

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Д-р мед. наук Т. Н. АМБРОСОВА

Харьковский национальный медицинский университет

Приведены современные данные о патогенетических молекулярных механизмах формирования и прогрессирования эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни. Освещены патогенетические каскадные механизмы взаимовлияния основных вазоконстрикторов и вазодилататоров, принимающих участие в структурной и функциональной перестройке эндотелия. Показаны механизмы и условия формирования тромборезистентности и тромбогенности эндотелия при гипертонической болезни.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, дисфункция эндотелия, эндотелиоциты, тромбоциты, оксид азота, эндотелины.

Гипертоническая болезнь (ГБ) — это заболевание, при котором повышение артериального давления (АД) первоначально обусловлено нарушением взаимоотношения прессорных и депрессорных систем. Одной из причин, нарушающих стабильность функционирования данной системы, являются морфологические и функциональные изменения артерий. По современным представлениям, ведущая роль в поддержании функциональных свойств сосудистой стенки принадлежит эндотелию [1].

Структурно-функциональные изменения артерий (эндотелиальная дисфункция — ЭД) — основа формирования ГБ. Эндотелиальный слой артерий по морфологической структуре представляет собой монослой плоских клеток. По данным электронной сканирующей микрограммы суммарная поверхность эндотелиальных клеток у мужчины весом 70 кг составляет около 7000 м² и имеет общую массу 1500 г, что приблизительно соответствует массе печени [2]. В начале 60-х гг. XX ст. ученые полагали, что функции интимы сосудов сводятся к таким примитивным механизмам, как обеспечение свободного внутрисосудистого кровотока и создание непроницаемого барьера между интра- и экстравазальным пространством. Современная наука отводит эндотелию функцию основного регулятора сосудистых отношений [2, 3].

Эндотелиоциты обладают механосенсорами, которые определяют функциональный ответ. Движение крови в артериальных сосудах создает напряжение сдвига, которое прямо пропорционально объемной скорости кровотока и показателям вязкости крови, а при изменениях давления в сосудах и нарушениях напряжения сдвига эндотелий обеспечивает стабильную гемодинамику за счет регулирования процессов вазоконстрикции и вазодилатации [4].

Дисбаланс выработки и функциональной активности сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов эндотелия приводит к развитию

ГБ. При этом происходит структурно-функциональная перестройка сосудистой стенки: реактивное утолщение стенки резистивных сосудов. Данная перестройка эндотелия с нарушениями его функций является одним из ключевых факторов патогенетических механизмов развития ГБ. Однако такая патологическая перестройка может ускориться при генетической предрасположенности к ГБ и определенных экзогенных влияниях, определяемых как факторы риска формирования и прогрессирования заболевания. Следует отметить, что гипертрофия стенки артериальных сосудов — не позднее осложнение ГБ, а процесс первоначально сопутствующий гипертензии, активно влияющий на развитие болезни. По существу морфофункциональные изменения эндотелия определяют, останется ли повышенное АД преходящим эпизодом или разовьется эссенциальная гипертензия. Утолщение стенки артерий ведет к сужению просвета сосудов и, соответственно, к повышению периферического сосудистого сопротивления даже при нормальном тоне гладкой мускулатуры сосудистого русла.

Решающее значение для функционального состояния стенки сосуда и эндотелия приобретают гемодинамические факторы, что наглядно отображают данные аутопсии: атеросклеротические бляшки располагаются в устье сосудов, отходящих от аорты, а на участках спокойного кровотока эндотелий остается неповрежденным. Образование атероматозных бляшек, нарушение гладкой поверхности эндотелия обуславливает изменение ламинарного потока крови. Сужение сосуда создает перепад гидростатического давления. Продольно расположенные, вытянутые в длину клетки эндотелия меняют форму и размеры, располагаясь хаотично. Размеры эндотелиальных клеток увеличиваются, в зонах больших гемодинамических нагрузок — турбулентных завихрениях кровотока — возникают конгломераты деформированных эндотелиоцитов. В дальнейшем на этих участках формируются атеросклеротические

бляшки, эти зоны становятся уязвимыми для вирусной агрессии, подвержены повреждению при дислипидемиях и при возникновении аутоагрессивных реакций. В субэндотелиальном слое обнаруживается скопление клеток гематогенного происхождения — нейтрофилы и мононуклеары. Клетки-пришельцы образуют в глубине интимы колонии макрофагов и фибробластов, продуцирующих коллаген и другие структуры матрикса, способные формировать плотные образования в атеросклеротически измененных стенках аорты и крупных сосудах [5, 6].

