ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616.12: 616.15-018.74

***С.Н. Иванов, **Е.А. Старовойтова, **Л.М. Огородова, *Т.Г. Волкова**

E-mail: ivanov@cardio.tsu.ru

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

*ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН;
**ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, г. Томск

В течение нескольких десятилетий сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти населения в индустриально развитых странах, в том числе и в России, где от данной патологии ежегодно умирают примерно 1,2 млн. человек, что составляет около 55% общей смертности [1]. Причины возникновения сердечно-сосудистых заболеваний пока полностью неясны, однако благодаря экспериментальным, клиническим и эпидемиологическим исследованиям были выявлены ведущие механизмы патогенеза, значительная роль в которых отводится эндотелиальной дисфункции. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что дисфункция эндотелия играет ведущую роль в развитии различных заболеваний, таких, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, заболевания почек – нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность [2, 3].

Эндотелий – внутренний одноклеточный слой сосудистой стенки. Сегодня является очевидным, что эндотелий сосудов – активная система, поддерживающая сосудистый гомеостаз путем регуляции следующих процессов: модулирование тонуса сосудов и поддержание их анатомического строения; регуляция гемостаза и местного воспаления [4]. Кроме этого эндотелий также выполняет защитную функцию и регулирует хемотаксические и репаративные процессы в ответ на локальное повреждение. Свои функции эндотелиальные клетки осуществляют через высвобождение целого ряда вазоактивных веществ [5]. Наиболее изученные из них представлены в табл. 1.

Пограничное положение эндотелия делает его уязвимым по отношению к различным повреждениям. Эндотелиальные клетки постоянно подвергаются воздействию как гуморальных, так и механических факторов. К механическим факторам относятся гидростатическое давление крови на стенки сосудов, напряжение сдвига, возникающее в результате контакта эндотелия с потоком крови. Если функции эндотелия сохранены, то преобладает его вазодилатирующее, антикоагулянтное, противовоспалительное действие. Однако при повреждении эндотелия динамическое равновесие сдвигается в противоположную сторону за счет нарушения выработки вазоактивных веществ. Таким образом, эндотелиальная дисфункция – это дисбаланс между релаксирующими и констрикторными факторами, между анти- и прокоагулянтными медиаторами или факторами роста и их ингибиторами [6, 7].

Причинами эндотелиальной дисфункции могут быть различные факторы: ишемия или гипоксия тканей, возрастные изменения, свободнорадикальное повреждение, дислипопротеинемия, действие цитокинов, гипергомоцистеинемия, эндогенная интоксикация (почечная, печеночная недостаточность, панкреатит), экзогенная интоксикация (курение), гиперкалиемия, гипертензия [8, 9, 10, 11, 12, 13].

В настоящее время существует несколько методов определения функционального состояния эндотелия. Они состоят из непосредственного определения уров-

Таблица 1

Вазоактивные вещества, вырабатываемые эндотелием сосудов

Группы вазоактивных веществ	Основные представители
Вазодилататоры	Адреномедулин, брадикинин, гистамин, натрийуретический пептид С-типа, оксид азота (NO), простациклин, эндотелийзависимый фактор гиперполяризации
Вазоконстрикторы	Ангиотензин II, простагландин Н2, супероксиданион, тромбоксан А2, эндоперекиси, эндотелин
Модуляторы роста	эндотелиальный фактор роста (ЭФР), гепариноподобный ингибитор роста, фактор роста фибробластов
Молекулы адгезии	Е-селектин (ELAM-1), внутриклеточная молекула адгезии 1 (ICAM-1), сосудисто-клеточная молекула адгезии 1 (VCAM-1)
Регуляторы гомеостаза и активаторы тромбоза	Фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, ингибитор тканевого активатора плазминогена, тромбомедулин, тканевой фактор

ня биологически активных веществ в сыворотке крови и оценки эндотелийзависимой вазодилатации сосудов при проведении функциональных проб.

