждения эндотелия. Механизмы, лежащие в основе ЭД при гипертензии, могут различаться в зависимости от наличия гиперхолестеринемии. Действительно, у больных с гиперхолестеринемией было обнаружено

нарушение активации метаболического пути L-аргинина [35].

Концентрация L-аргинина в плазме крови человека и животных колеблется в пределах 95—250 мкмоль/л в зависимости от возраста и диеты. Количество же проникающего в эндотелий сосудов аргинина зависит от активности мембраносвязанной транспортной системы (высокоактивного Na-независимого переносчика щелочных аминокислот), активности аргиназы (фермента, разрушающего аргинин) и некоторых других факторов [6, 7]. Концентрация аргинина в изолированных эндотелиальных клетках составляет 1—2 ммоль/л [7].

В плазме крови уровень L-аргинина оказался сниженным при многих болезнях CCC [7] и их факторах риска [7]. Показано, что пероральное и парентеральное введение аргинина в организм больных с этими заболеваниями восстанавливает сниженный у них уровень аргинина, NO и функции эндотелия, давая соответствующий терапевтический эффект [6, 7]. Это позволяет считать, что дефицит NO и дисфункция сосудистого эндотелия у таких больных могут быть обусловлены в той или иной степени недостатком аргинина в качестве субстрата для eNOS.

О зависимости уровня NO и функции эндотелиальных клеток от количества поступающего в них или синтезируемого ими L-аргинина свидетельствует и некоторые косвенные его эффекты, приводящие к такому же результату. Так, аргинин увеличивает секрецию инсулина [7] и высвобождает гистамин из тучных клеток [7], что повышает синтез NO, вызывая эндотелийзависимую вазодилатацию; оказывает благоприятное влияние на pH-зависимые сигнальные механизмы в эндотелиальных клетках, включая кальций-кальмодулин, модулирующий активность eNOS [7], способствует неэнзиматическому восстановлению нитрита и образованию NO [7].

Уменьшение продукции NO в эндотелиальных клетках и их дисфункция при различных заболеваниях CCC, и в частности при АГ, может быть результатом торможения eNOS. Последнее сопровождается существенными изменениями сигнальных функций клеток эндотелия [6, 7].

Торможение экспрессии и активности eNOS, сопровождающееся ДЭ, может вызвать ряд факторов: гипоксия, тумор-некротизирующий фактор, интерлейкин 1 β , липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), реактивные формы кислорода, снижение уровня кофакторов eNOS, эндогенные ингибиторы eNOS и др. В некоторых случаях может иметь место и генетическая природа снижения экспрессии eNOS, о чем свидетельствуют структурные изменения eNOS-гена у больных эссенциальной гипертонией японцев [7], а также снижение синтеза NO в сосудах и их эндотелийзависимой дилатации у подростков с первичной АГ задолго до начальных проявлений болезни [7].

Существует предположение, что дисфункция эндотелия при гипертонии может быть связана с нарушением сигнального пути фосфатидилинозитол/ Ca^{2+} [15]. Так как кальциевые ионофоры стимулируют синтез NO путем увеличения входа кальция в эндотелиальные клетки независимо от активации мембранных рецепторов, можно думать о наличии при АГ дефекта в структуре или функциях этих рецепторов, а также в сигнальных механизмах, активируемых этими рецепторами [7].

Существуют многочисленные подтверждения того, что ДЭ играет важную роль в развитии осложнений АГ. Так, показано, что ДЭ может способствовать развитию

атеросклероза путем повышения агрегационных способностей моноцитов и тромбоцитов, модуляции гиперкоагуляции и нарушения окисления ЛПНП [44].

Окисленные ЛПНП увеличивают тонус сосудов, их сократимость за счет подавления действия эндотелий-зависимых вазодилататоров и повышения экспрессии эндотелина; стимулируют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, пролиферацию и инфильтрацию моноцитов в субэндотелии (с последующим превращением их в макрофаги); увеличивают выработку эндотелиальными клетками адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1), хемотаксического белка-1 (MCP-1); стимулируют агрегацию и прилипание к клеткам эндотелия лейкоцитов и тромбоцитов, образование последними тромбоцитарного фактора роста; повышают коагуляционную активность эндотелия, индуцируя выделение им тканевого фактора (TF) и подавляя фибринолиз; повышают образование реактивных форм кислорода, стимулируют апоптоз и др. [7].

