

Старение и дисфункция эндотелия

О.Д. Остроумова, Р.Э. Дубинская

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Ageing and endothelial dysfunction

O.D. Ostroumova, R.E. Dubinskaya

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Обзор посвящен возрастным изменениям функции эндотелия. Приведены результаты экспериментов на животных, исследований *in vitro*, а также клинических наблюдений, уточняющие механизмы нарушения функции эндотелия при старении. Рассматриваются вопросы взаимосвязи этих нарушений с развитием артериальной гипертензии и атеросклероза. Обсуждаются способы коррекции дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: Дисфункция эндотелия, артериальная гипертензия, атеросклероз, пожилой возраст.

The review is focused on age-related changes in endothelial function. Results of animal experiments, *in vitro* studies, and clinical trials, describing mechanisms of endothelial dysfunction in ageing, are given. Endothelial dysfunction interrelation with arterial hypertension and atherosclerosis ethiopathogenesis, as well as methods for normalizing endothelial function, are discussed.

Key words: Endothelial dysfunction, arterial hypertension, atherosclerosis, advanced age.

В 1980 году Furghott RF и Zawadzky JW доказали наличие у кровеносных сосудов способности самостоятельно изменять свой тонус под воздействием ацетилхолина [1]. Важная роль в этом была отведена сосудистому эндотелию. В настоящее время общепризнанно участие эндотелия в местном контроле тонуса и склонности к росту подлежащих гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки. Для выполнения этой функции клетки эндотелия вырабатывают как сосудорасширяющие и подавляющие пролиферацию факторы — оксид азота (NO), простациклин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор, так и сосудосуживающие и усиливающие пролиферацию вещества — супероксид-анионы, эндоперекиси, тромбоксан A₂, эндотелин 1, ангиотензин II [2-6]. Роль каждого из этих веществ отличается в различных кровеносных сосудах.

Разные факторы могут усиливать или ослаблять способность клеток эндотелия вы-

рабатывать «хорошие» (сосудорасширяющие и подавляющие рост) и «плохие» (сосудосуживающие и усиливающие рост) реагенты. Потребление антиоксидантов, красного вина, зеленого чая и ω -3 ненасыщенных жирных кислот, регулярные физические упражнения улучшают функцию эндотелия. Напротив, курение, чрезмерное потребление холестерина, гипергликемия и артериальная гипертензия (АГ) оказывают сходное повреждающее действие на способность клеток эндотелия вырабатывать «хорошие» посредники (в основном, NO) и усиливают их склонность к выделению «плохих». Наиболее важно снижение синтеза и выделения NO, т.к. этот эндотелиальный медиатор не только расслабляет гладкие мышцы сосудов, но тормозит некоторые процессы, чрезвычайно облегчающие развитие атеросклероза, что обеспечивает эндотелию главную роль в запуске процесса формирования атеросклеротической бляшки [3,7-10].

В настоящее время усиливается интерес исследователей к влиянию на функцию эндотелия возраста. Несмотря на ограниченное количество доступной информации, результаты наблюдений свидетельствуют о повышении с возрастом содержания эндотелиальных вазоконстрикторных медиаторов и снижении концентрации сосудорасширяющих агентов [11,12]. В настоящем обзоре предпринята попытка обсудить влияние старения на функцию эндотелия, являющегося основой для развития сосудистых заболеваний [13-16].

Экспериментальные исследования

Эндотелий-зависимая релаксация, эндотелий-зависимые факторы релаксации. В некоторых экспериментальных исследованиях отмечено возрастное снижение релаксации изолированных или перфузируемых артерий в ответ на различные эндотелий-зависимые стимулы [17-21]. Однако уменьшение реакции на эндотелий-зависимые дилататоры наблюдалось не у всех видов животных [22], не у всех линий данного вида [23-25] и даже не во всех кровеносных сосудах у представителей одной линии [20,26-28]. В отдельно взятых кровеносных сосудах влияние возраста наблюдалось более отчетливо на препаратах, полученных от самцов, чем от самок [29,30].

