

# ЭНДОТЕЛИЙ – СТРУКТУРНАЯ ОСНОВА СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ: ИСТОРИЯ ПРОБЛЕМЫ

Шевченко Ю.Л., Асташев П.Е., Матвеев С.А., Гудымович В.Г.  
Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

УДК: 611.018.74:616-005

## Резюме

Описаны исторические этапы изучения эндотелия как морфологической основы сердечно-сосудистой системы. Также рассмотрены открытия последних лет, приведшие к формированию такого понятия, как эндотелиальная дисфункция.

**Ключевые слова:** система кровообращения, эндотелий, эндотелиальная дисфункция.

## ENDOTHELIUM – STRUCTURAL BASIS OF CIRCULATORY SYSTEM: THE HISTORY OF THE PROBLEM

Shevchenko Yu.L., Astashev P.E., Matveev S.A., Goodymovich V.G.

The historical stages of studying endothelium have been described as a morphological basis of the cardiovascular system. As well as discoveries of recent years have been considered, that had led to the formation of conception of endothelial dysfunction.

**Keywords:** circulatory system, endothelium, endothelial dysfunction.

Современная медицина располагает огромным количеством сведений о системе кровообращения, взаимодействиях между ее структурными единицами, а также с другими органами и системами. Весь этот багаж знаний формировался на протяжении тысячелетней истории и неразрывно связан с развитием медицины и одного из ее направлений – хирургии.

Описание сердца и его сосудов приведено еще в древнеегипетском папирусе «Тайная книга врача» (XIV в. до н.э.), как анатомические образования сосуды упоминаются в памятнике Древней Индии IX в. до н.э. «Агорведа» («Знание жизни»). Работы древних греков (Гиппократ – 460–377 до н.э.; Аристотель – 384–322 до н.э.; Герофил – 304 до н.э.; Эврипид – 480–406 до н.э.; Эразистрат – IV в. до н.э. и др.) создали предпосылки

для дальнейшего изучения строения системы кровообращения.

Средневековые исследования К. Галена (131–201 н.э.), А. Везалия (1514–1564), Б. Евстахия (1510–1574), И. Фабриция (1537–1619), Л. Боталло (1530–1600), А. Спигелли (1578–1625), Дж. Аранци (1530–1589) явились последовательным продолжением исследований ученых античности. Представляют большой интерес и работы в этом направлении ученого, художника и анатома Леонардо да Винчи (рис. 1 А, Б). Однако систематическое исследование и описание системы кровообращения началось с открытия в 1628 году Уильямом Гарвеем (рис. 2) кругов кровообращения.

В 1661 году итальянский медик Марчелло Мальпиги (рис. 3) описывает капилляры легких, мельчайшие сосу-

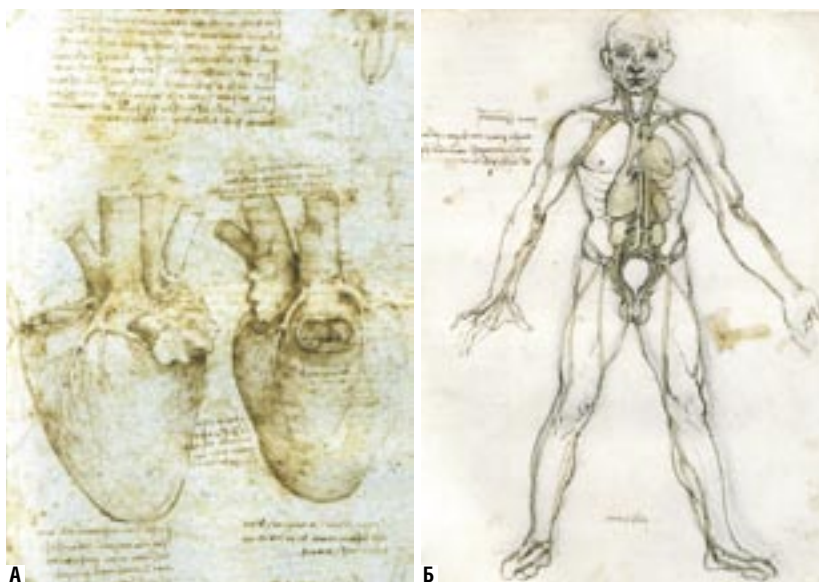


Рис. 1. Анатомические рисунки Леонардо да Винчи (А – строение желудочков сердца (фрагмент); Б – основные органы и кровеносные сосуды) (The Royal Collection, Her Majesty Elizabeth II)

