

# ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Д. м. н. А.Н. КОРЖ

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Рассмотрены современные представления о значении эндотелиальной дисфункции в генезе патологии сердечно-сосудистой системы. Описаны нарушения функционального состояния эндотелия при разнообразной патологии системы кровообращения.**

В настоящее время установлено, что сосудистый эндотелий представляет собой динамически изменяемую систему, структурные и функциональные свойства которой тесно связаны с многочисленными локальными и системными стимулами, и что его фенотипическое модулирование при дисфункциональном состоянии может способствовать патогенетическим факторам риска поражения сосудов [1; 2].

Результаты экспериментальных и клинических исследований привели к формированию знаний об эндотелиальной дисфункции (ЭД), объединяющей огромный спектр нарушений сердечно-сосудистой системы.

ЭД представляет собой нарушение взаимоотношений между факторами, поддерживающими гомеостаз сосудистой стенки и регулируемыми многочисленными функциями эндотелия [3; 4]. Нарушения функционального состояния эндотелия описаны при разнообразных патологических состояниях, таких как атеросклероз, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет [5; 6]. При этом показано, что дисфункция эндотелия выявляется уже на ранних стадиях болезни. Поэтому глубокое понимание механизмов эндотелиальной дисфункции, предрасполагающих к развитию заболеваний сердца и сосудов, позволит добиться более эффективной их профилактики и терапии.

При поражении сердечно-сосудистой системы ЭД характеризуется не только нарушенной вазодилатацией, но также повышением синтеза эндотелиальных вазоконстрикторных факторов, сосудистым ремоделированием, увеличением адгезивных свойств и активированием процессов апоптоза. Выявлено специфическое снижение синтетической активности метаболического механизма L-аргинин-оксид азота (NO) при ЭД. Более того, отмечено снижение белка эндотелиальной синтазы NO (NOS) в культуре эндотелиальных клеток человека. Снижение напряжения сдвига периферических эндотелиальных клеток, возникающее вторично при ухудшении функции левого желудочка, и активация иммунной системы, вероятно, способствуют снижению регуляции эндотелиальной NOS при ХСН [7].

С другой стороны, индукция воспалительными молекулами аргиназы, другого фермента, использующего L-аргинин, может понижать внутриклеточное содержание L-аргинина. Повышенное разрушение NO также, возможно, вызвано увеличением формирования свободных радикалов кислорода. NO вступает в реакцию

с супероксидом, образуя пероксинитрит, строгий оксидант с минимальной вазодилатирующей активностью.

Сниженный синтез NO и повышенная продукция свободных радикалов кислорода причинно связаны, а эндотелиальный NO является критическим определяющим фактором экспрессии сосудистой супероксиддисмутазы, главной ферментативной клеточной защиты против радикалов кислорода.

Эндотелий играет важную роль в регуляции сосудистой архитектоники, и длительные изменения гемодинамического стресса могут опосредовать сосудистое ремоделирование. В этот процесс вовлекается переустройство компонентов сосудистой стенки, т.е. эндотелиальных и гладкомышечных клеток, коллагенового матрикса. Два главных эндотелиальных фактора имеют выраженный эффект в этом процессе: NO, ингибирующий митогенез и пролиферацию гладкомышечных клеток, и эндотелин-1, который является митогенным и активирует экспрессию протоонкогена в сосудистых гладкомышечных клетках [8].

Возможно, что провоспалительные цитокины, ангиотензин II и норадреналин способствуют сосудистому ремоделированию. Эти факторы действительно стимулируют образование активных форм металлопротеаз — ферментов, вовлеченных в разрушение сосудистого внеклеточного матрикса. Однако вклад структурного ремоделирования и сниженной эластичности небольших сосудов в прогрессирование сосудистого поражения все еще остается неясным.

Повышенная адгезивность сосудистого эндотелия — другая особенность дисфункционального эндотелия. Фенотипическая модель эндотелиальных клеток изменяется при сердечной недостаточности по направлению к увеличенной экспрессии молекул клеточной адгезии. Молекулы адгезии опосредуют взаимодействие между лейкоцитами и эндотелиальными клетками и играют ключевую роль в миграции лейкоцитов через эндотелиальный слой. Внутриклеточная молекула адгезии (ICAM)-1 является наиболее чувствительной и коррелирует со степенью воспаления. Индукция молекулы адгезии сосудистой клетки (VCAM) и селектинов, которые постоянно не образуются, также подтверждает наличие эндотелиальной активации [9; 10].