Формирование атероматозных бляшек — одна из наиболее изученных форм нарушений в интиме артерий. Функциональные и морфологические нарушения со стороны эндотелия становятся областью перекреста и взаимного отягощения ГБ и атеросклероза. Изменения сосудистой стенки являются первоосновой сосудистых осложнений этих tandemных заболеваний, причиной их зависимости от возраста [5–7].

Высокое АД — одна из ведущих причин атеросклеротического поражения сосудов. Это подтверждает тот факт, что атеросклероз не обнаруживается в системе легочных артерий, где АД в 5 раз меньше, чем в большом круге кровообращения. Но у пациентов с длительным анамнезом легочной гипертензии данные изменения устанавливаются. Развитие атероматоза — прямое следствие и важное патогенетическое звено каскада разрушительных процессов, пусковым моментом которых является гипертензия. Атеросклероз и ГБ — не единственные факторы повреждения эндотелия, к ним также относятся вирусные инфекции, курение, повышение агрегационных свойств тромбоцитов, нарушения межклеточных медиаторов иммунного воспаления — цитокинов [7–9].

Изменения со стороны интимы и медиа артериальных сосудов имеют большое значение в возникновении ГБ, ее закреплении и прогрессировании. Они патогенетически связывают атеросклероз и ГБ с такими грозными заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная гипертоническая энцефалопатия), облитерирующие изменения сосудов, однако эти структурные изменения не могут рассматриваться как первопричина ГБ. Если бы повышение АД служило компенсаторной мерой, обеспечивающей достаточную гемодинамику в условиях измененного сосудистого русла, проведение антигипертензивной терапии было бы не оправданным. Это приводило бы вместе со снижением АД к отрицательным последствиям для регионарного кровотока, а клинический опыт антигипертензивного лечения опровергает данное предположение [7, 8].

В последнее десятилетие изучены эндотелий-зависимые факторы регуляции тонуса сосудов, главным образом применительно к развитию атеросклероза и ИБС [9, 10]. Ученые выяснили роль эндотелиального и тромбоцитарного факторов

в генезе стенокардии и коронаротромбоза [11–13]. Тончайший эндотелий оказался универсальным фактором управления тонусом мышечной оболочки сосудов. Эндотелий — это барьер, который, благодаря своим функциональным характеристикам и секреции простаглицина, мощного ингибитора агрегации тромбоцитов, предупреждает активацию свертывающей системы крови, сохраняет кровь в стабильном состоянии. В случае повреждения сосуда *in vivo* именно эндотелий запускает механизмы агрегации тромбоцитов и коагуляционный каскад, которые немедленно возникают при контакте кровяных пластинок с обнажившимся коллагеном при повреждении сосудистой стенки [12, 13].

Эндотелий нейтрализует и преобразует vasoактивные субстанции, освобождающиеся при агрегации тромбоцитов. Взаимодействуя с этими продуктами и трансформируя их, он регулирует тонус гладких мышц артерий и, соответственно, просвет сосуда.

Различают пять важнейших функций эндотелия.

1. *Получение и переработка информации для управления эффекторными слоями сосудистой стенки.* Клетки эндотелия обладают специфическими рецепторами ангиотензина II (АТ II), гистамина, серотонина, брадикинина, АДФ, АТФ, тромбина, ацетилхолина и ряда других метаболитов.