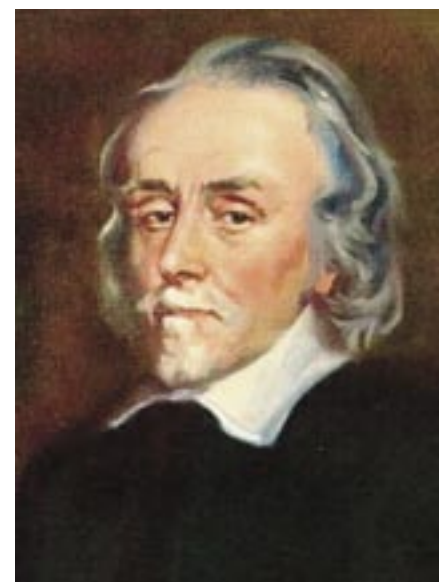


Рис. 2. Уильям Гарвей

дики, соединяющие артерии и вены у животных и человека. «... Я придерживаюсь мнения, что вся масса крови, непрерывно текущая по венам и артериям и состоящая из маленьких частиц, составлена из двух весьма сходных между собой жидкостей – беловатой, которая обычно называется сывороткой, и красноватой...» – так Марчелло Мальпиги впервые в 1661 г. описал микроциркуляторную систему легких и красные кровяные тельца. Однако он ошибочно полагал, что кровь из артериальных капилляров попадает в начале в промежуточные пространства, а затем в венозные капилляры. И только А.М. Шумлянский (1748–1795) первым установил, что кровеносная система замкнута.

Активное изучение строения и функции кровеносных капилляров, а в последующем и эндотелия началось почти через 100 лет после их открытия (М.Д. Лавдовский, Ф.В. Овсянников (1870), A. Kolliker, (1865), Ebert (1873), L. Ranvie (1874–1878) и др.).

Термин «эндотелий», или «ложный эпителий» был предложен швейцарским патоморфологом Вильгельмом Гисом (W. His, 1865) (рис. 4), введен как дополнительный к термину «эпителий». В. Гис термином «эндотелий» обозначил эпителий, развившийся из среднего зародышевого листка. Французский анатом и эмбриолог Луи-Антони Ранвье (L.-A. Ranvier, 1874) (рис. 5) уточнил, что эндотелием следует называть любой однослойный плоский эпителий, независимо от его происхождения. Эта трактовка термина «эндотелий» сохранялась до 30-х годов XX в. Эндотелием называли и легочный эпителий, и внутреннюю выстилку кровеносных и лимфатических сосудов, и эпителиальные покровы серозных оболочек и суставных полостей (Ф. Штер, 1891; А. Бем, М. Давыдов, 1902; К. Барделебен, 1923; A. Kolliker, 1865). В настоящее время эндотелием называют только внутреннюю выстилку кровеносных и лимфатических сосудов. Внутреннюю оболочку сосудов ранее еще называли трубкой перителія (L. Auerbach, 1865), клеточной оболочкой (R. Remak, 1850),

интимой (R. Bonnet, 1896). Последний термин используется и в современной литературе.