Современные данные подтверждают существование связи между ЭД и ишемической болезнью сердца (ИБС). Поэтому изучение функции эндотелия и разработка методов рационального лечения ИБС с учетом взаимодействия лекарственных препаратов с факторами, продуцируемыми эндоте-

лием (эндотелиальный фактор релаксации — ЭФР, простагландин, эндотелин-1), открывает большие перспективы в понимании патогенеза ИБС и оптимизации ее лечения [11].

У пациентов с ИБС релаксация ангиографически не поврежденных участков коронарных артерий наблюдается в ответ на нагрузку, тогда как атеросклеротически измененные участки коронарных артерий реагируют на нагрузку сокращением. При перфузии артерии с нитровазодилаторами все сегменты, неизмененные и стенотические, реагируют дилатацией. Вазоконстрикция во время нагрузки основывается на отсутствии в атеросклеротически измененных участках сосудов эндогенных вазодилаторов, действующих на гладкомышечные клетки. Подобные результаты были получены у больных атеросклерозом, при холодовой экспозиции, изменениях кровотока и умственном стрессе [12].

В атеросклеротических коронарных артериях нарушение эндотелийзависимых реакций способствует увеличению вазоконстрикции, уменьшает локальный кровоток и ведет к преактивации циркулирующих тромбоцитов. Нарушенная вазодилатация может снижать порог стенокардии у пациентов во время нагрузки и увеличивать чувствительность стенки кровеносного сосуда к вазоконстрикторным влияниям.

Предложены различные объяснения механизмов, с помощью которых факторы риска атеросклероза, такие как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение, гипергомоцистеинемия, способствуют атеросклеротическому поражению. Однако прогрессирование структурных изменений при атеросклерозе — не единственная причина нарушения сосудистой функции. Так, у пациентов с эссенциальной гипертензией сосуды предплечья показывают сниженную эндотелийзависимую реакцию на ацетилхолин, тогда как эндотелийнезависимые реакции остаются неизменными. Более того, у детей с семейной гиперхолестеринемией и взрослых курильщиков наблюдаются подобные реакции на опосредованную кровотоком вазодилатацию без очевидных признаков сосудистой болезни. Следовательно, гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет и курение прямо вмешиваются в эндотелийзависимую вазодилатацию, оказывая вредное воздействие на сосудистую функцию [13; 14].

Освобождение эндотелина-1 увеличивается при ишемии и инфаркте миокарда. Эндотелин-1 увеличивает сократимость сердца и вызывает констрикцию коронарных сосудов, ведущую к ишемии миокарда или аритмии. Более того, ишемия может вызвать экстернализацию рецепторов к эндотелину-1 в мембранах кардиомиоцитов, что обуславливает усиление реакции на эндотелин-1 во время ишемии и реперфузии. Основываясь на этих данных, можно предположить, что освобождение эндогенного эндотелина-1 усиливает ишемию миокарда как через коронарную вазоконстрикцию, так и через прямые миокардиальные эффекты [15; 16].

Выявлено существенное повышение уровня эндотелина-1 у больных с кардиогенным шоком и у больных вариантной стенокардией во время или непосред-

венно после приступа по сравнению с межприступным периодом, когда оно не отличалось от нормы.

В эксперименте *in vitro* гипоксия и ишемия ингибируют продукцию и освобождение ЭФР и являются пусковым механизмом для синтеза эндотелина. В некоторых сосудистых регионах эндотелиальные простагландины способствуют гипоксической вазодилатации. После экспериментального инфаркта миокарда с задержкой реперфузии наблюдалось значительное ухудшение эндотелийзависимой вазорелаксации коронарной артерии собаки на ацетилхолин и тромбин. Предварительное введение животным антагониста кальция верапамила частично восстанавливает эндотелийзависимую вазорелаксацию, свидетельствуя о том, что аккумуляция внутриклеточного кальция во время ишемии вовлечена в процесс повреждения эндотелиальных клеток. Кроме ишемического поражения реперфузия сама по себе может травмировать эндотелий. Повреждение при реперфузии наиболее вероятно связано с формированием свободных радикалов и/или усилением взаимодействий нейтрофилов с эндотелиальными клетками. Действительно, свободные радикалы кислорода разрушают ЭФР и являются цитотоксическими [17].