Оксид азота. Как правило, расширение сосудов, наступающее в ответ на экзогенные нитраты, не изменяется или снижается в меньшей степени по сравнению с расширением, наблюдающимся в ответ на эндотелий-зависимые дилататоры; в особенности это касается тех компонентов релаксации, которые могут быть предотвращены подавлением NO-синтазы (NOS) [17,18,20,31,32]. Эти наблюдения четко указывают на то, что возможности «старого» эндотелия выделять NO снижаются. Эти выводы особенно уместны для таких сосудов, как аорта крыс, где NO служит главным, если не единственным, медиатором эндотелий-зависимой реакции на ацетилхолин [33]. Однако значение этого вывода следует уменьшить, учитывая то, что «старые» клетки эндотелия вырабатывают больше разрушителей NO. In vivo, расширение сосудов или снижение давления под действием эндотелий-зависимых агонистов с возрастом снижается, тогда как реакция на экзогенные нитраты у старых животных не меняется [34, 35]. Более того, вазоконстрикция в ответ на эндотелин-1, наблюдающаяся у молодых животных

в меньшей степени, чем у пожилых, выравнивается при последующем назначении ингибиторов NOS [26]. Эти наблюдения на животных подтверждают точку зрения, что количество эндотелиального NO снижается с возрастом.

Данные выводы подтверждаются наблюдениями — экспрессия эндотелиальной NOS или активность этого фермента уменьшается у старых животных, базальное и стимулированное выделение NO и экспрессия растворимой гуанилатциклазы в гладких мышцах сосудов сокращается, как и способность гладких мышц сосудов вырабатывать циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Однако следует отметить, что такие изменения отмечены не всеми исследователями [26,35-38].

Эндотелиальный гиперполяризующий фактор. Эндотелий-зависимая гиперполяризация в ответ на различные стимулы снижается в артериях старых животных по сравнению с артериями молодых животных [39-41]. По мнению авторов, эти результаты свидетельствуют о том, что «старый» эндотелий вырабатывает меньше эндотелиального гиперполяризующего фактора. Данный вывод служит объяснением того, что фаза релаксации, развивающаяся в ответ на ацетилхолин, сокращается в кровеносных сосудах старых животных [24,42,43].

Простаглицлин. Хотя экспрессия простаглицлиновой матричной рибонуклеиновой кислоты (м-РНК) в аорте крыс не уменьшается с возрастом, способность клеток вырабатывать сосудорасширяющие простагландины снижается. Эти наблюдения, вместе с уменьшением экспрессии м-РНК простаглицлиновых рецепторов в гладких мышцах сосудов старых животных, свидетельствуют о том, что участие простаглицлина в эндотелий-зависимом расширении сосудов с возрастом может уменьшиться [44,45].

Эндотелий-зависимая вазоконстрикция; факторы вазоконстрикции. Эндотелий-зависимая вазоконстрикция под действием ацетилхолина и других вазоактивных субстанций в кровеносных сосудах крыс с возрастом усиливается [19,46-49]. Продукция эндотелиальных констрикторных реагентов, которые разрушают NO и ведут к активации рецепторов гладких мышц сосудов, может быть основной причиной подавления эндотелий-зависимой релаксации и дилатации, наступающих в ответ на прием нитратов в стенке сосудов старых животных [4,10,18-20,50]. Наиболее очевидными

кандидатами на роль разрушителей NO являются супероксид-анионы, синтез которых усиливается в «старых» клетках эндотелия [51,52]. Безотносительно к роли свободных радикалов кислорода, усиление эндотелий-зависимой констрикции может стать следствием увеличения выработки вазоконстрикторных простаноидов, что в свою очередь есть результат чрезмерных выработки и активности цикло-оксигеназ, сопровождающих процесс старения [20,53-55]. Может иметь значение повышение чувствительности гладких мышц сосудов к сосудоуживающим простаноидам [49,53,54].

Эндотелин. Активность эндотелин-превращающего фермента усиливается в кровеносных сосудах старых крыс [26]; с возрастом увеличиваются концентрация м-РНК препро-эндотелина-1 и содержание вазоконстрикторных пептидов [56]. У различных линий крыс при старении возрастает плотность связывающих эндотелин-1 участков [57,58]. У крыс с возрастом могут обнажаться эндотелиновые-В рецепторы, опосредуя сокращение сосудов [58]. Данные наблюдения подразумевают, что эндотелин может играть важную роль, контролируя функции сосудов в пожилом возрасте, что согласуется со снижением синтеза NO. Последний же не только подавляет выделение эндотелина-1, но

служит мощным антагонистом его влияния на гладкие мышцы сосудов [6,10,59].

