

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ПОПОВА А. А., БЕРЕЗИКОВА Е. Н., МАЯНСКАЯ С. Д., ЯКОВЛЕВА Н. Ф.

УДК 616-018.74-092

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ ЕЕ ФОРМИРОВАНИЯ

А. А. Попова, Е. Н. Березикова, С. Д. Маянская, Н. Ф. Яковлева

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н.,
проф. И. О. Маринкин; кафедра поликлинической терапии и ОВП (семейной
медицины), зав. – к.м.н., доц. А. А. Попова.

***Резюме.** Научный обзор посвящен современной эндотелиологии. Описаны роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса; механизмы формирования дисфункции эндотелия.*

***Ключевые слова:** дисфункция эндотелия, оксид азота, артериальная гипертензия.*

Попова Анна Александровна – к.м.н., доцент, зав. каф. поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) НГМУ; e-mail : ann24@ngs.ru.

Березикова Екатерина Николаевна – к.м.н., доц. кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины); e-mail: berezikova@ngs.ru.

Маянская Светлана Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. каф. кардиологии и ангиологии Казанская медицинская академия.

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 [8, 9].

Эти функции эндотелий сосудов осуществляет путем синтеза и выделения ряда биологических активных соединений. Среди них наибольшее значение имеет оксид азота (NO), оказывающий различного рода биорегуляторные влияния на структуру и функции сосудов, а также клеток крови [8, 9]. 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 [1, 5, 10].

По современным представлениям, эндотелий – это уникальное «эндокринное дерево», – выстилающее абсолютно все органы сосудистой системы организма. Установлено, что эндотелий вырабатывает три основные группы биологически активных веществ: вазодилататоры, вазоконстрикторы и другие, среди которых – гепарин и гепариноподобная субстанция, активаторы плазминогена, тромбомодулин, брадикинин, факторы роста и др. [1, 2, 9]. К вазодилататорам эндотелиального происхождения относятся оксид азота, простациклин и, так называемый, гиперполяризирующий фактор эндотелия (endothelium – derived relaxing factor – EDRF). Эти вещества являются также потенциальными ингибиторами функции тромбоцитов и пролиферации сосудистых ГМК [1, 2, 9, 11]. 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, тетрагидрибиоптерина [8, 9, 16]. NOS – 1 в эндотелии и NOS – 3 в нейронах продуцируют NO в очень малых количествах (10^{-12} моль/л), используя при этом кальций и кальмодулин-зависимый путь. Именно этот NO участвует в ауторегуляции сосудистого тонуса. Синтез NO по кальций и кальмодулин-независимому 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. NO является самым мощным из известных эндогенных вазодилататоров. Сосуды малого диаметра синтезируют больше NO, чем крупные. За счет этого NO регулирует периферическое сопротивление, АД и распределение кровотока в сосудистой сети [8, 9]. 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 и ограничения высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний. NO оказывает прямое отрицательное инотропное действие на сократимость миокарда, регулирует реакцию кардиомиоцитов на адрен- и холинергические стимулы [26]. NO тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток [17]; 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. Также имеются данные о реципрокной регуляции стенок артериол адрен- и нитрергическими вазодилататорными нервами, нарушение которой предположительно может играть роль в развитии гипертензии.

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 [24]. 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 циклоксигеназного пути превращения - простаглицлин Н₂ (ПГН₂) и тромбоксан А₂. 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 [27]. Эндотелин-1 активирует экспрессию эндотелин А-рецепторов (ЕТА-рецепторов) ГМК сосудов и эндотелин В-рецепторов (ЕТВ-рецепторов). ЕТА-рецепторы связываются с фосфолипазой С, что ведет к формированию посредников с последующим внутриклеточным освобождением кальция и активацией протеинкиназы С. Кроме того, эти эндотелиальные рецепторы связаны через G₁-протеин с кальциевыми каналами, посредством которых происходит усиление контрактильной функции ГМК сосудов [20]. Результаты исследований показали, что комбинация ЕТА и ЕТВ рецепторных антагонистов на основе конкуренции, может полностью ингибировать эндотелий-зависимую

вазоконстрикцию. С другой стороны, малые количества эндотелина-1 вызывают повышение концентрации NO, простаглицлина 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 [3, 22].