Спазм коронарных артерий вызывает ишемию миокарда. Большое значение в этом процессе имеет локальная эндотелиальная дисфункция. Так, коронарный спазм провоцируется различными субстанциями, освобождаемыми ЭФР, — ацетилхолином, метахолином, гистамином, серотонином и эргоновином. Все эти субстанции вызывают эндотелийзависимый ингибиторный и прямой констрикторный эффекты. Таким образом, локальная потеря ЭФР и/или высвобождение эндотелиальных констрикторов способствуют коронарному спазму в ответ на эти аутоагоны. Внутрикортарное введение ацетилхолина продуцирует парадоксальное сокращение сосудистой стенки у больных с ИБС. Гистамин вызывает вазодилатацию при инфузии в нормальное коронарное кровообращение и эндотелийзависимую вазодилатацию в изолированных артериях человека. После удаления эндотелиального слоя гистамин провоцирует коронарный вазоспазм. У пациентов с ИБС обнаружено локальное увеличение адвентициальных клеток, являющихся основным источником гистамина. Коронарные артерии больных с ИБС содержат повышенные количества гистамина и реагируют сокращением в ответ на него. Таким образом, в участках сосудистого русла с предшествующим эндотелиальным повреждением и дисфункцией прямой вазоконстрикторный эффект гистамина доминирует и способствует спазму. Но гистамин провоцирует вазоспазм только у некоторых пациентов с вариантной стенокардией.

Уровень тромбоксана  $B_2$  в коронарном синусе повышается во время приступа вариантной стенокардии. Большое количество тромбоцитарных субстанций, таких как серотонин, аденозина дифосфат и тромбин, способствует сокращению пораженного артериального сегмента. Удаление эндотелиального слоя *in vivo* в коронарных сосудах ведет к спонтанной констрикции и усилению вазоконстрикторных реакций на серотонин. в коронарных артериях свиньи с регене-

рированным эндотелием после повреждения наблюдается селективное и продолжительное нарушение эндотелийзависимой релаксации в ответ на серотонин и агрегирующие тромбоциты. Кроме того, в этих артериях усилено индуцированное серотонином сокращение сосудистой гладкой мышцы, что свидетельствует об освобождении эндотелиального вазоконстриктора. В коронарных артериях человека основная роль принадлежит тромбоцитарному медиатору и серотонин не приводит к высвобождению ЭФР.

В нормальных кровеносных сосудах синтез и освобождение ЭФР, простаглицина и тканевого активатора плазминогена из эндотелиальных клеток предупреждают вазоспазм и формирование тромба. В атеросклеротических артериях происходит активация тромбоцитов и взаимодействие их с сосудистой стенкой. Кровь коронарного синуса пациентов с ИБС обладает вазоконстрикторной активностью в изолированных артериях, и этот эффект связан с тяжестью заболевания. Возможно, что эндотелиальная дисфункция является основным фактором, способствующим активации тромбоцитов, освобождению тромбоцитарных субстанций и, в свою очередь, снижению локального кровотока [18; 19].

Более тесное взаимодействие тромбоцитов с сосудистой стенкой является важным моментом в патофизиологии нестабильной стенокардии. Коронарная ангиопатия у пациентов с этим синдромом выявила комплексные бляшки с геморрагиями и тромбами в интима, в то время как такие изменения отсутствовали у больных со стабильной стенокардией. В участках с внутрисосудистыми геморрагиями свободный гемоглобин может ингибировать ЭФР. Использование антагонистов к рецепторам тромбоксана  $A_2$  вызывало ингибирование циклических изменений кровотока, а также депозиции тромбоцитов в стенозированных коронарных артериях. Повреждение эндотелия больших артерий провоцирует коллатеральную артериальную вазоконстрикцию, опосредуемую серотонином и тромбоксаном  $A_2$ , которые высвобождаются из тромбоцитов при их адгезии и агрегации в местах с пораженным эндотелиальным слоем.

Вещества, влияющие на синтез и на сосудистые эффекты тромбоцитарных продуктов (например, ингибиторы циклооксигеназы, антагонисты кальциевых каналов), с другой стороны, улучшают симптомы и снижают вероятность последующего инфаркта миокарда у больных с нестабильной стенокардией. На основании приведенных данных можно говорить, что такие характеристики измененной поверхности интимы, как сниженное освобождение ЭФР и простаглицина в местах атеросклеротического поражения сосудов и кровоизлияния в интиму, сочетаются с активацией и отложением тромбоцитов и освобождением тромбоцитарных субстанций. Все эти процессы способствуют вазоконстрикции эпикардальных коронарных артерий так же, как коллатералей и формированию тромба [20].