Клинические исследования

In vitro сравнивались реакции изолированных артерий молодых и пожилых людей. В изолированной базилярной артерии эндотелий-зависимая релаксация в ответ на тромбин с возрастом прогрессивно снижалась, тогда как реакции на кальциевый ионофор A23187 и брадикинин не зависели от возраста [60].

Одновременно в коронарных артериях эндотелий-зависимая гиперполяризация была более выражена в тканях молодых доноров по сравнению с тканями более старых (рисунок 1) [61].

Исследования, выполненные в клинике с целью сравнения реактивности сосудов у молодых и пожилых людей, четко указывают на то, что эндотелий-зависимая вазодилатация прогрессивно снижается с возрастом, тогда как ответ на экзогенные нитраты уменьшается мало. Примером служит поток-зависимая дилатация плечевой и коронарных артерий, при которой происходит увеличение кровотока или диаметра артерии под действием ацетилхолина (рисунок 2) [62-67]. В основе увеличения тока плазмы в почках, вызываемого L-аргинином, лежит сходное уменьше-

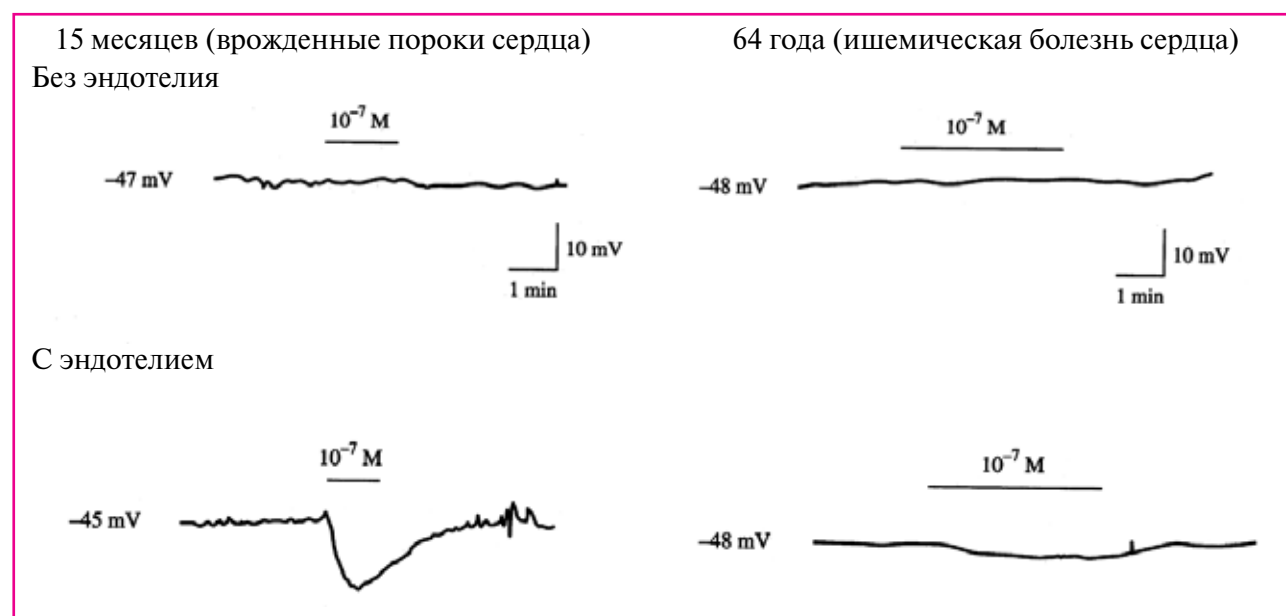


Рис. 1 Брадикинин в концентрации 10^{-8} моль/л вызывает в коронарных артериях человека, полученных от доноров раннего детского возраста (левая половина рисунка) эндотелий-зависимую гиперполяризацию (измерено при помощи стеклянного микроэлектрода, помещенного в гладкомышечные клетки сосудов). В препаратах коронарных артерий, взятых у пожилых пациентов (правая половина рисунка), подобная реакция не определяется. Рисунок адаптирован из Nakashima и соавт. [61]

ние эндотелий-зависимой вазодилатации, наблюдаемое в почках [68]. В типичных случаях, стойкое снижение эндотелий-зависимой вазодилатации развивается с возрастом у мужчин, тогда как сходные изменения у женщин становятся очевидными только после наступления менопаузы (рисунок 2) [62,64,69,70].