2. *Продукция vasoактивных простаглицлинов.* Матриком для образования простаглицлинов служит арахидоновая кислота. В зависимости от калибра сосуда клетки эндотелия продуцируют: в крупных сосудах — эндотелин, важнейший ингибитор агрегации тромбоцитов, в микроциркуляторном русле — простаглицлин Е₂ и простаглицлин Е₂-α. В свою очередь арахидоновая кислота освобождается активными тромбоцитами, и в тромбоцитах синтезируется мощный индуктор агрегации — тромбоксан А₂.

3. *Выработка специфического вазодилататора — эндотелиального релаксирующего фактора (ЭРФ).* В 1980 г. R. F. Furchgott и J. V. Zawadzki [14] показали, что процесс вазодилатации, возникающий при воздействии ацетилхолина, зависит от целостности эндотелия, и выделили ЭРФ.

ЭРФ — это нестабильный тканевой гормон с быстрым (в течение нескольких секунд) периодом полураспада; имеет другую по сравнению с простаглицлинами химическую структуру. В 1987 г. группа английских ученых во главе с С. Монкадо установила, что ЭРФ является нитритным оксидом (NO). Клетки эндотелия синтезируют его из α-аргинина под действием фермента NO-синтетазы, которая содержится в стенках артерий, тромбоцитах, центральной и периферической нервной системе, нейтрофилах и лимфоцитах [15]. NO обеспечивает вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии, ингибирует агрегацию тромбоцитов, оказывает антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие [16].

Кроме вазодилатирующего эффекта, NO модулирует высвобождение вазоактивных медиаторов, ингибирует адгезию лейкоцитов, участвует в регуляции ремоделирования сосудистой стенки, подавляет экспрессию провоспалительных генов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, ингибирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [15, 17].

Синтез NO уменьшается при ГБ, ИБС, сахарном диабете, интоксикациях, гипоксемиях, гиперлипидемиях и в пожилом возрасте [5, 7, 10, 12, 13, 17]. Подавление процесса высвобождения или функциональной активности NO может быть одним из патогенетических механизмов развития коронареспазма при ИБС. Установлено, что в условиях стресса повышается уровень NO и эндотелина в крови. Высказываются предположения, что в развитии атеросклероза и вазоспастических реакций определенное значение имеет нарушение соотношения эндотелина и NO [15].

Современные данные подтверждают, что NO-зависимая гипертензия обусловлена истощением вазодилаторного медиатора — оксида азота, однако, что первично — гипертензия или дефицит NO, — неясно. С одной стороны, дефицит NO может спровоцировать гипертонический криз, а с другой стороны длительное хроническое течение гипертонии вызывает перегрузку NO-синтазы, что в дальнейшем ведет к истощению α -аргинина — субстрата образования NO. Ряд работ посвящен исследованию вопросов уровня NO при повышенном АД. Так, K. Hischikawa et al. [18] провели исследование α -аргинина и установили его антигипертензивные эффекты при ГБ, при этом снижении концентрации NO путем назначения NO-синтазы приводило к повышению АД.

NO может воздействовать на АД через почечные функции. Являясь антагонистом АТ II и вызывая изменения натрийуреза, он влияет на экспрессию ренина. Некоторые исследователи объясняют гипертензию как результат почечной недостаточности, при которой отмечается снижение почечного клиренса ингибитора NO-синтазы — N-детиларгинина, а вследствие накопления этого ингибитора возникает истощение NO [19].

Кроме NO, к другим эндотелийзависимым вазодилатирующим агентам относятся простагландин, эндотелиальный фактор гиперполяризации, натрийуретический пептид С-типа и др. Данные факторы рассматриваются как вспомогательные, и их роль и активность в регуляции сосудистого тонуса возрастают при снижении уровня NO [18, 20].