Артериальные и венозные сосудистые шунты могут служить моделью изучения возможных механизмов окклюзии сосудов *in vitro* и у человека. Как и шунт, внутренняя маммарная артерия имеет заметно

большую степень проходимости, чем подкожная вена. Поскольку существует это различие, то, если шунты, снабжающие кровью одно и то же сосудистое русло (например, левую переднюю нисходящую артерию), сравнимы, это свидетельствует о различных биологических свойствах артериальных и венозных шунтирующих сосудов. В маммарных артериях ацетилхолин индуцирует полную эндотелийзависимую релаксацию и вызывает значимое увеличение уровня цГМФ в сосудистых гладкомышечных клетках. Реакции, вызванные агонистами мускариновых рецепторов, не изменяются после применения индометацина, но ингибируются метиленовым синим и гемоглобином, что идентифицирует ЭФР как медиатор [21; 22].

В противоположность маммарной артерии в подкожной вене ноги отмечается намного более слабая эндотелийзависимая вазорелаксация в ответ на ацетилхолин. Однако вены могут реагировать на нитро-вазодилаторы и экзогенный оксид азота так же, как на ЭФР артерий, перенесенный с эндотелием сегмента маммарной артерии. Действительно, чувствительность к NO повышена в венах человека, что компенсирует сниженный синтез ЭФР в них по сравнению с артериями. Таким образом, можно объяснить, почему нитраты, используемые в лечении стенокардии, оказывают более выраженное действие на венозные сосуды и преднагрузку, чем на тонус коронарных артерий [23].

Эндотелиальные констрикторные факторы, такие как эндотелин-1, доминируют над ЭФР в венозных, но не в артериальных сосудах. Кроме того, гистамин вызывает эндотелийзависимую вазоконстрикцию в подкожной вене и эндотелийзависимую релаксацию в маммарной артерии.

Роль эндотелия и NO при системной гипертензии очень противоречива. Несмотря на то что нарушенное высвобождение релаксирующих факторов частично участвует в патогенезе гипертензии, эндотелийзависимая релаксация гетерогенно поражается при этом состоянии.

Показано, что острое, индуцированное фармакологически снижение артериального давления вызывает уменьшение высвобождения NO и, напротив, повышение артериального давления сопровождается снижением продукции и освобождения NO, что позволяет предположить значимость высокого артериального давления в регуляции синтеза NO. Отмечена индукция NOS при артериальной гипертензии. Механизм влияния высокого артериального давления на повышение продукции NO неясен. Известно, что высвобождение эндотелиальными клетками NO может изменяться при изменении напряжения сдвига и что мРНК и белок для синтазы NO индуцируются механическими силами, отличными от напряжения сдвига. Вероятно, не только напряжение сдвига, но и другие механические факторы, такие как артериальное давление и растяжение сосудистой стенки, способствуют этому феномену.

Сердце является основной мишенью для поражения гипертензией, которая вызывает гипертрофию, повреждение миокарда и левожелудочковую недостаточность. При спонтанной гипертензии продуцирование NO в миокарде повышено. Высвобождение

NO неизолированных коронарных сосудов увеличено. Последующие исследования показали, что увеличенная активность синтазы NO в гипертензивном сердце определяется в левом желудочке, где обнаруживается наивысшее дифференциальное давление в сердечно-сосудистой системе. Наконец, экспрессия NOS более высока у гипертензивных животных. Эти наблюдения подтверждают концепцию, что высокое артериальное давление нарушает регуляцию синтазы NO и отсюда продукцию NO. Очевидно, что активность синтазы NO сердца остается неизменной при нормальном артериальном давлении и что существует порог артериального давления, при преодолении которого нарушается регуляция этого фермента [24].

Повышенная продукция NO в гипертензивном сердце, вероятно, действует как компенсаторный механизм, снижая сократимость миокарда и вызывая дилатацию сосудов. NO в гипертензивном сердце может также предупреждать развитие гипертрофии. Высокое артериальное давление способствует гипертрофии сердца и фиброзу, что часто приводит к левожелудочковой недостаточности. NO, который также является мощным ингибитором роста и миграции гладкомышечных клеток, мог бы предотвращать неблагоприятные эффекты в сердце, связанные с гипертонией.