В качестве одного из показателей эндотелиальной дисфункции сегодня рассматривается недостаточная выработка оксида азота (NO) клетками сосудистого эндотелия [14]. Оксид азота – основной эндотелиальный фактор релаксации, вызывающий расслабление гладких мышц сосудов и таким образом участвующий в поддержании тонуса сосудистой стенки, синтезируется из L-аргинина с помощью семейства ферментов NO-синтаз в ряде тканей [15]. Нормально функционирующий эндотелий отличает непрерывная базальная выработка оксида азота [4, 17, 19]. Оксид азота играет важную роль в регуляции сократительной активности миокарда, свертываемости крови и клеточной пролиферации [16]. Vallance P. и соавт. (1989) в эксперименте установили, что подавление синтеза NO из L-аргинина приводит к повышению артериального давления и сужению артерий [18]. Отмечено снижение концентрации в плазме крови и моче нитритов и нитратов у больных артериальной гипертензией [20]. Неблагоприятный прогноз и тяжелое течение инфаркта миокарда и постинфарктного кардиосклероза достоверно чаще наблюдается у больных с низким уровнем метаболитов оксида азота в моче и плазме [21].

Простациклин - первый из обнаруженных вазодилатирующих эндотелиальных факторов - является одним из конечных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты [22, 11]. Простациклин оказывает вазодилатирующее действие за счет стимуляции специфических рецепторов гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к повышению активности в них аденилатциклазы и к увеличению образования в них циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Не исключено влияние простациклина на калиевые каналы и гиперполяризацию клеток. Основная локализация рецепторов простациклина – гладкомышечные клетки артериальных сосудов, в венозных сосудах эти рецепторы не обнаружены. Внутривенное введение простациклина приводит к вазодилатации и системному снижению артериального давления, причем в сосудах не только большого, но и малого кругов кровообращения. Импульсом к образованию простациклина эндотелиальными клетками может быть повреждение целостности эндотелия, а также появление в кровотоке тромбина. При адгезии тромбоцитов к месту поврежденного сосуда из них выделяется тромбоксан, одновременно с этим из эндотелиальных клеток выделяется простациклин, ограничивая или предотвращая процесс тромбообразования. Выдвигается гипотеза происхождения коронарного тромбоза и стенокардии вследствие дисбаланса в равновесии тромбоксана и простациклина [24].

Эндотелийзависимый фактор гиперполяризации представляет собой субстанцию, по биохимическим свойствам идентичную брадикинину. Выделение данного фактора вызывает открытие калиевых каналов в гладких мышцах, что приводит к расслаблению сосудов. Вклад эндотелийзависимого фактора гиперполяризации в расслабление сосудов зависит от их калибра и наиболее значителен в небольших артериях. В отличие от оксида азота этот фактор определяется не постоянно, а только под действием некоторых стимулов: ацетилхолина, аденозиндифосфата (АДФ), брадикинина, гистамина. Считается, что в норме преобладает релаксация, вызываемая оксидом азота, однако при снижении секреции оксида азота этот фактор обуславливает регуляцию тонуса сосудов [25].

Адреномедулин является наименее изученным вазоактивным пептидом. Адреномедулин действует как прямой вазодилататор на гладкомышечные клетки за счет увеличения продукции цАМФ в результате активации аденилатциклазы. Уровень адреномедуллина повышен в крови при сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, обструктивных болезнях легких.

Одними из наиболее мощных вазоконстрикторных веществ являются эндотелины. Самый изученный представитель этого класса – эндотелин-1. В физиологических концентрациях он действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, вызывая их стойкую вазоконстрикцию и пролиферацию медии [26]. Идентифицированы подтипы рецепторов эндотелина А и В. Предполагают, что В-рецептор эндотелина опосредует вазотонический эффект. Удаление данного рецептора из эндотелиальных клеток в эксперименте на мышах приводило к эндотелиальной дисфункции (уменьшению высвобождения оксида азота и увеличению эндотелина-1 в плазме крови) [26]. Основными физиологическими эффектами эндотелина являются системная и лёгочная вазоконстрикция, положительный хроно- и инотропный эффект, в отдельных случаях возможна бронхоконстрикция, а также участие в регуляции почечного кровотока [27]. Клинические исследования подтвердили достоверное повышение уровня эндотелина у больных с артериальной гипертензией, острой ишемией миокарда, врожденными пороками сердца (ВПС), хроническими неспецифическими заболеваниями легких, первичной легочной гипертензией и резидуальной легочной гипертензией после радикальной хирургической коррекции пороков сердца [23]. Так, микроинъекции эндотелина-1 нормотензивным крысам приводили к повышению артериального давления и систолического давления в левом желудочке [28]. У пациентов с острым инфарктом миокарда уровень эндотелина-1 служит предиктором исхода заболевания [29, 30].