Возрастное ухудшение эндотелий-зависимой вазодилатации у людей можно предотвратить ингибиторами циклооксигеназы и витамином С. Это свидетельствует о том, что развитие подобных изменений происходит за счет усиления окислительного стресса, возможно, вызванного увеличением продукции эндотелий-зависимого констрикторного фактора [71,72]. Однако ослабление эндотелий-зависимой вазодилатации также можно связать с возрастным увеличением уровня асимметричного диметиларгинина, эндогенного ингибитора эндотелиальной NOS [73].

Предполагают, что дисфункция эндотелия, наблюдаемая при старении, отражает нормальные изменения эндотелиальных клеток. Эти клетки после созревания сосудов имеют ограниченную продолжительность жизни, после чего в них происходит апоптоз. Они отделяются от стенки кровеносного сосуда и уносятся с током крови. Эти события могут ускоряться под действием таких факторов риска (ФР), как высокий уровень холестерина, артериальная гипертензия, сахарный диабет и курение. Они образуют в сосудах участки, лишенные эндотелия, что нарушает тесный контакт между сосед-

ними эндотелиальными клетками. В отсутствии контактного торможения, оставшиеся клетки начинают размножаться с целью закрыть обнаженный участок. Участвуют ли в этом процессе циркулирующие стволовые клетки, неизвестно. После регенерации клетки являются по своей природе истинно эндотелиальными, но функция их нарушена, т.к. происходит частичная потеря реакций, вовлекающих рецепторы клеточной мембраны в активацию NOS и, возможно, продукцию эндотелиального гиперполяризующего фактора посредством протеинов Gi. На участках, покрытых такими регенерировавшими, но неполноценными клетками присутствует хроническая нехватка NO и, возможно, эндотелиального гиперполяризующего фактора; она служит пусковым механизмом для развития атеросклероза [3,8-10,74].

Вышеизложенное объяснение основано на ряде наблюдений. С возрастом происходит повреждение эндотелий-зависимой релаксации в ответ на тромбин и активацию α_2 -адренергических рецепторов, при которых утилизируется Gi-протеиновый механизм, но не в ответ на брадикинин, при котором используются протеины Gq [32,60,75-77]. Эстрогены уменьшают влияние старения на эндотелий-зависимые реакции у женщин в постменопаузе, и такой эффект противоположен действию прогестерона; это также является причиной усиливающего влияния эстрогенов на α_2 -адренергическую активацию клеток эндотелия [69,70,78-80]. Старение повышает чувствитель-

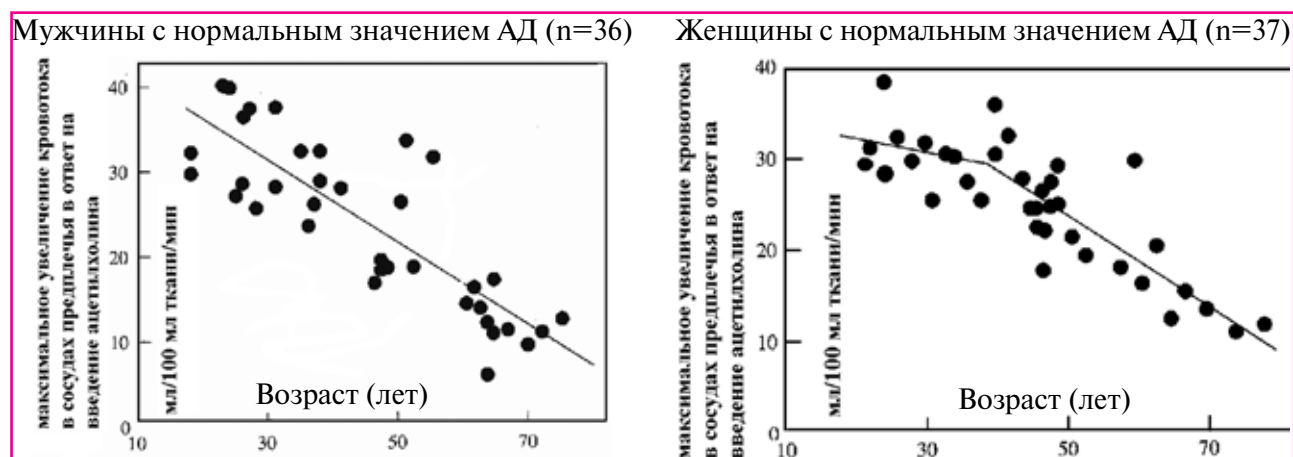


Рис. 2 Взаимосвязь между возрастом и максимальным увеличением кровотока в сосудах предплечья в ответ на введение ацетилхолина (15 мкг/100 мл ткани предплечья в минуту) у мужчин (слева) и у женщин (справа) с нормальными значениями артериального давления (АД). У женщин излом линии отражает резкое ускорение возрастного снижения эндотелий-зависимой вазодилатации. Данные приведены в абсолютных значениях. Рисунок адаптирован из Taddei и соавт. [64]