Гепарин – представитель третьей подгруппы веществ, вырабатываемых эндотелием, является естественным прямым антикоагулянтом и состоит из цепей сульфатированных гликозаминогликанов различной длины и молекулярной массы. Он активизирует антитромбин III, который, в свою очередь, ингибирует тканевые активаторы плазминогена.

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 b, который, являясь самым сильным стимулом для экспрессии гена интерстициального коллагена, при определенных условиях способен ингибировать сосудистую пролиферацию по механизму обратной связи. Другой промотор роста – тромбоцит-продуцируемый – 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 эндотелий-зависимая регуляция роста сосудов и стабилизация сосудистой структуры [22].

Таким образом, дисфункцию эндотелия сосудов можно рассматривать как дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными механизмами в

сторону вторых. От степени этого дисбаланса и способности эндотелиоцитов противостоять ему и зависит дальнейшее развитие событий в стенке сосудов.

Традиционно считают, что эндотелиальная дисфункция непосредственно связана с нарушением равновесия медиаторов, обеспечивающих регуляцию сосудистого тонуса: эндогенными факторами сосудистой релаксации (NO, натрийуретический пептид типа C) и констрикции (эндотелин-1, простогландин $F_{2\alpha}$) [13]. 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 [21].

В плазме крови уровень L-аргинина оказался сниженным при многих болезнях сердечно-сосудистой системы [9]. 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 [8, 9]. 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 [9] и высвобождает гистамин из мастных клеток [9], которые повышают синтез NO, вызывая эндотелий – зависимую вазодилатацию; оказывает благоприятное влияние на рН – зависимые сигнальные механизмы в эндотелиальных клетках, включая кальций-кальмодулин, модулирующие активность eNOS [9], способствует неэнзиматическому восстановлению нитрита и образованию NO [9].

Уменьшение продукции NO в эндотелиальных клетках и их дисфункция при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, и в частности при АГ, может быть результатом торможения eNOS. Последнее сопровождается существенными изменениями сигнальных функций клеток эндотелия [8, 9].

Торможение экспрессии и активности eNOS, сопровождающееся ДЭ, может вызвать ряд факторов: гипоксия [4], тумор-некротизирующий фактор, интерлейкин 1 β , липопротеиды низкой плотности (ЛПН), 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 [9], а также снижение синтеза NO в сосудах и их эндотелий – зависимой дилатации у подростков с первичной АГ задолго до начальных проявлений болезни [9].

Существует предположение, что дисфункция эндотелия, особенно при гипертонии может быть связана с нарушением сигнального пути фосфатидилинозитол/ Ca^{2+} . 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 [9].

Существуют многочисленные подтверждения того, что ЭД играет важную роль в развитии осложнений АГ. Так, показано, что ЭД может способствовать развитию атеросклероза путем повышения агрегационных способностей моноцитов и тромбоцитов, модуляции гиперкоагуляции и нарушения окисления ЛНП. Окисленные ЛНП 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 субэндотелий (с последующим превращением их в макрофаги); увеличивают выработку эндотелиальными клетками адгезивных

молекул (ICAM – 1, VCAM – 1), хемотаксивного 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, увеличивают апоптоз и др [9, 23].

Полагают, что в повреждении эндотелия и формировании ЭД 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 [19]. В свою очередь R. De Caterina et al. [14] полагают, что молекулы межклеточного взаимодействия, контролирующие степень сосудистой проницаемости, могут быть биохимическими маркерами ЭД. В последствии G. Y. Lip et al. [19] 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.

К настоящему времени имеются многочисленные подтверждения того, что ЭД может быть связана с первичным генетическим дефектом. J. A. Panza [21]полагает, что нарушение NO – синтетазной активности эндотелия сосудов ассоциируется с определенным дефектом генома эндотелиоцитов. Кроме того, стало известно, что нарушение L-аргинин-зависимой продукции NO может быть зарегистрировано у нормотензивных лиц, что рассматривается как первичный генетический дефект, лежащий в основе формирования ЭД. Некоторые авторы считают, что дефект генов, кодирующих продукцию и интенсивность деградации эндотелий-релаксирующих факторов, может способствовать формированию ЭД. Таким образом, природа первичного фактора, способствующего возникновению ЭД, до конца не ясна.

Вместе с тем, накопленные к настоящему времени сведения несколько изменили эти представления. Современная эндотелиология отводит ведущее

место в патогенезе ЭД оксиду азота. Точнее, нарушению той функции, которую NO выполняет в здоровом эндотелии [15].