Понимание и изучение функции эндотелия, по сути, началось с работ австралийского патолога Г. Флори (рис. 6) в 1945 г. Используя электронную микроскопию, он установил, как макромолекулы диффундируют сквозь стенки артерий и вен различных органов. Он впервые обнаружил мембранные микроструктуры эндотелия и межклеточные соединения, участвующие в транспортных процессах; выяснил его роль в образовании атеросклеротических изменений сосудов. В 1966 году Говард Флори, заметив, что в настоящее время эндотелий представляется просто «целлофановой пленкой», покрывающей сосудистую систему изнутри, высказал предположение о том, что в ближайшее десятилетие могут быть получены совершенно новые данные, которые приведут к кардинальному пересмотру представлений о функции клеток эндотелия (Florey, 1966). Работы Г. Флори послужили основой сегодняшних представлений об эндотелии – ткани, ответственной за сопряжение множества процессов в системе кровообращения. Эти исследования привели к пониманию молекулярных причин патогенеза многих сосудистых заболеваний: атеросклероза, гипертонии, сердечной и почечной недостаточности, отеков. Возникло особое понятие (по сути, новая клиническая форма – эндотелиальные дисфункции), объединяющее огромный спектр нарушений сердечно-сосудистой системы в целом.

Лорд Флори лишь чуть-чуть ошибся в сроках. Быстрая, революционная смена взглядов на роль эндотелия в функционировании сосудистой системы произошла в 1980 году, когда Джон Завадски, сотрудник лаборатории Роберта Фаршготта, заметил, что сегменты магистральных артерий кролика по-разному реагируют на ацетилхолин: одни сегменты под действием низких концентраций ацетилхолина расслаблялись, тогда как другие были способны лишь сокращаться в ответ на действие высоких



Рис. 3. Марчелло Мальпиги



Рис. 4. Вильгельм Гис



Рис. 5. Луи-Антони Ранвье



Рис. 6. Г. Флори



Рис. 7. Ферид Мюрад

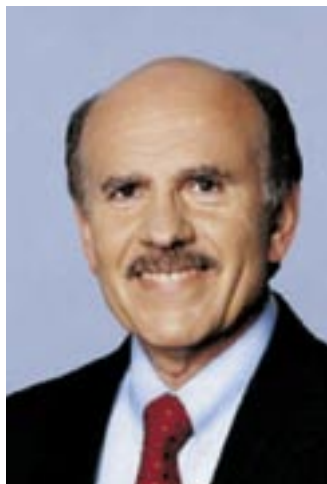


Рис. 8. Луис Игнаро



Рис. 9. Роберт Фаршготт

концентраций этого агента. Занявшись исследованием этого феномена, Р. Фаршготт выяснил, что расслабляются при действии низких концентраций ацетилхолина лишь сегменты с сохраненным эндотелием. Если же эндотелий в процессе подготовки препарата повреждался, то такой сегмент сосуда утрачивал способность расслабляться в ответ на ацетилхолин (Furchgott, Zawadzki, 1980). Специальными опытами авторы установили, что в ответ на активацию М-холинорецепторов эндотелиоциты выделяют вещество, снижающее тонус гладких мышц, которое было названо ими «эндотелиальный фактор расслабления» (endothelium-derived relaxing factor).

В 1977 году Ферид Мюрад (Ferid Murad) (рис. 7) открыл, что оксид азота расширяет кровеносные сосуды и вызывает расслабление гладких мышц. Луис Игнаро (Louis Ignarro) (рис. 8) в 1978 году ввел вблизи вен жидкость оксида азота и получил в результате дилатацию кровеносных сосудов. Роберт Фаршготт (Robert Furchgott) (рис. 9) в 1980 году открыл фактор релаксации эндотелия (EDRF), а результаты последующих работ ряда ученых (Ignarro L., 1986; Furchgott R., 1986; Moncada S., 1987; Hibbs J., Marletta M., 1987 и др.) показали, что этот эффект связан с непосредственным участием NO [20]. За эти открытия в медицине и физиологии в 1998 году Ферид Мюрад, Луис Игнаро и Роберт Фаршготт удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине.