ность клеток эндотелия к стимуляторам апоптоза и усиливает активность теломеразы, предположительно вследствие уменьшения синтеза NO [81,82]. Регенерировавшие и стареющие клетки эндотелия различаются по многим морфологическим и биохимическим показателям [81,83-86]. Наконец, старение влияет на развитие и прогрессирование атеросклероза [87].

Не является неожиданным, что средства, увеличивающие продукцию NO и, возможно, эндотелиального гиперполяризующего фактора, замедляют или способствуют обратному развитию дисфункции эндотелия, наблюдающейся при старении. К ним относятся: назначение L-аргинина, обеспечивающее синтез предшественника NO; регулярные физические упражнения, усиливающие выработку NO и эндотелиального гиперполяризующего фактора; лечение антиоксидантами — «ловушки» супероксид-аниона, сокращающего время полужизни NO, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, предотвращающими разрушение брадикинина, и таким образом

продолжая активацию NOS посредством протеина Gq) [29,38,40,88,89].

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что при старении развивается дисфункция эндотелия, сопровождающаяся сокращением синтеза эндотелием факторов вазодилатации и усилением продукции вазоконстрикторных субстанций. Одновременно обнаружено развитие структурных изменений эндотелия: появление в сосудах участков, лишенных эндотелиальной выстилки. В экспериментах на животных и в исследованиях, проведенных на людях, обнаружено, что возрастные изменения функции эндотелия более выражены у мужчин; у женщин развитие эндотелиальной дисфункции значительно нарастает после наступления менопаузы.

В качестве мер, предупреждающих или уменьшающих возрастную эндотелиальную дисфункцию: отказ от курения, снижение потребления холестерина, лечение антиоксидантами, иАПФ, а также регулярные физические упражнения.

Литература

1. Furghott RF, Zawadzki JW. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
2. Furghott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 1989; 3: 2007-17.
3. Vanhoutte PM. Endothelium dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1997; 18: E19-29.
4. Vanhoutte PM. Endothelium-derived free radicals: for worse and for better. *J Clin Invest* 2001; 107: 23-5.
5. Vanhoutte PM. Other endothelium-derived vasoactive factors. *Circulation* 1993; 87: V9-17.
6. Vanhoutte PM. Say NO to ET. *J Auton Nerv Syst* 2000; 81(1-3): 271-7.
7. Luscher TF, Vanhoutte PM. The Endothelium: Modulator of Cardiovascular Function. Boca Raton, CRC Press, Inc., 1990.
8. Vanhoutte PM. Hypercholesterolaemia, atherosclerosis and release of endothelium-derived relaxing factor by aggregating platelets. *Eur Heart J* 1991; 12: 25-32.
9. Vanhoutte PM, Shimokawa H. Endothelium-derived relaxing factor(s) and coronary vasospasm. *Circulation* 1989; 80: 1-9.
10. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and vascular disease. In: Endothelium, Nitric Oxide and Atherosclerosis. In: Panza JA, Cannon RO III, eds. New York, Futura publishing Co, Inc, Armonk, 1999: 79-95.
11. Vanhoutte PM. Aging and endothelial dysfunction. *Eur Heart J* 2002; 4: A8-17.
12. Dohi Y, Kojima M, Sato K, Luscher TF. Age-related changes in vascular smooth muscle and endothelium. *Drugs Aging* 1995; 7: 278-91.
13. Lee TJ-F, Shirasaki Y, Nickols GA. Altered endothelial modulation of vascular tone in aging and hypertension. *Blood vessels* 1987; 24: 132-6.
14. Luscher TF, Dohi Y, Tschudi M. Endothelium — dependent regulation of resistance arteries: alteration with aging and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19(Suppl 5): S34-42.
15. Luscher TF, Noll G. Endothelium-dependent vasomotion in aging, hypertension, and heart failure. *Circulation* 1993; 87: VII 97-103.
16. Luscher TF, Tanner FC, Dohi Y. Age, hypertension and hyper-cholesterolaemia alter endothelium-dependent vascular regulation. *Pharmacol Toxicol* 1992; 70: S32-9.
17. Dohi Y, Thiel MA, Buhler FR, Luscher TF. Activation of endothelial L-arginine pathway in resistance arteries. Effect of age and hypertension. *Hypertension* 1990; 15: 170-9.
18. Hongo K, Nakagomi T, Kassell NF, et al. Effects of aging and hypertension on endothelium-dependent vascular relaxation in rat carotid artery. *Stroke* 1988; 19: 892-7.
19. Koga T, Takata Y, Kobayashi K, et al. Age and hypertension promote endothelium-dependent contractions to acetylcholine in the aorta of the rat. *Hypertension* 1989; 14: 542-8.
20. Matz RL, Schott C, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Age-related endothelial dysfunction with respect to nitric oxide, endothelium-derived hyperpolarizing factor and cyclooxygenase products. *Physiol Res* 2000; 49: 1-18.
21. Moritoki H, Hosoki E, Ishida Y. Age-related decrease in endothelium-dependent dilator response to histamine in rat mesenteric artery. *Eur J Pharmacol* 1986; 126: 61-7.