Большое число исследований проведено с целью изучения способности почек продуцировать NO и его роли в почечных функциях. Показано, что почки очень чувствительны к снижению NO, поскольку низкие дозы ингибиторов синтазы NO уменьшают экскрецию натрия и воды без влияния на почечную гемодинамику или системное артериальное давление. В мозговом веществе почек, которое наиболее вовлечено в индуцированное давлением натрийурез, продуцируется наибольшее количество NO-зависимого цГМФ [25].

Установлено, что активность синтазы NO значительно выше в мозговом веществе почки, чем в корковом, и что активность в почечном мозговом веществе также намного выше, чем в сердце и аорте. Эти результаты свидетельствуют о том, что мозговое вещество почек обладает большим потенциалом в продукции NO по сравнению с корковым веществом почек и сердечно-сосудистыми тканями, вовлеченными в регуляцию артериального давления. Вследствие

важной роли NO в почечной функции возможно, что минимальные изменения продукции NO в почках, которые не оказывают влияния на системный сосудистый тонус, ведут к гипертонии в результате нарушенной регуляции экскреции натрия и воды. Исследования, проведенные на спонтанно гипертензивных крысах, показали, что активность синтазы NO в мозговом веществе почек у них выше, чем у нормотензивных особей, и подтвердили предположение о компенсаторной роли повышенного образования NO при высоком артериальном давлении [26].

Показано снижение вазодилатации в ответ на ацетилхолин в изолированных эпикардальных коронарных артериях от больных с идиопатической и ишемической кардиомиопатией.

Во всех рассмотренных исследованиях реакция вазодилатации в ответ на прямые нитроvasодилаторы оставалась нормальной или снижалась в очень небольшой степени. Введение ацетилхолина, нитроглицерина и ингибитора синтазы NO L-NMMA в плечевую артерию контрольных лиц и пациентов с ХСН позволило обнаружить, что вазодилатация на ацетилхолин уменьшалась при ХСН, тогда как L-NMMA снижал диаметр артерии и кровотоки в подобной степени у пациентов с ХСН и у здоровых лиц. Это дает основание предположить, что агонистоопосредованная, но не базальная эндотелиальная продукция NO при ХСН уменьшена. В противоположность этому имеются данные об ослаблении влияния L-NMMA в сосудах предплечья у больных с ХСН по сравнению со здоровыми лицами [27].

Таким образом, реакции на ацетилхолин значительно снижены у больных с ХСН. Вазодилаторный ответ на прямые вазодилаторы — нитроглицерин, нитропруссид натрия или аденозин — также немного уменьшен. Степень ухудшения ацетилхолин-индуцированной вазодилатации связана с тяжестью ХСН и, по-видимому, не связана с этиологией заболевания.

Приведенные данные свидетельствуют о ведущей роли эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании заболеваний сердечно-сосудистой системы и являются теоретической базой для создания принципов лечения, основанных на идее восстановления функций эндотелия.

#### Л и т е р а т у р а

1. *Bachetti T.* Endothelial dysfunction in chronic heart failure: some new basic mechanisms // *Ital. Heart J.*— 2000.— Vol. 10.— P. 656–661.
2. *Behrendt D., Ganz P.* Endothelial function. From vascular biology to clinical applications // *Am. J. Cardiol.*— 2002.— Vol. 21.— P. 40L–48L.
3. Endothelial derived vasoactive factors and leukocyte derived inflammatory mediators in subjects with a symptomatic atherosclerosis / I. Anwaar, A. Gottsater, B. Hedblad et al. // *Angiology.*— 1998.— Vol. 49.— P. 957–966.
4. *Bell D.M., Johns T.E., Lopes L.M.* Endothelial dysfunction: implications of therapy of cardiovascular diseases // *Ann. Pharmacother.*— 1998.— Vol. 32.— P. 459–470.
5. *McKechnie R., Mosca L.* Physical activity and coronary heart disease: prevention and effect on risk factors // *Cardiol. Rev.*— 2003.— Vol. 11.— P. 21–25.
6. *Schiffrin E.L., Touyz R.M.* Vascular biology of endothelin // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 1998.— Vol. 32, Suppl. 3.— P. S2–S13.
7. *De Caterina D.* Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease // *Cur. Opinion in Clin. Nutrition and Metabolic Care.*— 2000.— Vol. 3.— P. 453–467.
8. Endothelial dysfunction and reduced myocardial perfusion reserve in heart failure secondary to coronary artery disease / R.M. de Jong, P.K. Blanksma, J.H. Cornel et al. // *Am. J. Cardiol.*— 2003.— Vol. 91.— P. 497–500.
9. *Tedgui A., Mallat Z.* Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall // *Circ. Res.*— 2000.— Vol. 88.— P. 877–887.
10. *Vaughan D.E., Lazos S.A., Tong K.* Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells // *J. Clin. Invest.*— 1995.— Vol. 95. P. 995–1001.