Однако предположение о том, что эндотелий может активно участвовать в регуляции тонуса гладких мышц сосудов было высказано задолго до открытия Фаршготта. Еще в пятидесятых годах XX века С. Родбард предположил, что эндотелиальные клетки обладают способностью изменять гладкомышечный тонус при изменениях действующей на них со стороны текущей крови силы вязкого трения. Благодаря такому свойству эндотелиоцитов диаметр артерий должен был, по мнению Родбарда, меняться при изменении скорости кровотока. Поскольку в то время, когда было высказано это предположение, не было

никаких экспериментальных оснований, позволявших предполагать, что эндотелий играет какую-либо активную роль в регуляции сосудистого тонуса, это предположение представляло собой лишь смелую гипотезу. Однако, когда в конце семидесятых годов В.Н. Смешко и В.М. Хаютин экспериментально установили, что артерии действительно расширяются при увеличении в них скорости кровотока, гипотеза Родбарда о механочувствительности эндотелия и его способности регулировать тонус сосудов была востребована для объяснения этого явления [13, 15]. Замечательно, что открытие чувствительности артерий к скорости кровотока практически совпало по времени с появлением первых сведений о способности эндотелия влиять на тонус сосудистых гладких мышц. Вместе эти два открытия делали весьма правдоподобным предположение о том, что клетки эндотелия способны воспринимать механическое воздействие, оказываемое на них текущей кровью, и регулировать тонус артериальных сосудов соответственно величине этого воздействия.

Исследования последних 10–15 лет существенно изменили представление о роли эндотелия сосудов в общем гомеостазе. Оказалось, что эндотелий синтезирует огромное количество биологически активных веществ (БАВ), играющих весьма важную роль во многих процессах в норме и в патологии (гемодинамике, гемостазе, иммунных реакциях, регенерации и др.) [9, 14]. Наличие такой обширной эндокринной активности у эндотелия дало основание D. Antomucci, L.A. Fitzpatrick (1996) называть его эндокринным деревом.

В настоящее время эндотелиальная дисфункция представляется как дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны (NO, простагландин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора), и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой стороны (эндотелин,



супероксид-анион, тромбосан А2, ингибитор тканевого активатора плазминогена).

Простагландины были открыты в 1930-е гг. Эти соединения часто называют простаноиды, хотя это не совсем точно. Класс простаноидов включает простагландины, простациклины и тромбосаны. Интерес к этим веществам обусловлен их высокой физиологической активностью. Важным этапом исследований синтеза простаноидов в организме и механизмов его регуляции явилось изучение биохимических механизмов синтеза простаноидов на уровне основных ферментов, принимающих участие в их образовании. Ключевым ферментом, одинаковым для всех полиферментных комплексов, участвующих в синтезе разнообразных молекул, содержащих простановую кислоту как центральный структурный элемент, является циклооксигеназа. Термин «простагландин» ввел лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1970 г. У. фон Эйлер (рис. 10) – по названию органа, экстракты которого были изучены, – обозначив им активный компонент семенной жидкости. Природа простагландинов была установлена только в 1957 г., когда С. Бергстрему (рис. 11), ученику У. фон Эйлера, удалось выделить из везикулярных желез барана и охарактеризовать два вещества, одно из которых было названо простагландином F – из-за его способности растворяться в фосфатном буфере (Fosfate), а другое – простагландином E – из-за его способности растворяться в эфире (Ether). В 1964 г. С. Бергстрем и ван Дорп доказали, что предшественниками простагландинов являются полиненасыщенные жирные кислоты с 20 атомами углерода и что разные простагландины могут образовываться из одного предшественника (рис. 12).

В 1975 г. Б. Самуэльсон показал, что из полиненасыщенной жирной кислоты может образовываться так называемый тромбосан, действие которого приводит к формированию сосудистого тромба. В 1976 г. Монкада сообщил об обнаружении вещества, препятствующего образованию тромбов и способного расширять сосуды. Впоследствии это вещество назвали простагландином I, или простациклином.

В 1981 году А. J. De Bold (рис. 13) опубликовал статью, которую принято считать точкой отсчета знаний о натрийуретических пептидах. Эти исследователи получили в эксперименте быструю и сильную натрийуретическую и диуретическую реакцию на внутривенное введение экстракта предсердного миокарда мыши. Кстати, еще в 1956 г. В. Kisch при электронно-микроскопическом исследовании предсердий морских свинок обнаружил в них «странные» гранулы, которых не было в желудочках и которые, возможно, могли быть теми самыми депо предсердных пептидов, которые синтезируются и секретируются, как мы теперь знаем, миоэндокринными клетками сердца.