22. Chinellato A, Pandolfo L, Ragazzi E, et al. Effect of age on rabbit aortic responses to relaxant endothelium-dependent and endothelium-independent agents. *Blood vessels* 1991; 28: 358-65.
23. Crespo MJ, Escobales N, Rodrigues C. Endothelial dysfunction in the San Juan hypertensive rat – possible role of the nitric oxide synthase. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: 802-8.
24. Guilumian AD, Clark SG, Fuchs LC. Effect of behavioral stress on coronary artery relaxation altered with aging in BHR. *Am J Physiol* 1999; 276: R435-40.
25. Hynes MR, Duckies SP. Effect of increasing age on the endothelium-mediated relaxation of rat blood vessels in vitro. *J Pharmacol Exper Ther* 1987; 241: 387-92.
26. Barton M, Cosentino F, Brandes RP, et al. Anatomic heterogeneity of vascular aging: role of nitric oxide and endothelin. *Hypertension* 1997; 30: 817-24.
27. Tschudi MR, Criscone L, Luscher TF. Effect of aging and hypertension on endothelial function of rat coronary arteries. *J Hypertens Suppl* 1991; 9(6): S164-5.
28. Tschudi MR, Luscher TF. Age and hypertension differently affect coronary contractions to endothelin-1, serotonin and angiotensins. *Circulation* 1995; 91: 2415-22.
29. Lonnrot K, Porsti I, Alho H, et al. Control of arterial tone after long-term coenzyme Q10 supplementation in senescent rats. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 1500-6.
30. Sullivan JC, Davidson CA. Effect of age on electrical field stimulation (EFS)-induced endothelium-dependent vasodilation in male and female rats. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 137-44.
31. Miyata N, Tsuchida K, Okuyama S, et al. Age-related changes in endothelium-dependent relaxation in aorta from genetically diabetic WBN/Kob rats. *Am J Physiol* 1992; 262(4Pt2): H 1104-9.
32. Murohara T, Yasue H, Ohgushi M, et al. Age related attenuation of the endothelium dependent relaxation to noradrenaline in isolated pig coronary arteries. *Cardiovasc Res* 1991; 25: 1002-9.
33. Schini VB, Vanhoutte PM. Inhibitors of calmodulin impair the constitutive but not the inducible nitric oxide synthase activity in the rat aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261: 553-9.
34. Asai K, Kudej RK, Shen YT, et al. Peripheral vascular endothelial dysfunction and apoptosis in old monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1493-9.
35. Cernadas MR, Demiguel LS, Garcia Duran M, et al. Expression of constitutive and inducible nitric oxide synthases in the vascular wall of young and aging rats. *Circ Res* 1998; 83: 279-86.
36. Challah M, Nadaud S, Phillippe M, et al. Circulating and cellular markers of endothelial dysfunction with aging in rats. *Am J Physiol* 1997; 42: H1941-8.
37. Kloss S, Bouloumie A, Mulsch A. Aging and chronic hypertension decrease expression of rat aortic soluble guanylyl cyclase. *Hypertension* 2000; 35: 43-7.
38. Wiemer G, Linz W, Hatik S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition alters nitric oxide and superoxide release in normotensive and hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 30: 1183-90.