Ангиотензин II является главным эффектором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая занимает отдельное место в регуляции сосудистого тонуса. Огромное значение эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний вытекает из того, что основная часть ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) расположена на мембране

эндотелиальных клеток, поэтому ее гиперактивация является непременным условием эндотелиальной дисфункции. Участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез мощного вазоконстриктора ангиотензина II, оказывающего влияние посредством стимуляции ангиотензин-1- рецепторов гладкомышечных клеток сосудов. Кроме того, ангиотензин II стимулирует высвобождение эндотелина-1. Одновременно стимулируются процессы окислительного стресса, синтезируются многочисленные факторы роста, под действием которых изменяется структура сосудистой стенки. Другой механизм, более сопряженный собственно с эндотелиальной дисфункцией, связан со свойством АПФ ускорять деградацию брадикинина. Вторичными мессенджерами брадикинина являются NO, простагландины, простациклин, тканевой активатор плазминогена, эндотелиальный фактор гиперполяризации. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности 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. Ангиотензин II может вызывать как системный артериолоспазм, так и спазм сосудов малого круга кровообращения. Доказано, что ангиотензин II является регулятором роста миоцитов и фибробластов. Экспериментально установлено, что ангиотензин II, участвуя в синтезе белка и стимулируя рост клеток, детерминирует развитие гипертрофии как медии сосудистой стенки, так и миокарда желудочков сердца [9].

Эндотелиальный фактор роста и фактор роста фибробластов «запускают» процессы ремоделирования существующих сосудов и истинного ангиогенеза – формирование новых коллатералей. Об эндотелиальной дисфункции свидетельствует повышение данных факторов.

Впервые в качестве маркера эндотелиальной дисфункции *фактор Виллебранда* был использован B. Boneu и соавт. (1975). Гипотеза базировалась на наблюдении, что пациенты с периферическим атеросклерозом имели повышенный уровень фактора Виллебранда, и степень повышения коррелировала с распространенностью сосудистого поражения [33]. В дальнейшем связь повышения концентрации фактора Виллебранда в крови со степенью повреждения эндотелия сосудов была доказана в ряде экспериментов на моделях при эндотоксинемии и механическом повреждении эндотелия. Фактор Виллебранда синтезируется в эндотелии и мегакариоцитах, стимулирует начало тромбообразования. При возрастании его продукции клетками эндотелия наблюдается активация тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза [36]. Ряд исследователей отметили повышение фактора Виллебранда при артериальной гипертонии. Vaziri N.D. и соавт. (1993) обследовали 29 мужчин с артериальной гипертензией в сравнении с группой добровольцев и обнаружили, что уровень фактора Виллебранда был достоверно выше в группе гипертоников в сравнении с контрольной и положительно коррелировал с диастолическим артериальным давлением и индексом массы миокарда левого желудочка [37].

Тканевой активатор плазминогена (ТАП) катализирует превращение неактивного профермента плазминогена в активный фермент плазмин и является важным компонентом системы фибринолиза. Активатор плазминогена является одним из ферментов, наиболее часто вовлекаемых в процессы деструкции базальной мембраны и внеклеточного матрикса. Он продуцируется эндотелием и локализован в стенке сосудов. Различные стимулы, такие, как венозная окклюзия, физическая нагрузка, введение десмопрессина, катехоламины, вызывают быстрое увеличение концентрации ТАП. Оно происходит как за счет выброса из неидентифицированных до настоящего времени клеточных депо, так и за счет быстрого увеличения синтеза.