Сообщение об очистке и установлении структуры предсердного натрийуретического пептида (ПНП) появилось в 1984 г., а в 1985 г. М. Cantin и J. Genest (рис. 14)



Рис. 10. У. фон Эйлер



Рис. 11. С. Бергстрем

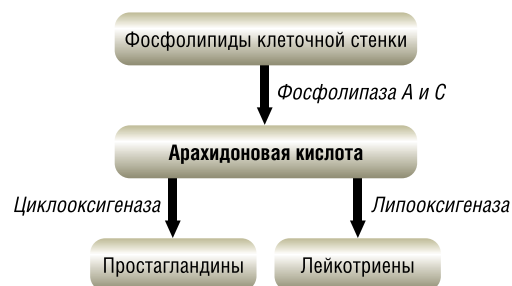


Рис. 12. Метаболизм арахидоновой кислоты



Рис. 13. A.J. De Bold



Рис. 14. J. Genest

опубликовали статью под названием «Сердце – эндокринная железа», в которой рассматривали роль ПНП как гормонального фактора, регулирующего водно-электролитный гомеостаз и АД.

Исследованиями последних 15 лет показано, что теперь речь идет уже о существовании группы натрийуретических пептидов (НУП). Это группа структурно сходных (имеющих в основе молекулы кольцо из 17 аминокислот), но генетически обособленных белков, оказывающих влияние на сердечно-сосудистую, мочевыделительную

и эндокринную системы. Кроме ПНП, состоящего из 28 аминокислот и синтезирующегося в предсердиях и в значительно меньшей степени в желудочках (обнаруживают его также в мозгу, передней доле гипофиза, легких и почках), существует еще мозговой (МНП) НУП, состоящий из 32 аминокислот и синтезирующийся главным образом в миокарде желудочков, а также НУП Ц (ЦНП, или CNP), состоящий из 22 или 53 аминокислот и секретируемый сосудистым эндотелием и эпителиальными клетками канальцев и собирательных трубок почек. Некоторым исследователям удалось обнаружить ЦНП в центральной нервной системе, а с помощью иммуногистохимических и радиоиммунологических методов исследования – в миокарде предсердий и желудочков больных с тяжелой сердечной недостаточностью. 5 лет тому назад сведения о семействе НУП дополнились сообщением о том, что в яде змеи *Dendroaspis angusticeps* имеется НУП, состоящий из 38 аминокислот.

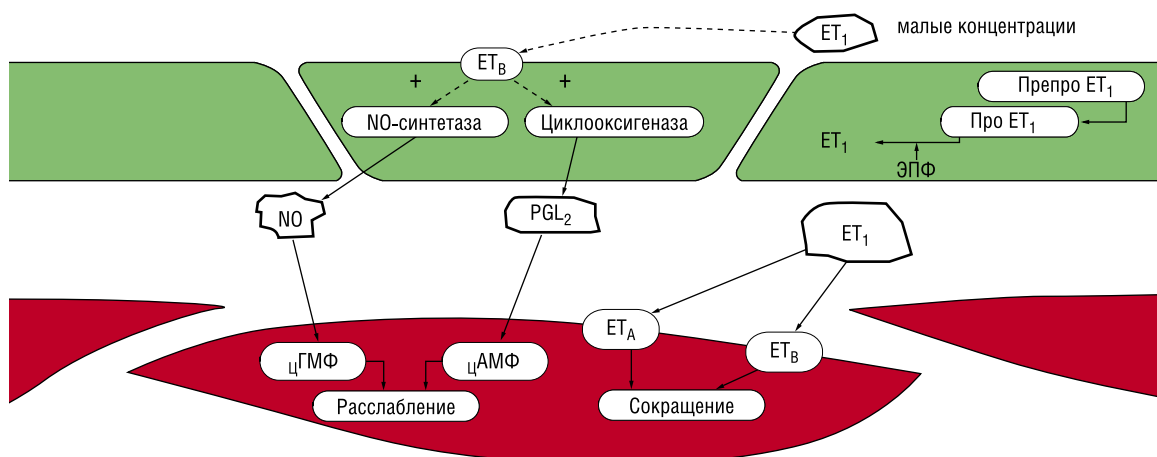
О роли ЦНП в сердечно-сосудистой физиологии и патологии с достоверностью известно не очень много, хотя он был выделен еще в 1990 г. Наличие большого количества рецепторов МНП в сосудистых гладкомышечных клетках, прилегающих непосредственно к эндотелиальным клеткам, позволяет предполагать, что ЦНП проявляет свое действие, образуясь локально в сосудистой стенке, а не поступая из циркулирующей крови. Косвенно это может подтверждаться тем, что период полураспада ЦНП составляет всего 2,6 мин. ЦНП оказывает расширяющее действие на артерии и вены, при введении животным снижает АД, сердечный выброс, давление в правом предсердии, но не влияет на скорость клубочковой фильтрации и экскрецию натрия. Введение экзогенного ЦНП здоровым людям не давало ни вазодепрессорного, ни натрийуретического эффекта: системная и легочная гемодинамика оставалась неизменной.