Очень интересными являются данные о взаимоотношениях ростовых факторов и процессов ремоделирования сосудов, способствующих манифестации ДЭ. Так, ранним проявлением ДЭ является повышение сосудистой проницаемости [48]. Идентифицирован сосудистый фактор проницаемости (СФП), который представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 34—42 kD с выраженными митогенными свойствами. Показано, что ангиотензин II способствует повышению экспрессии мРНК для СФП в эндотелии, тогда как α_1 -фактор некроза опухоли (ФНО) может непосредственно дестабилизировать мРНК, NO-синтазы и тем самым способствовать появлению ЭД [10].

Помимо ростовых факторов процессу ремоделирования способствует собственно повышенное артериальное давление (АД): длительное воздействие повышенного АД на стенку сосудов приводит к ДЭ, в результате чего возрастает тонус гладких мышц сосудов и запускается процесс сосудистого ремоделирования, одним из проявлений которого является утолщение меди — мышечного слоя сосуда и соответственно уменьшение диаметра просвета. Как известно, артериолы, основной функцией которых является поддержание периферического сосудистого сопротивления, имеют мощную медию и относительно небольшой просвет, и за счет этого даже незначительное сужение просвета (результат сосудистого ремоделирования) будет сопровождаться существенным ростом периферического сопротивления. Повышение сосудистого сопротивления — один из ключевых факторов становления и прогрессирования АГ.

Полагают [13], что в повреждении эндотелия и формировании ДЭ принимают непосредственное участие растворимый Е-селектин и тромбомодулин. Придается важное значение Р-селектину, липопротеиду А, ингибитору плазменного активатора фибринолиза в нарушении функции эндотелия при АГ [25, 26, 27]. В свою очередь R. De Caterina et al. [16] полагают, что молекулы межклеточного взаимодействия, контролирующие степень сосудистой проницаемости, могут быть биохимическими маркерами ДЭ. Впоследствии G. Y. Lip et al. [27] обнаружили, что у больных с АГ плазменные уровни Р-селектина, липопротеида-А, ингибитора плазменного активатора фибринолиза, фактора Виллебранда и фибриногена были достоверно выше, чем у здоровых лиц.

Среди многочисленных факторов роста интенсивно изучается мезенхимальный фактор роста (МФР), регулирующий рост, миграцию и морфогенез различных клеток.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* доказано наличие локальной МФР-системы в эндотелии сосудов человека. Продукция локальных МФР в эндотелиоцитах регулируется различными цитокинами, β -трансформирующим фактором роста и ангиотензином II. Кроме того, установлено, что плазменная концентрация МФР позитивно коррелирует с уровнем артериального давления (АД). Авторы полагают, что увеличение секреции МФР является следствием повышения АД и может рассматриваться как показатель тяжести АГ. В настоящее время активно обсуждается потенциальная роль МФР в генезе ССЗ и ДЭ в частности. Y. Nakamura et al. (1996) исследовали митогенный эффект фактора роста гепатоцита (ФРГ) в культуре человеческих эндотелиоцитов и миокардиоцитов. Анализ полученных результатов показал, что уровень ФРГ позитивно коррелировал с уровнем АД, а также содержанием липопротеида А, холестерина и тканевого активатора плазминогена.

Так, установлена роль и других факторов, способствующих развитию ДЭ. K. Kauser, G.M. Rubanyi (1995) обнаружили, что эстрогены препятствуют реализации ДЭ у спонтанно гипертензивных крыс.

Стало известно, что курение способствует развитию ДЭ. Хорошо известна роль курения в патогенезе атеросклероза, системной АГ [4]. Большинство авторов связывают ее с влиянием на функцию эндотелия, дисфункция которого признана ключевым звеном в развитии этих заболеваний. Установлено снижение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) у курильщиков, причем выявлена дозозависимая связь между ухудшением функции эндотелия и курением [4]. Снижение ЭЗВД авторы связывают с нарушением синтеза NO. Это подтверждается исследованиями R. Varga и соавт. [4], которые изучали ЭЗВД *in vivo* и продукцию NO, экспрессию и активность NO-синтазы *in vitro*. Авторы установили, что курение приводит к снижению ЭЗВД, уменьшению образования NO и активности eNOS, однако экспрессия самой eNOS повышается. При этом выявлена связь между снижением ЭЗВД *in vivo* и продукцией NO *in vitro* [4]. Даже недлительная экспозиция сигаретного дыма приводит к повышению уровня циркулирующих эндотелиальных клеток [4].