11. *Ruschitzka F.T., Noll G., Luscher T.F.* The endothelium in coronary artery disease // *Cardiology*.— 1997.— Vol. 88, Suppl. 3.— P. 3–19.
12. *Dimmeler S., Hermann C., Zeiher A.M.* Apoptosis of endothelial cells. Contribution to the pathophysiology of atherosclerosis? // *Eur. Cytokine Netw.*— 1998.— Vol. 9.— P. 697–698.
13. Effects of nitric oxide and super oxide on relaxation in human artery and vein / C.A. Hamilton, G. Berg, M. Mcintyre et al. // *Atherosclerosis*.— 1997.— Vol. 133.— P. 77–86.
14. *Libby P.* Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes // *Circulation*.— 2001.— Vol. 104.— P. 365–372.
15. *Haynes M.G., Webb D.J.* Endothelin as a regulation of cardiovascular function in health and disease // *J. of Hypertension*.— 1998.— Vol. 16.— P. 1081–1098.
16. *Kang S.M., Chung N., Kim J.Y.* Relation of vasodilator response of the brachial artery to inflammatory markers in patients with coronary artery disease // *Echocardiography*.— 2002.— Vol. 19.— P. 661–667.
17. Progression of atherosclerosis: role of nitric oxide and apoptosis / B.Y. Wang, H.K. No, P.S. Lin et al. // *Circulation*.— 1999.— Vol. 99.— P. 1236–1241.
18. Paracrine systems in the cardioprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats / Y.-H. Liu, X.P. Yang, V.G. Sharov et al. // *Hypertension*.— 1996.— Vol. 27.— P. 7–13.
19. *Lusis A.J.* Atherosclerosis // *Nature*.— 2000.— Vol. 407.— P. 233–241.
20. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication / E.S. Stroes, H.A. Koomans, T.W.A. de Bree, T.J. Rabelink // *Lancet*.— 1995.— Vol. 346.— P. 467–471.
21. Reduced gene expression of vascular endothelial NO synthase and cyclooxygenase-1 in heart failure / C.J. Smith, D. Sun, C. Hoedler et al. // *Circ. Res.*— 1996.— Vol. 78.— P. 58–64.
22. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation / H.O. Steinberg, M. Tarshoby, R. Monestel et al. // *J. Clin. Invest.*— 1997.— Vol. 100.— P. 1230–1239.
23. Endothelial function of internal mammary artery in patients with coronary artery disease and in cardiac transplant recipients / G. Berkenboom, V. Crasset, C. Giot et al. // *Am. Heart J.*— 1998.— Vol. 135.— P. 488–499.
24. *Vane J.R., Anggard E.E., Batting R.M.* Regulatory functions of the vascular endothelium // *New Engl. J. of Med.*— 1990.— Vol. 323.— P. 27–36.
25. Nitric oxide and prostaglandins in the prolonged effects of losartan and ramipril in hypertension / V. Cachofeiro, R. Maeso, E. Rodrigo et al. // *Hypertension*.— 1995.— Vol. 26.— P. 236–243.
26. Pulmonary and systemic responses to exogenous endothelin-1 in patients with left ventricular dysfunction / P.J. Cowburn, J.G. Cleland, J.D. McArthur et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 1998.— Vol. 31, Suppl. 1.— P. S290–S293.
27. Biological rhythms, endothelial health and cardiovascular disease / J. Walters, D. Skene, S.M. Hampton et al. // *Med. Sci. Monit.*— 2003.— Vol. 9.— P. 3–8.

Поступила 04.06.2003

#### SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIUM DYSFUNCTION IN DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

A.N. Korzh

#### Summary

Present-day ideas about the role of endothelium dysfunction in cardiovascular pathology development are presented. Disturbances of the functional state of endothelium in various diseases of the circulatory system are described.