Повышение содержания ЦНП в плазме крови отмечено при хронической почечной недостаточности и легочном сердце [12]. Не обнаружено повышения уровня ЦНП в крови (в отличие от уровня МНП) ни при гипертонической болезни, ни при гипертонии беременных и преэклампсии. Интересно, что и при хронической сердечной недостаточности не обнаружено значимого повышения в крови уровня ЦНП. Зато в моче больных с тяжелой сердечной недостаточностью его оказалось весьма много, что отражает скорее всего усиленную его продукцию (нежели клубочковую фильтрацию) клетками канальцевого эпителия, настолько усиленную, что она превышает каталитическую мощность нейтральной эндопептидазы, содержащейся в большом количестве в щеточных каемках эндотелиальных клеток проксимального отдела канальцев [5].

Таким образом, ЦНП, по-видимому, продуцируясь в эндотелии сосудов, оказывает только местное действие, и его повышение в периферической крови можно считать одним из маркеров дисфункции эндотелия.

Эндотелин был впервые идентифицирован в 1988 г. в культуре эндотелиальных клеток аорты свиньи. Эндотелин является главным вазоконстрикторным пептидом. Вазоконстрикторный потенциал эндотелина в 10 раз выше, чем у ангиотензина II. В настоящее время выделены и очищены три изоформы эндотелина: эндотелин-1, эндотелин-2 и эндотелин-3. Все изоформы эндотелина состоят из 21 аминокислотного остатка. Синтез эндотелинов кодируется различными генами. Эндотелин-2 имеет очень близкую гомологию с эндотелином-1, отличаясь по структуре по двум аминокислотным остаткам. Подобно другим пептидным гормонам эндотелины образуются при протеолитической обработке специфического препроэндотелина. Этот полипептид, известный под названием Big-эндотелин, состоит из 38 аминокислотных остатков. Процесс превращения Big-эндотелина в эндотелин осуществляется под действием мембраносвязанной металлопротеиназы – эндотелин-превращающего фермента. Физиологическое значение расщепления Big-эндотелина в эндотелин состоит в том, что вазоконстрикторная активность эндотелина в 140 раз выше по сравнению с активностью Big-эндотелина. Эндотелин имеет очень короткий период полураспада (около 40 секунд), в то время как период полураспада Big-эндотелина намного больше. Эндотелины идентифицированы в различных тканях, таких как легкие, почки, мозг, периферические эндокринные ткани, плацента. Эндотелин-1, в отличие от эндотелина-2 и эндотелина-3, продуцируется также эндотелиальными клетками (рис. 15). Эндотелин-3 считается относительно специфичным для головного мозга, где он образуется в наибольшем количестве. Эндотелин-1 [3] не накапливается в эндотелиальных клетках, но очень быстро образуется под воздействием многих факторов: адреналина, ангиотензина-II, вазопрессина, тромбина, цитокинов и механических воздействий. В физиологических концентрациях эндотелин действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию [10]. Таким образом, при помощи одного и того же фактора реализуются две противоположные сосудистые реакции (сокращение и расслабление), вызываемые различными механизмами.