Сигаретный дым приводит также к повышению агрегации тромбоцитов, снижению их чувствительности к эндогенному простагландину, увеличению экспрессии гликопротеинов на мембранах тромбоцитов, уменьшению синтеза простагландина, что повышает риск тромбообразования.

Интересно, что ДЭ выявлена и у пассивных курильщиков, причем выраженность ее связана с длительностью пассивного курения [4]. Дилатация плечевых артерий при пробе с реактивной гиперемией у бывших курильщиков выше, чем у лиц, продолжающих курить, но все же меньше, чем у некурящих [4]. Пассивное вдыхание табачного дыма приводит к повышению содержания циркулирующих эндотелиальных клеток [4], активности тромбоцитов и снижению их чувствительности к простагландину.

Модифицирующее влияние курения на функцию эндотелия связывают с содержащимися в табачном дыме токсическими веществами, такими как монооксид углерода и бензопирен, а также более 4000 соединений, включая свободные радикалы кислорода и разнообразные оксиданты (пероксид водорода, цианид водорода, NO, NO₂, пероксинитрит, акролеин и др.), которые могут непосредственно повреждать артериальную стенку

[4]. Некоторые авторы связывают влияние курения на функциональное состояние эндотелия со стимуляцией сигаретным дымом перекисного окисления липидов, активацией процессов воспаления [4].