В литературе отсутствует единое мнение о роли факторов транскрипции в формировании дисфункции эндотелия. Изменение фенотипических характеристик эндотелиальных клеток, которые выявляются при эндотелиальной дисфункции, невозможно без реализации изменений экспрессии определенных генов. Реализация генетической информации, потенциально заложенной в геноме эндотелиальных клеток, находится под сложным многоуровневым контролем, обеспечивая их тонкую, конгруэнтную адаптацию к местным условиям, причем одним из основных регуляторов экспрессии генетической информации в постнатальном периоде является система факторов транскрипции. Проведенные недавно исследования показали, что такой фактор транскрипции, как ядерный фактор – каппа В (NF-kB, Nuclear Factor-kappa B) вовлекается в большое число патологических процессов, протекающих в сосудистой стенке, в частности в рестеноз и атеросклероз. В противовес нормальному состоянию сосудистой стенки выраженная активация NF-kB обнаруживается в фиброзно-измененной стенке сосудов и участках утолщения комплекса интима – медиа. Так как непосредственное изучение NF-kB невозможно в силу особенностей его функционирования и облигатной внутриклеточной локализации, для определения степени его активности используется стандартный метод, который применяется при изучении экспрессии генов, - определяется концентрация или степень экспрессии белковых продуктов, кодируемых определенным геном. Так как уровень продукции эндотелиальной клетки Е-селектина и молекулы - 1 межклеточной адгезии (ICAM-1) находится под контролем исключительно NF-kB, а другие клеточные популяции не способны синтезировать указанные вещества, определение содержания этих продуктов в крови, куда они поступают из эндотелиальных клеток, и будет служить мерой оценки степени активности NF-kB в эндотелиальных клетках [37].

Клетки эндотелия со временем подвергаются апоптозу, отделяются от стенки сосудов и циркулируют с током крови. В условиях гиперхолестеринемии, при артериальной гипертензии, сахарном диабете и курении этот процесс значительно ускоряется. В результате в стенке образуются участки, лишенные эндотелия [25]. Для уточнения эндотелиальной дисфункции определяется количество циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови.

При оценке функционального состояния эндотелия для получения более точных результатов используется сочетание прямых и косвенных методов. Помимо определения содержания в крови биологически активных веществ применяется также ультразвуковые методы. Принцип оценки сосудодвигательной функции эндотелия с помощью ультразвука можно представить как измерение действия фармакологического (ацетилхолин, гистамин) или механического (временная окклюзия) стимулов на диаметр сосуда или кровоток по нему [38].

Коррекция эндотелиальной дисфункции является новым направлением в кардиологии. Воздействие на данное звено патогенеза позволяет добиться больших результатов в лечении данной категории больных. Существуют как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. К немедикаментозные методам относится в первую очередь устранение повреждающего фактора. Например, снижение массы тела при исходном ожирении, солевой нагрузки, прекращения курения, злоупотребления алкоголем, устранение различных интоксикаций, в том числе инфекционного генеза, увеличение физической активности приводит к улучшению функционального состояния эндотелия. Физические нагрузки улучшают состояние эндотелия у молодых мужчин с факторами риска атеросклероза и эндотелиальной дисфункцией [39]. Улучшение контроля гликемии у больных с сахарным диабетом само по себе уже является фактором коррекции эндотелиальной дисфункции. Нормализация липидного профиля при гиперхолестеринемии также приводит к нормализации функции эндотелия [26]. Кроме этого имеются также методы немедикаментозной стимуляции синтеза оксида азота, такие, как адаптация к физической нагрузке и адаптация к гипоксии [40].