39. Fujii K, Ohmori S, Tominaga M, et al. Age-related changes in endothelium-dependent hyperpolarization in the rat mesenteric artery. *Am J Physiol* 1993; 265: H509-16.
40. Goto K, Fujii K, Onaka U, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor prevents age-related endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001; 37: 529-34.
41. Nakashima M, Vanhoutte PM. Age-dependent decrease in endothelium-dependent hyperpolarizations to endothelin-3 in the rat mesenteric artery. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (Suppl 8): S352-4.
42. Maeso R, Rodrigo E, Munozgarcia R, et al. Factors involved in the effects of Losartan on endothelial dysfunction induced by aging in SHR. *Kidney Int* 1998; 54: S30-5.
43. Mantelli L, Amerini S, Ledda F. Roles of nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor in vasorelaxant effect of acetylcholine as influenced by aging and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 595-602.
44. Nakajima M, Mombouli JV, Taylor AA, Vanhopuute PM. Endothelium-dependent hyperpolarization caused by bradykinin in human coronary arteries. *J Clin Invest* 1993; 92: 2867-71.
45. Numaguchi M, Harada M, Osanai H, et al. Altered gene expression of prostacyclin synthase and prostacyclin receptor in the thoracic aorta of spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res* 1999; 41(3): 682-8.
46. Lang MG, Noll G, Lusher TF. Effect of aging and hypertension on contractility of resistance arteries – modulation by endothelial factors. *Am J Physiol* 1985; 38: H837-44.
47. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Purinergic endothelium-dependent and –independent contractions in aorta. *Hypertension* 1993; 22: 577-83.
48. Paterno R, Faraci FM, Heistad DD. Age-related changes in release of endothelium-derived relaxing factor from the carotid artery. *Stroke* 1994; 25: 2459-62.
49. Rapoport RM, Williams SP. Role of prostaglandins in acetylcholine-induced contraction of aorta from spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *Hypertension* 1996; 28: 64-75.
50. Asai K, Kudej RK, Takagi G, et al. Paradoxically enhanced endothelin-B receptor-mediated vasoconstriction in conscious old monkeys. *Circulation* 2001; 103: 2382-6.
51. Hamilton CA, Brosnan MJ, McIntyre M, et al. Superoxide excess in hypertension and aging. *Hypertension* 2001; 37: 529-34.
52. Muscari C, Giaccari A, Giordano E, et al. Role of reactive oxygen species in cardiovascular aging. *Mol Cell Biochem* 1996; 160/161: 159-66.
53. Ge T, Hughes H, Junquero DC, et al. Endothelium-dependent contractions are associated with both augmented expression of prostaglandin H synthase-1 and hypersensitivity to prostaglandin H2 in the SHR aorta. *Circ Res* 1995; 76: 1003-10.
54. Ge T, Vanhoutte PM, Boulanger CM. Increased response to prostaglandin H2 precedes changes in PGH synthase-1 expression in the SHR aorta. *Acta Pharmacol Sin* 1999; 20: 1087-92.
55. Stewart KG, Zhang Y, Davidge ST. Aging increases PGHS-2-dependent vasoconstriction in rat mesenteric