4. *Выработка эндотелийзависимых вазоконстрикторов.* В 1988 г. был идентифицирован вазоконстрикторный пептид эндотелиального происхождения, получивший название эндотелин-1 (ЭТ-1). К основным эндотелиальным вазоконстрикторам относят ЭТ-1, серотонин и продукты циклооксигеназного пути превращения — простагландин H_2 и тромбоксан A_2 [21]. Одними из

наиболее вазоактивных веществ являются эндотелиальные пептиды — эндотелины. Это группа биологически активных пептидов с плейотропными эффектами — одна из главных регуляторов функционального состояния эндотелия, морфологически и функционально связанных с гладкомышечными клетками сосудов и кровью [21, 22]. ЭТ-1 образуется в эндотелиальных клетках, может синтезироваться в гладкомышечных клетках сосудов, нейронах, астроцитах, эндометрии, гепатоцитах, тканевых базофилах [19]. Продукция ЭТ-1 может стимулироваться тромбоином, адреналином, ангиотензином, инсулином, интерлейкинами, клеточными факторами роста и др. К ингибиторам синтеза ЭТ-1 относят натрийуретические пептиды [22]. Эндотелин-1 оказывает антинатрийуретический эффект вследствие констрикции артерий клубочка почки, принимает участие в аутопаракринном контроле секреции альдостерона, адреномедулина и вазопрессина [23].

ЭТ-1 активирует рецепторы гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что приводит к стойкому вазоконстрикторному эффекту и способствует пролиферации мышечных клеток сосудов с формированием сосудистого ремоделирования, стимулируя стойкую вазоконстрикцию и пролиферацию средней оболочки мелких сосудов. К другим вазоконстрикторным агентам относятся АТII, тромбоксан A_2 , простагландин $F_2\alpha$, непосредственно действующие на гладкомышечные клетки стенки сосудов [23, 24], но вместе с тем роль главного вазоконстриктора отводится ЭТ-1, поскольку его активность в 100 раз превышает активность АТ II [24].

При патологических изменениях эндокринной информации резко трансформируется характер биохимической активности клеток эндотелия, что способствует выработке основных вазоконстрикторов. При интактном эндотелиальном слое эндотелий защищает гладкие мышцы от стимуляции плазменных биологически активных субстанций, а при его повреждении основными факторами регулирования сосудистого тонуса становится образование и высвобождение вазодилаторных и вазоконстрикторных веществ, в частности NO и ЭТ-1.

Рассмотрение ЭД в возникновении и прогрессировании ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, ГБ, ИБС, инфаркт миокарда и др.) является актуальным направлением современной экспериментальной и клинической медицины [25–27].

Существуют две основные позиции формирования дисфункции эндотелия: ряд ученых считает, что ЭД ассоциирована с недостатком продукции или биодоступности NO в стенке артерий, другие полагают, что ЭД связана с дисбалансом между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов — с другой.

При длительном воздействии повреждающих факторов (гемодинамическая перегрузка, гипоксия, интоксикации, воспаление, курение, дислипидемия, гипергликемия, ишемия, стресс) происходят истощение и извращение функции эндотелия, и **ответом на обычные стимулы** становятся вазоконстрикция, пролиферация элементов сосудистой стенки и тромбообразование, что приводит к развитию основных фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. Как основные факторы, влияющие на формирование и прогрессирования ЭД, исследователи рассматривают артериальную гипертензию, курение и атерогенную дислипидемию. Эти факторы способствуют активации оксидативного стресса, что обуславливает гиперпродукцию перекисных радикалов. **А свободные радикалы, в свою очередь, нарушают баланс в системе вазоконстрикторов — вазодилататоры, что приводит к формированию порочного круга ЭД — оксидативный стресс — тромбообразование.**

5. *Контроль за состоянием тромбоцитарного звена гемостаза. Из клеток крови только тромбоциты несут ответственность за состояние кровотока и сохранение целостности сосудистого русла.* При повреждении эндотелия обнажаются коллагеновые структуры и гладкомышечные клетки, контакт с ними активирует тромбоциты, которые распластаются и образуют псевдоподии. Начальные стадии адгезии тромбоцитов к субэндотелию регулирует фактор Виленбранда, синтезируемый эндотелиоцитами при их повреждении. Фактор Виленбранда и другие адгезивные белки (фибриноген, фибронектин, тромбоспондин) также секретируются активированными тромбоцитами. Эти адгезивные протеины выполняют роль моста между тромбоцитами и структурами эндотелия. На поверхности тромбоцитов существует рецептор, который отвечает за склеивание. Тромбоциты прикрывают поврежденный участок, а дальнейшая регенерация дефекта осуществляется за счет пролиферации эндотелиальных клеток. Адгезия тромбоцитов является начальным этапом изменения морфологической структуры и последующей функциональной активности этих клеток. Тромбоциты активируются, и в дальнейшем запускается процесс агрегации. Каскадная реакция взаимодействия тромбоцитов, белков плазмы и эндотелиальных клеток приводит к формированию тромба [28].