Существуют также методы заместительной терапии. Большие надежды возлагаются на активацию экзогенными факторами системы L-аргинин/NO/гуанилатциклазы. В качестве активаторов могут быть использованы нитрозотиол, нитропруссид натрия, L-аргинин. Так, например, применение L-аргинина (предшественника оксида азота) в виде пищевой добавки у детей с артериальной гипертензией в течение одного месяца повышает уровень оксида азота, улучшает функциональное состояние эндотелия и снижает артериальное давление [41].

На протяжении многих лет β-блокаторы широко используются в лечении гипертонической болезни. В настоящее время созданы β-блокаторы с вазодилатирующими свойствами, например небиволол – высокоселективный β_1-блокатор, оказывающий модулирующее влияние в отношении высвобождения оксида азота эндотелием сосудов с последующей вазодилатацией [42].

Установлено, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), антагонисты ангиотензина II и другие антигипертензивные препараты наряду со снижением артериального давления, улучшением клинического состояния больного улучшают эндотелийзависимые реакции сосудов [43]. Результаты исследования TREND, в котором изучалось действие квинаприла на сосудодвигательную функцию эндотелия коронарных артерий, показали возможность восстановления реакции артерии на ацетилхолин через шесть месяцев терапии [44]. Практически все гиполипидемические препараты из группы статинов (ингибиторов редуктазы 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермента А) модулируют сосудодвигательную функцию эндотелия. Так, под действием правастатина, ловастатина, флювастатина и аторвастатина отмечена тенденция к «нормализации» функции эндотелия [45].

Поскольку одной из причин снижения продукции эндотелиального оксида азота и одновременно экспрессии индуцибельной NO-синтетазы в гладкой мышце может быть усиленная генерация свободных радикалов [46], добавление в рацион спонтанно-гипертензивных крыс антиоксиданта альфа-токоферола снижало уровень артериального давления, повышало активность эндотелиальной NO-синтазы в сосудах и концентрацию нитритов и нитратов в плазме крови [47]. Прием антиоксидантов (витамин Е, С) способствовал коррекции функции эндотелия и тормозил утолщение интимы сонной артерии.

Было также показано, что назначение глюкокортикостероидов у больных с диффузными заболеваниями соединительной ткани, несмотря на множество побочных эффектов, оказывает выраженный противовоспалительный эффект и положительно влияет на функциональное состояние эндотелия [48].

Таким образом, оценка и коррекция эндотелиальной дисфункции сегодня является новым и наиболее перспективным направлением в развитии кардиологии. Идет активный поиск оптимальных схем коррекции эндотелиальной функции, и уже сейчас степень эндотелиальной дисфункции учитывается при подборе адекватной терапии различных сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Качество жизни. Медицина.- 2003.- №2.- С.10-15.
2. Xie L., Yan Y., Li P. et al. Vasodilatation function in elder hypertensives with and without diabetes mellitus. // J. Hypertens.- 2003.- 21:Suppl 4:162.
3. Xydakis D., Papadogannakis A., Sfakanaki M. et al. Endothelial dysfunction in patients with nefrotic syndrome. // J. Hypertens.- 2003.- 21:Suppl 4:3.

4. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный медицинский журнал.- 2001.- №3.- С.202-209.
5. Бова А.А, Трисветова Е.Л. Роль вазоактивных эндотелиальных факторов в развитии артериальной гипертензии // Гедеон Рихтер.- 2001.- №4.- С. 4-9.
6. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Масенко В.П. и др. Роль легких в метаболизме некоторых маркеров повреждения эндотелия в норме и при первичной легочной гипертензии // Кардиология.- 2000.- Т. 40, № 8.- С. 13-15.
7. Li H., Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease // J. Pathol.- 2000.- Vol. 190. - P. 244-254.
8. Hansson G.K. Immunology of Atherosclerosis: 14th Int. Congress of Clin. Chem. Lab. Med. Euromedlab 2001, Prague. 2001: 2514.
9. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца. // Клиническая медицина.- 2004.- №5.- С.4-7.
10. Принцева О.Ю. Реакции гладкомышечных клеток в морфогенезе сосудов (в норме и при патологии): Автореф. дис. ... д-ра мед.наук.-М., 1993.-35 с.
11. Черникова И.В., Куликов В.П., Костюченко Г.И., Костюченко Л.А. Сосудодвигательная функция эндотелия у больных с ишемической болезнью сердца с различной концентрацией гомоцистеина в крови // Ультразвуковая и функциональная диагностика.- 2006.- №3.- С.52-57.
12. Бэр Ф.М. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции // Топ Медицина.-2000.- №3.-С.13-18.
13. Tsai W.C., Lin C.C. Li Y.H. et al. Effect of smokingon serum antioxidant and endothelial dysfunction after a high-fat meal // J. Hypertens.-2003. - 21: Suppl 4:161.
14. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatoryrole of endothelial cells in the relazation of arterial smooth muscle by acetylcholine.// Nature.-1980. - 288. 373-376.
15. Bredt D.S. Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology // Free Rad. Res. – 1999.- Vol. 31.- P. 577-596.
16. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога // Российский кардиологический журнал.- 2000.- № 5.- С. 55-63.
17. Lerman A., Webster M.W.I., Chesebro J.H. et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs // Circulation. - 1993. - Vol. 88. - P. 2923-2928.
18. Vallance P., Collier J., Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arterior tone in man. // Lancet. -1989 - Vol. 2. - P. 997-1000.
19. Ванин А.Ф. Оксид азота – как регулятор клеточного метаболизма. // СОЖ.- 2001.-Т.7.- №11.- С.7-12.
20. Surdacki A., Nowicki M., Sandmann J. et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of assymetric dimethylarginine in men with essential hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1999. - Vol. 33.- P. 652-658.
21. Bagnall A.J., Kelland N.F., Gulliver-Sloan F. et al. Deletion of endothelial cell endothelin B receptors does not affect blood pressure or sensitivity to salt // J.Hypertension. – 2006.- № 48(2):286-93.
22. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis // Eur Heart J.- 1997.- 18:Suppl E:E19-E29.
23. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. – М.: НОЛИДЖ, 1999. – 144 с.
24. Панченко Е.П. Механизмы развития острого коронарного синдрома. // Российский Медицинский Журнал. - 2000. - Т.8.-№8.-С.57-62.
25. Маянская С.Д., Яковлев А.В. и соавт. Дисфункция эндотелия и старение. Факторы роста. // Журнал клинической и экспериментальной медицины.-2005.- №1-2. - С.112-118.
26. Chen Y., Wang Y., Li Y. et al. Effect of different interventional modalities on vascular endothelial dysfunction of obese rats // Zhonghua Er Ke Za Zhi.- 2006.- №44(8):607-10.
27. Luz-Rodrigues H., Thiran C., Breitebfeld L. et al. High activity of dimethylaminohydrolase in chronic renal failure patients submitted to dialytic treatment // J. Hypertens.- 2003.- 21:Suppl 4:50.
28. Dai S.M., Shan Z.Z., Miao C.Y. et al. Hemodynamic responens to endothelin-1 and endothelin antagonists microinjected into the nucleus tractus solitarius in rats. // J. Cardiovasc. Pharmacol.-1997.- 30:475-480.
29. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология.- 2001. - №2. – С.50-58.
30. Reznik L., Koval S., Koval D. et al. The effect of moxonidine longterm monotherapy on endothelial vasopactive factors in patients with hypertension // J. Hypertens.- 2003.- 21:Suppl 4:336.
31. Сыромятникова Н.В., Кошенко Т.В., Гончарова В.А. Метаболическая активность легких. – СПб.: Интермедика, 1997. – С.35-47.
32. Bertolino F., Valentin J.P., Maffre M. et al. Prevention of thromboxane A2 receptor-mediated pulmonary hypertension by a nonpeptide angiotensin II type 1 receptor antagonist // J.PharmacoI.Exp.Ther. - 1994. - Vol. 268, № 2. - P. 747-752.
33. Boneu B., Abbal M., Plante J., Bierme R. Factor VIII complex and endothelial damage // Lancet. – 1975. – Vol. 30. – P. 325-333.
34. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Полиморфизм генов NO-синтетазы и рецептора ангиотензина II 1-го типа и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология.- 2000.- Т. 40, № 11.- С. 28-32.
35. Blann AD, Naqvi T, Waite M, McCollum CN. von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. // J. Hum Hypertens.- 1993.- 7:107–111.
36. Поливода С. Н., Черепок А.А. Изменение активности факторов транскрипции в клетках сосудистого эндотелия как патофизиологический механизм формирования его дисфункции при гипертонической болезни // Терапевтический архив.-2005.-№4.-С.59-62.
37. Vaziri N.D.,Smith D.H.,Winer R.L. et al. Coagulation and inhibitory and fibrinolytic proteins in essential hypertension. // J. Am Soc Nephrol.- 1993. -№8.- 4:2:222-8.
38. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. -1992. – Vol. 340 (8828). – P. 1111-1115.
39. Ким В.Н. Ранняя оценка и коррекция эндотелийзависимых расстройств гемодинамики в рамках профилактики атеросклероза у молодых мужчин: Автореф. дисс. ...д-ра мед. наук. - Томск, 2006. - 52 с.
40. Kingwell B.A. Nitric oxide as a metabolic regulator during exercise: effects of training in health and disease // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2000. – Vol. 27.- P. 239-250.
41. Марков Х.М. Роль оксида азота в генезе болезней детского возраста. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000.- 45:4, С. 43-47.