К настоящему времени имеются многочисленные подтверждения того, что ДЭ может быть связана с первичным генетическим дефектом. К. Kario et al. (1998) исследовали генотип ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у больных АГ и показали, что уровень фактора Виллебранда и ДЭ встречались достоверно выше у больных с DD-генотипом АПФ, чем у пациентов с I/D-генотипом. J.A. Panza (1997) полагает, что нарушение NO-синтетазной активности эндотелия сосудов ассоциируется с определенным дефектом генома эндотелиоцитов. Кроме того, стало известно, что нарушение L-аргининзависимой продукции NO может быть зарегистрировано у нормотензивных лиц, что рассматривается как первичный генетический дефект, лежащий в основе формирования ДЭ. Некоторые авторы считают, что дефект генов, кодирующих продукцию и интенсивность деградации эндотелийрелаксирующих факторов, может способствовать формированию ДЭ [5, 40].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак, О.Я., Шапошникова, Ю.Н., Немцова, В.Д. // Украинский терапевтический журнал. — 2004. — № 1. — С. 14—21.
2. Братусь, В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма / В.В. Братусь // Украинский ревматологический журнал. — 2003. — № 4. — С. 3—11.
3. Гомазков, О.А. Пептиды в кардиологии. Биохимия. Физиология. Патология. Информация. Анализ / О.А. Гомазков. — М.: Материк; Альфа, 2000. — 143 с.
4. Кароли, Н.А. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клиническая медицина. — 2005. — № 9. — С. 10—15.
5. Мареев, В.Ю. Четверть века эры ингибиторов АПФ в кардиологии / В.Ю. Мареев // Русский медицинский журнал — 2000. — № 8. — С. 15—16, 602—609.
6. Марков, Х.М. Патогенетические механизмы первичной артериальной гипертензии у детей и подростков / Х.М. Марков // Вестник РАМН. — 2001. — № 2. — С. 46—48.
7. Марков, Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х.М. Марков // Кардиология. — 2005. — № 12. — С. 62—67.
8. Петрищев, Н.Н. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии (обзор литературы) / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2000. — № 2. — С. 148—163.
9. Покровский, В.И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В.И. Покровский, Н.А. Виноградов // Терапевтический архив. — 2005. — № 1. — С. 82—87.
10. Alonso, J. Endothelial cytosolic proteins bind to the 3' untranslated region of endothelial nitric oxide synthase mRNA: regulation by tumor necrosis factor alpha / J. Alonso, M.L. Sanchez, M. Montyn [et al.] // Mol. Cell. Biol. — 1997. — Vol. 17, № 10. — P. 5719—5726.
11. Antoniucci, D. The vascular tree as an endocrine organ: Paracrine and autocrine effects of endothelin / D. Antoniucci, L.A. Fitzpatrick L // Endocrinologist. — 1996. — № 6. — P. 481—487.
12. Atkov, O.Y. Non-invasive ultrasound detection of endothelial dysfunction / O.Y. Atkov, T.V. Balahonova, O.A. Pogorelova // Eur. J. Ultrasound. — 1998. — Vol. 7, № 1. — P. 37—45.
13. Blann, A.D. Prognostic value of increased soluble thrombomodulin and increased soluble E-selectin in ischaemic heart disease / A.D. Blann, J. Amiral, C.N. McCollum // Eur. J. Haemato. — 1997. — Vol. 59, № 2. — P. 115—120.
14. Burnett, J.C.Jr. Coronary endothelial function in health and disease / J.C.Jr. Burnett // Drugs. — 1997. — Vol. 53, № 1. — P. 20—29.
15. Cardillo, C. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium — dependent vasodilatation in patients with essential hypertension / C. Cardillo, C.M. Kilcoyne, A.A. Quyyumi [et al.] // Circulation. — 1998. — Vol. 97, № 9. — P. 851—856.
16. De Caterina, R. Soluble vascular cell adhesion molecule-I as a biohumoral correlate of atherosclerosis / R. De Caterina, G. Basta, G. Lazzerini [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1997. — Vol. 17, № 11. — P. 2646—2654.
17. De Meyer, G.R. Vascular endothelial dysfunction / G.R. De Meyer, A.G. Herman // Prog. Cardiovasc. Dis. — 1997. — Vol. 39, № 4. — P. 325—342.
18. Han, X. An obligatory role for nitric oxide in autonomic control of mammalian heart rate / X. Han, Y. Shimoni, W.R. Giles // J. Physiol. — 1994. — Vol. 476. — P. 309—314.
19. Jeremy, J.Y. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells / J.Y. Jeremy, D. Rowe, A.M. Emsley, A.C. Newby // Cardiovasc. Res. — 1999. — № 43. — P. 580—594.
20. Kuder, Y. Shear stress abnormalities contribute to endothelial dysfunction in hypertension but not in type II diabetes / Y. Kuder, S. Brianzon, R. Petermann [et al.] // J. Hypertension. — 1998. — Vol. 16, № 11. — P. 1619—1625.
21. Lerman, A. Local release of endothelin in human coronary arteries in response to balloon angioplasty / A. Lerman, D.R.Jr. Holmes, H. Itagane [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 1994. — № 23. — P. 124A.
22. Levin, E.R. Endothelins / E.R. Levin // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 323. — P. 356—363.
23. Lewis, M.J. Endothelial modulation of myocardial contraction / M.J. Lewis, A.M. Shah // Endothelium. — 1994. — № 1. — P. 237—243.
24. Libby, P. Molecular bases of the acute coronary syndromes / P. Libby // Ibid. — 1995. — № 92. — P. 2844—2850.
25. Lip, G.Y. Relation of endothelium, thrombogenesis, and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy / G.Y. Lip, A.D. Blann, A.F. Jones [et al.] // Am. J. Cardiol. — 1997. — Vol. 80, № 12. — P. 1566—1571.
26. Lip, G.Y. Soluble adhesion molecule P-selectin and endothelial dysfunction in essential hypertension: implications for atherogenesis? / G.Y. Lip, A.D. Blann, J. Zarifis [et al.] // A preliminary report. J. Hypertension. — 1995. — Vol. 13, № 12. — P. 1674—1678.
27. Lip, P.L. Do intraocular angiotensin II levels, plasma prothrombotic factors and endothelial dysfunction contribute to proliferative diabetic retinopathy? / P.L. Lip, A.F. Jones, N. Price [et al.] // Acta Ophthalmol. Scand. — 1998. — Vol. 76, № 5. — P. 533—536.
28. Luscher, T.F. Endothelial control of vascular tone and growth / T.F. Luscher // Clin. Exp. Hypertension. — 1990. — Vol. 12, № 5. — P. 897—902.
29. Luscher, T.F. Biology of the endothelium / T.F. Luscher, M. Barton // Clin. Cardiol. — 1997. — Vol. 20, № 11. — P. 3—10.
30. McKee, P.A. Hemostasis and disorders of blood coagulation / P.A. McKee // In: The Metabolic Basis of Inherited Disease; eds. J.B. Stanbury [et al.] (eds.). — 5th ed. — McGraw-Hill, 1983.
31. Minami, N. Role of nitric oxide in the development of vascular α_1 -adrenoreceptor desensitization and pressure diuresis in conscious rats / N. Minami, Y. Imai, H. Nishiyama, K. Abe // Hypertension. — 1997. — № 29. — P. 969—975.
32. Moreau, P. Endothelin in hypertension: A role for receptor antagonists? / P. Moreau // Rev. Cardiovasc. Res. — 1998. — № 39. — P. 534—542.
33. Nilson, T. Presence of contractile endothelin-A and dilatory endothelin-B receptors in human cerebral arteries / T. Nilson, L. Cantera, M. Adner, L. Edvinsson // Neurosurgery. — 1997. — Vol. 40, № 2. — P. 346—351.
34. Orgaard, O.S. Endothelin-A and -B receptors in human coronary arteries and veins / O.S. Orgaard, L. Cantera, M. Adner, L. Edvinsson // Regulatory Peptides. — 1996. — Vol. 63, № 5. — P. 149—156.
35. Panza, J.A. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension / J.A. Panza, P.R. Casino, C.M. Kilcoyne, A.A. Quyyumi // Circulation. — 1993. — № 87. — P. 1468—1474.