NO синтезируется в присутствии ряда кофакторов и кислорода. Конечными продуктами этой реакции являются одна молекула L – цитруллина и один радикал NO. Синтезированный в эндотелии NO диффундирует в соседние гладкомышечные клетки и стимулирует там растворимую гаунилатциклазу. Это приводит к повышению в клетке цГМФ и активации цГМФ-зависимых G-киназ. Концентрация кальция в гладкомышечных клетках снижается, в результате чего происходят расслабление сосудистой гладкой мышцы и вазодилатация. NO – это лабильная, короткоживущая молекула с временем жизни несколько секунд. Однако эта молекула может стабилизироваться, что позволяет ей выполнять не только аутокринные, но и паракринные функции. Стабилизация NO происходит посредством включения его в динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ) с тиоловыми лигандами или в S – нитрозотиолы, которые в дальнейшем могут постепенно высвобождать NO. Такие NO-содержащие комплексы образуют в тканях физиологически активные депо NO. Депонирование NO в стенке сосудов начинается при любом повышении уровня NO в организме независимо от вызвавшей его причины [6, 7]. В настоящее время применяется только непрямой способ оценки продукции NO в организме. В биологических системах NO представляет собой очень нестабильное соединение. В клеточных культурах NO быстро превращается в ион нитрита (NO_2^-), но в присутствии гемового Fe^{2+} и некоторых других переходных металлов NO_2^- превращается в более стабильный ион нитрата (NO_3^-). В условиях организма в качестве метаболитов NO преобладают нитраты.

Несмотря на то, что главной причиной ЭД считается снижение продукции эндотелиального NO, ослабление эндотелий-зависимой вазодилатации может иметь и другие объяснения. Так, показано, что ловушки супероксиданиона частично нормализуют эндотелий-зависимое расслабление [12]. Поскольку супероксиданион инактивирует NO, можно полагать, что ослабление NO-зависимых сосудистых реакций связано, кроме прочих факторов, с усиленным

окислением NO во время его синтеза или перемещения к гладкой мышце. NO в более высоких концентрациях, какие создаются при введении экзогенных нитровазодилататоров, высвобождающих NO, захватывает супероксиданион и тем самым преодолевает его ингибирующее действие. Другой причиной сниженного ответа сосуда на эндогенный NO может быть избыточный синтез эндотелий-зависимых вазоконстрикторов [18, 25]. Наконец, реакция гладкой мышцы на эндотелий-зависимые вазодилататоры или вазоконстрикторы может измениться на уровне гуанилатциклазы, цГМФ-зависимых протеинкиназ, ионных каналов или рецепторов.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о сложном патогенезе ДЭ. В ее развитии наиболее вероятно принимают участие возраст, курение, ЛНП, дефицит L-аргинина и NO; растворимый E-селектин и тромбомодулин, генетические дефекты и ишемическо - реперфузионные повреждения эндотелия, воспаление, PAC, оксидативный стресс.

Все эти факторы тесно взаимосвязаны между собой, и их влияние на развитие ДЭ трудно разделить. Клиническое значение ДЭ связано с ее ролью в развитии и / или прогрессировании многих заболеваний, особенно АГ, что следует учитывать при выявлении патологии органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и др. в различных возрастных группах и при выработке плана лечения и реабилитации пациентов.

MECHANISM OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION DEVELOPMENT

A. A. Popova, E. N. Berezikova, S. D. Mayanskaya, N. F. Yakovleva
Novosibirsk State Medical University

Abstract. The literature review on modern endotheliology is presented. The role of endothelial cells in regulation of vessel tonus and mechanism of dysfunction development are discussed.

Key words: review, endothelial dysfunction, nitrogen oxide, hypertension.