42. Соболева Г.Н., Рогоза А.Н., Бузиашвили Ю.И. и др. Влияние β_1-селективного блокатора небиволола на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии и суточный профиль артериального давления у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 2001. – № 11. – С. 27-30.
43. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (квинаприл и эндотелиальная дисфункция).- М.: «ИНСАЙТ», 2001. – 164 с.
44. Беркович О.А., Т.С. Рябова, Е.А. Баженова и соавт. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента квадроприла на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца с различными генотипами гена ангиотензинпревращающего фермента. // Международный Медицинский Журнал.- 2003. - Т 6. - № 2. - С. 125-129.
45. Курбанов Р.Д., Шеек А.Б., Ташкенбаева Н.Ф. Влияние аторвастатина и ципимокса на липидный состав плазмы крови, функцию эндотелия и клиническое течение нестабильной стенокардии // Терапевтический архив. – 2006. – № 8. – С. 38-41.
46. Grunfeld S., Hamilton C.A., Mesaros S. et al. Role of superoxide in the depressed nitric oxide production by the endothelium of genetically hypertensive rats // Hypertension. - 1995. - Vol. 26. - P. 854-857.
47. Newaz M.A., Nawal N.N., Rohaizan C.H. et al. Alpha-tocopherol increased nitric oxide synthase activity in blood vessels of spontaneously hypertensive rats // Am. J. Hypertes. – 1999.- Vol. 12.- P. 839-844.
48. Tani C., Mosca M., d'Ascanio A. et al. Chronic inflammation and endothelial dysfunction: analysis of a cohort of patients with SLE and UCTD // Reumatismo. - 2006. - Jul-Sep; 58 (3): 212-8.

THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE GENESIS OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

S.N. Ivanov, Ye.A. Starovoitova, L.M. Ogorodova, T.G. Volkova

SUMMARY

Problems of functional status of endothelium, the importance of vasoactive substances as biological markers of endothelial dysfunction, causes of endothelial dysfunction development, the role of endothelial dysfunction in pathogenesis of cardiovascular diseases and possible methods of its correction are considered in the review.

Уважаемые авторы рукописей,

представляемых в «Сибирский медицинский журнал»!

С целью повышения оперативности взаимодействия между редакцией «СМЖ» и авторами каждой рукописи должен указываться электронный адрес (e-mail) лица, ответственного за переписку с редакцией.

Обработка рукописей без e-mail задерживает ее публикацию в очередных номерах журнала. Приоритет отдается авторам, имеющим текущую годовую подписку на «СМЖ».

Переписка с авторами ведётся по e-mail: medicina@tomsk.ru