36. *Patel, S.T.* Risk factors and their role in the diseases of the arterial wall / S.T. Patel, K.C. Kent // *Semin. Vasc. Surg.* — 1998. — Vol. 11, № 3. — P.156—168.
37. *Pepine, C.J.* Clinical implications of endothelial dysfunction / C.J. Pepine // *Clin. Cardiol.* — 1998. — Vol. 21, № 11. — P.795—799.
38. *Pintosietsma, S.J.* A role for endothelin in the pathogenesis of hypertension: Fact or fiction? / S.J. Pintosietsma, M. Paul // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 54, № 67. — P.115—121.
39. *Schwarz, P.* Endogenous and exogenous nitric oxide inhibits norepinephrine release from rat heart sympathetic nerves / P. Schwarz, R. Diem, N.J. Dun, U. Forstermann // *Circulat. Res.* — 1995. — № 77. — P.841—848.
40. *Shepherd, J.T.* Endothelium — derived vasoactive factors: I. Endothelium — depending relaxation / J.T. Shepherd, Z.S. Katu-sic // *Hypertension.* — 1991. — Vol. 18, № 5. — P.76—85.
41. *Szabo, C.* The pathophysiological role of peroxynitrite in shock, inflammation and ischemia-reperfusion injury / C. Szabo // *Shock.* — 1996. — № 6. — P.79—88.
42. *Tonnessen, T.* Inhibition of granulocyte — derived proteases reduces the increase in plasma endothelin associated with myocardial ischemia in the pig / T. Tonnessen, A. Ilebekk, P. Naess, G. Christensen // *Basic. Res. Cardiol.* — 1996. — № 91. — P.289—295.
43. *Unoki, H.* Low-density lipoproteins modulate endothelial cells to secrete endothelin-1 in a polarized pattern: a study using a culture model system simulating arterial intima / H. Unoki, J.L. Fan, T. Watanabe // *Cell. Tissue. Res.* — 1999. — Vol. 295. — P.89—99.
44. *Vogel, R.A.* Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review / R.A. Vogel // *Clin. Cardiol.* — 1997. — № 20. — P.426—432.
45. *Wang, X.* Expression of endothelin-1, endothelin-3, endothelin — converting enzyme-1, and endothelin-A and endothelin-B receptor mRNA after angioplasty-induced neointimal formation in the rat / X. Wang, S. Douglas, C. Loudon [et al.] // *Circulat. Res.* — 1996. — № 78. — P.322—328.
46. *Welch, G.* Nitric oxide and cardiovascular system / G. Welch, J. Loscalzo // *J. Cardiovasc. Surg.* — 1994. — № 9. — P.361—371.
47. *Wever, R.M.F.* Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase / R.M.F. Wever, T.F. Luscher, F. Consentino [et al.] // *Circulation.* — 1998. — № 97. — P.108—112.
48. *Williams, B.* Angiotensin II increases vascular permeability factor gene expression by human vascular smooth muscle cells / B. Williams, A.Q. Baker, B. Gallacher, D. Lodwick // *Hypertension.* — 1995. — Vol. 25, № 5. — P. 913—917.
49. *Zhang, L.P.* Association between endothelial nitric oxide synthase gene (G894T) polymorphism and essential hypertension in uygur population / L.P. Zhang, S.Z. Wang, X.X. Zhao [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* — 2006. — № 34. — P.403—406.