Литература

1. Бабак О. Я., Шапошникова Ю. Н., Немцова В. Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Украинский терапевт. журн. – 2004. – № 1. – С. 14 – 21.
2. Братусь В. В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма // Украинский ревматол. журн. – 2003. - № 4. – С. 3 – 11.
3. Гомазков О. А. Пептиды в кардиологии. Биохимия. Физиология. Патология. Информация. Анализ. – М.: Материк. Альфа, 2000. – 143 с.
4. Кароли Н. А., Ребров А. П. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая медицина. – 2005. - № 9. – С. 10-15.
5. Лямина Н. П., Сенчихин В. Н., Долотовская П. В. и соавт. Суточная продукция NO у больных артериальной гипертонией II стадии // Рос. кардол. журн. – 2001. – № 6 (32). – С. 34-37.
6. Манухина Е. Б., Лямина Н. П., Долотовская П. В. и др. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии // Кардиология. – 2002. – № 11. – С. 73-84.
7. Манухина Е. Б., Смирин Б. В., Малышев И. Ю. и др. Депонирование оксида азота в сердечно – сосудистой системе. Серия биологическая // Известия РАН. – 2002. – № 3. – С. 43-45.
8. Марков Х. М. Патогенетические механизмы первичной артериальной гипертензии у детей и подростков // Вестн. РАМН. – 2001. - № 2. – С. 46-48.
9. Марков Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. – 2005. – №12. – С. 62-67.
10. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии (обзор литературы) // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2000. – № 2. С. 148-163.

11. Покровский В. И. , Виноградов Н. А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Терапевтический архив. – 2005. – №1. – С. 82-87.
12. Abrahamsson T., Brandt U., Marklund S. L. et al. Vascular bound recombinant extracellular superoxide dismutase type C protect against the detrimental effects of superoxide radicals on endothelium – dependent arterial relaxation // Circular. Res. – 1992. – Vol. 70. – P. 264-271.
13. Burnett J. C. Jr. Coronary endothelial function in health and disease // Drugs. – 1997. – Vol. 53, № 1. – P. 20-29.
14. De Caterina R., Basta G., Lazzarini G. et al. Soluble vascular cell adhesion molecule – 1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1997. – Vol. 17, №11. – P. 2646-2654.
15. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans // Review Cardiovasc. Res. – 1999. – Vol. 43, №3. – P. 572-579.
16. Gerova M. Nitric oxide compromised hypertension: facts and enigmas // Physiol. Res. – 2000. – Vol. 49. – P. 27-35.
17. Jeremy J. Y., Rowe D., Emsley A. M. et al. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells // Cardiovasc. Res. – 1999. – Vol. 43. – P. 580-594.
18. Lind L., Granstam S.-O., Millgard J. Endothelium – dependent vasodilatation in hypertension: a review // Blood Pressure. – 2000. – Vol. 9. – P. 4-15.
19. Lip G. Y., Blann A. D., Zarifis J. et al. Soluble adhesion molecule P – selectin and endothelial dysfunction in essential hypertension: implications for atherogenesis? // A preliminary report. J. Hypertension. – 1995. – Vol. 13, №12. – P. 1674-1678.
20. Orgaard O. S., Cantera L., Ander M., Edvinsson L. Endothelin – A and – B receptors in human coronary arteries and veins // Regulatory Peptides. – 1996. – Vol. 63, №5. – P. 149-156.

21. Panza J. A., Casino P. R., Kilcoyne C. M. et al. Role of endothelium – derived nitric oxide in the abnormal endothelium – dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87. – P. 1468-1474.
22. Pintosietsma S. J., Paul M. A role for endothelin in the pathogenesis of hypertension: Fact or fiction? // *Kidney Int.* – 1998. – Vol. 54, № 67. – P. 115-121.
23. Touyz R. M. Oxidative stress and vascular damage in hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2000. – Vol. 2. – P. 98-105.
24. Wang X., Douglas S., Loudon C. et al. 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 // *Circulat. Res.* – 1996. – Vol. 78. – P. 322-328.
25. Wattanpitayakul S. K., Weinstein D. M., Holycross B. J., Bauer J. A. Endothelial dysfunction and peroxynitrite formation are early events in angiotensin – induced cardiovascular disorders // *FASEB J.* – 2000. – Vol. 14, №2. – P. 271-278.
26. Welch G., Loscalzo J. Nitric oxide and cardiovascular system // *J. Cardiovasc. Surg.* – 1994. – Vol. 9. – P. 361-371.
27. Zhang L. P., Wang S. Z., Zhao X. X. et al. Association between endothelial nitric oxide synthase gene (G894T) polymorphism and essential hypertension in uygur population // *Zhonghua Xin. Xue Guan. Bing. Za Zhi.* – 2006. – Vol.34. – P. 403-406.