Было показано, что эндотелин и Big-эндотелин имеют прогностическое значение при нарушении сердечной деятельности, при инфаркте миокарда [16]. Кроме того, эндотелин является маркером коронарного атеросклероза и коронарной эндотелиальной дисфункции, нарушения функционирования печени, снижения функции почек. Высокий уровень эндотелина в плазме наблюдается при различных состояниях: ишемии, после гемодиализа и сильной гипертензии, а также после трансплантации сердца, печени, почек и костного мозга [21]. Поскольку эндотелин действует преимущественно местно, естественно предположить, что повышение образования и поступления в кровь может быть причиной возникно-



**Рис. 15.** Синтез и функция эндотелина. ET<sub>1</sub> – эндотелин-I; ET<sub>A</sub> и ET<sub>B</sub> – рецепторы к эндотелину; NO – оксид азота; PGL<sub>2</sub> – простаглицлин; ЭПФ – эндотелин-превращающий фермент

вления и усугубления тяжести различных сердечно-сосудистых заболеваний.

Также важным маркером нарушения функции эндотелия является повышение уровня фактора фон Виллебранда и Р-селектина.

В 1964 году в эндотелиальных клетках были обнаружены особые цитоплазматические включения, которые в дальнейшем были названы по именам открывших их ученых: румынского физиолога Джорджа Эмиля Палладе (рис. 16) и швейцарского анатома Эвальда Вейбеля (рис. 17). Тельца Вейбеля–Палладе (рис. 18) служат для хранения синтезированных клеткой белков [22], которые могут быть быстро секретированы из клетки при ее активации. В везикулах содержатся два основных белка: фактор фон Виллебранда и Р-селектин. Фактор фон Виллебранда – олигомерный белок, который является важным компонентом свертывания крови. Р-селектин – мембранный белок, относящийся к белкам клеточной адгезии. Он служит лигандом для лейкоцитов крови и играет важную роль в секвестрации лейкоцитов на участке повреждения и, таким образом, является компонентом клеточной системы воспаления. Кроме этого, в везикулах находятся также в качестве минорных компонентов интерлейкин-8, эотоксин-3, эндотелин-1, ангиопоэтин-2, остеопоэтин и некоторые другие белки.

Это лишь малая часть веществ, которые вырабатываются клетками эндотелия и принимают участие в поддержании нормального функционирования сердечно-сосудистой системы.

При нарушении функции или структуры эндотелия резко меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ. Эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы, причем часть из них (ренин-ангиотензиновая система) оказывают влияние на всю сердечно-сосудистую систему [1, 4].



**Рис. 16.** Джордж Эмиль Палладе



**Рис. 17.** Эвальд Вейбель



**Рис. 18.** Тельца Вейбеля–Палладе, продольный разрез

При неблагоприятных условиях (гипоксия, нарушения обмена веществ, атеросклероз и т. п.) эндотелий становится инициатором многих патологических процессов в организме [11].

Достижения последних лет в изучении структуры и функции эндотелия сосудов открыли совершенно новые его свойства, что способствовало внедрению новых форм лекарственных средств. Эндотелий оказался огромной