- arteries. *Hypertension* 2000; 25: 1242-7.
56. Goettsch W, Lattmann T, Amann K, et al. Increased expression of endothelin-1 and inducible nitric oxide synthase isoform II in aging arteries in vivo: implications for atherosclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 908-13.
57. Lu M-H, Chao C-F, Chin Y-H, et al. The correlation of blood pressure, age and endothelin-1 binding sites in aortic smooth muscle cells of rats. *Circ J* 1998; 62: 532-6.
58. Seo B, Luscher TF. ETA and ETB receptors mediate contraction to endothelin-1 in renal artery of aging SHR – effects of FR139317 and Bosentan. *Hypertension* 1995; 25: 501-6.
59. Schini VB, Vanhoutte PM. Endothelin-1: a potent vasoactive peptide. *Pharmacol Toxicol* 1991; 69: 1-7.
60. Hatake K, Kakishita E, Wakabayashi I, et al. Effect of aging on endothelium-dependent vascular relaxation of isolated human basilar artery to thrombin and bradykinin. *Stroke* 1990; 21:1039-43.
61. Nakashima M, Mombouli JV, Taylor AA, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization caused by bradykinin in human coronary arteries. *J Clin Invest* 1993; 92: 2867-71.
62. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter I, et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *JACC* 1994; 24: 471-6.
63. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al. Effects of age on endothelium-dependent vasodilation of resistance coronary artery by acetylcholine in humans. *Circulation* 1993; 88: 77-81.
64. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension* 1996; 28: 576-82.
65. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG. Coronary vasomotor responses to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990; 81: 491-7.
66. Yasue H, Matsuyama K, Okumura K, et al. Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment: possible role of early coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990; 81: 482-90.
67. Zeiher AM, Drexler H, Sourbier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia and hypertension. *J Clin Invest* 1993; 92: 652-62.
68. Higashi Y, Oshima T, Ozono R, et al. Aging and severity of hypertension attenuate endothelium-dependent renal vascular relaxation in humans. *Hypertension* 1997; 30: 252-8.
69. Sarabi M, Millgard J, Lind L. Effects of age, gender and metabolic factors on endothelium-dependent vasodilation: a population-based study. *J Intern Med* 1999; 246: 265-74.
70. Sorensen KE, Dorup I, Hermann AP, Mosekilde L. Combined hormone replacement therapy does not protect women against the age-related decline in endothelium-dependent vasomotor function. *Circulation* 1998; 97: 1234-8.
71. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 2001; 38: 274-9.
72. Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans. *Hypertension* 1997; 29: 736-43.
73. Miyasaka H, Matsuoka H, Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141-6.
74. Scott-Burden T, Vanhoutte PM. The endothelium as a regulator of vascular smooth muscle proliferation. *Circulation* 1993; 87: V51-5.
75. Boulanger CM, Vanhoutte PM. G-proteins and endothelium-dependent relaxations. *J Vasc Res* 1997; 34: 175-85.
76. Flavahan N, Vanhoutte PM. Endothelial cell signaling and endothelial dysfunction. *Am J Hypertens* 1995; 8: 28S-41.
77. Flavahan NA, Vanhoutte BM. G-protein and endothelial responses. *Blood vessels* 1990; 27: 218-29.
78. Andrawis N, Jones DS, Abernethy DR. Aging is associated with endothelial dysfunction in the human forearm vasculature. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 193-8.
79. Deng YB, Wang XF, Le GR, et al. Evaluation of endothelial function in hypertensive elderly patients by high-resolution ultrasonography. *Clin Cardiol* 1999; 22(II): 705-10.
80. Kimura Y, Matsumoto M, Deng YB, et al. Impaired endothelial function in hypertensive elderly patients evaluated by high resolution ultrasonography. *Can J Cardiol* 1999; 15: 563-8.
81. Hoffmann J, Haendler J, Aicher A, et al. Aging enhances the sensitivity of endothelial cells toward apoptotic stimuli: important role of nitric oxide. *Circ Res* 2001; 29: 709-15.
82. Vasal M, Breitschopf K, Zeiher AM, Dimmeler S. Nitric oxide activated-telomerase and delays endothelial cells senescence. *Circ Res* 2000; 87: 540-2.
83. Bilato C, Crow MT. Atherosclerosis and the vascular biology of aging. *Aging Clin Exp Res* 1996; 8: 221-34.
84. Borg-Carpa C, Fournet-Bourguignon MP, Janiak P, et al. Morphological heterogeneity with normal expression but altered function of G-protein in cultured regenerated porcine coronary endothelial cells. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 999-1008.
85. Fournet-Bourguignon MP, Castedo-Delrieu M, Bidouard JP, et al. Phenotypic and functional changes in regenerated porcine coronary endothelial cells. Increased uptake of modified LDL and reduced production of NO. *Circ Res* 2000; 86: 854-61.
86. Tokunaga O, Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis and age-related multinucleated variant endothelial cells in primary culture from human aorta. *Am J Pathol* 1989; 135: 967-76.
87. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor(s). *Am J Physiol* 1986; 250: H822-7.
88. Atkinson J. Effect of aging and chronic angiotensin I converting enzyme inhibition on the endothelial function of the mesenteric arterial bed of the rat. *Am J Cardiol* 1995; 76: E19-23.
89. Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med* 1999; 107: 479-87.

Поступила 17/03-2004