эндокринной железой, вырабатывающей широкий спектр биологически активных веществ. Биологически активные вещества эндотелия участвуют во многих механизмах гомеостаза, в том числе и в регуляции местного кровотока [2]. Состав БАВ, вырабатываемых эндотелием, определяется состоянием последнего. В физиологическом состоянии БАВ эндотелия создают условия для адекватного местного кровотока, синтезируя мощные антикоагулянты, являющиеся и вазодилататорами [8]. Активность эндотелия в норме обеспечивает трофику органов и выполняет защитную функцию благодаря наличию в эндотелии высокоорганизованных механизмов саморегуляции. Изучение, создание препаратов, восстанавливающих функцию эндотелиоцитов или предохраняющих эндотелий от патологических воздействий, открывает новые горизонты терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, исследование биохимических особенностей функционирования системы кровообращения сформировало к середине XX века представление, которое позволило вывести новую концепцию – дисфункция эндотелия. Дальнейшее изучение данного феномена привело к лучшему пониманию местных механизмов регуляции кровотока и возможности разработки новых принципов диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Современные исследования не только уделяют ему значительное место, но даже позволяют считать нарушение функции эндотелия основой развития ряда системных заболеваний и патологических изменений сосудистого русла. Именно поэтому новые направления изучения функции эндотелия позволяют в недалеком будущем раскрыть важные механизмы регуляции работы системы кровообращения.

#### Литература

1. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Г.Г. Гипотензивная терапия // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 3. – С. 88–95.
2. Балахонова Т.В., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю., Карпов Ю.А. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 3. – С. 37.
3. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология. – 2001. – Т. 41, № 2. – С. 50–58.
4. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательства недоказанным клиническим эффектам: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 6. – С. 4–19.
5. Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний. // Тер архив. – 2003. – Т. 75, № 9. С. 40–45.
6. Дроздова Г.А. Клеточные механизмы артериальной гипертензии // Патологическая физиология. – 2000. – № 3. – С. 26–31.
7. Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 4. – С. 58–67.
8. Кудряшева О.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеросклероза и его осложнений // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 8. – С. 65–70.
9. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – Основной регулятор местного кровотока. // Вестник КРСУ. – 2003. – Т. 3, № 7, – С. 98–107.
10. Мелкумянц А.М., Балашов С.А., Хаютин В.М. Регуляция просвета ма-

- гистральных артерий в соответствии с напряжением сдвига на эндотелий // Физиолог. журнал. – 1992. – № 6. – С. 70–78.
11. Сергиенко В.Б., Саютина Е.В., Самойленко Л.Е. и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизменными и малоизмененными коронарными артериями // Кардиология. – 1999. – Т. 39, № 1. – С. 25–30.
  12. Сыроматникова Н.В., Кошенко Т.В., Гончарова В.А. Метаболическая активность легких. – СПб.: Интермедика, 1997. – 47 с.
  13. Семченко В., Хаютин В.М., Герова М. и др. Чувствительность малой артерии мышечного типа к скорости кровотока: реакция самоприспособления просвета артерии // Физиол. журн. СССР. – 1979. – № 2. – С. 291–298.
  14. Хадарцев А. А. Биофизико-химические процессы в управлении биологическими системами // Вестник новых медицинских технологий. – 1999. – Т. 4, № 2. – С. 34–37.
  15. Хаютин В.М., Лукошкова Е.В., Рогоза А.И., Никольский В.П. Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертензии: механо-чувствительность эндотелия // Физиолог. журн. – 1993. – № 8. – С. 1–12.
  16. Шафер М.Ж., Мареев В.Ю. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией, с сохранением функции левого желудочка // Кардиология. – 1999. – Т. 39. – С. 75–84.
  17. Cannon R.O. Does coronary endothelial dysfunction cause myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease? // Circulation. – 1997. – Vol. 96, № 10. – P. 3251–3254.
  18. Celermajer D.S., Sorensen K.S., Gooch V.M. et al. Non – invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis // Lancet. – 1992. – Vol. 340, № 8828. – P. 1111–1115.
  19. Fukao M., Mason H.S., Britton F.C. et al. Cyclic GMP – dependent protein kinase activates cloned BKCa channels expressed in mammalian cells by direct phosphorylation at serine // Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274, № 16 – P. 10927–10935.
  20. Furchgott R.F. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide // Biosci. Rep. – 1999. – Vol. 19, № 4. P. 235–51.
  21. Kilby D.G., Baffigand S.L., Smith T.W. Nitric oxide and cardiac function // Circulation. – 1996. – Vol. 79, № 2. – P. 363–380.

#### Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова  
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70  
e-mail: nmhc@mail.ru