Размеры и обратимость агрегата определяются реакцией фибриноген — тромбоспондин. Конгломерат тромбоцитов закрепляется нитями фибронектина. Данный процесс усугубляется высокой активностью вазоконстрикторных субстанций, которые активно высвобождаются в процессе

агрегации тромбоцитов и повреждения эндотелия [29, 30].

Неповрежденный эндотелиальный слой контролирует структурно-функциональное состояние интимы и меди сосудистой стенки. Переданная гуморальным путем информация, внутрисосудистое давление и ток крови регистрируются и преобразуются в эндотелиальные биохимические сигналы, которые определяют клеточный ответ подлежащих слоев и изменения стенки сосудов. При резких перепадах АД, длительной гипертензии возникает повреждение эндотелия, что ведет к вазоконстрикторным эффектам, активируются пролиферативный и фибропластический ответ, процессы агрегации тромбоцитов, нарушается биохимический гомеостаз сосудистой стенки [30].

Результаты многочисленных клинических исследований подтверждают, что ЭД играет важную роль в развитии осложнений ГБ. Так, показано, что ЭД может способствовать развитию атеросклероза путем повышения агрегационных способностей моноцитов и тромбоцитов, модуляции гиперкоагуляции и нарушения окисления липопротеинов низкой плотности [31]. В исследовании V. Schachinger et al. [32] установлено, что ЭД коронарных сосудов, которая оценивалась на основании прямого ацетилхолинового теста, была предиктором прогрессирования заболевания и развития осложнений у 147 пациентов с ИБС. При этом прогностическая значимость ЭД коронарных сосудов не зависела от традиционных факторов риска, в том числе ГБ. I. O. Haefliger et al. указывают на валидную роль эндотелийзависимых факторов в регистре офтальмологических сосудистых осложнений при ГБ [33]. Обнаружена положительная корреляция между ЭД и частотой выявления микроальбуминурии у больных ГБ [34].

Таким образом, ЭД является первопричинным фактором, негативно влияющим на формирование и прогрессирование ГБ, а также основным фактором возникновения сосудистых осложнений ГБ, что значительно ухудшает прогноз и отягощает течение заболевания.

На современном этапе клинических научных исследований контроль за состоянием структурно-функционального состояния эндотелия при ГБ рассматривается как конечная цель в оценке эффективности различных схем и групп антигипертензивных препаратов. Это объясняется тем, что патогенетическое влияние антигипертензивной терапии на состояние ЭД может привести к восстановлению баланса в системе вазоконстрикции — вазодилатации, что будет способствовать стабилизации морфологической и функциональной перестройки эндотелия.

Список литературы

1. Lusher T. F. The endothelium: modulator of cardiovascular function / T. F. Lusher, P. M. Vanhoutte // CRC Press. Boca. Raton.— 1990.— Vol. 4.— P. 1–125.
2. Vane J. Regulatory functions of the vascular endothelium / J. Vane, E. Anggard, R. Botting // N. Eng. J. Med.— 1990.— Vol. 323.— P. 27–36.

3. *Vanhoutte P. M.* Endothelium and control vascular function / P. M. Vanhoutte // *J. Hypertension.*— 1989.— Vol. 13.— P. 658–667.
4. *Moriel P.* Nitric oxide, cholesterol oxides and endothelium-dependent vasodilation in plasma of patients with essential hypertension / P. Moriel, A. Sevanian, A. Ajzen // *Braz. J. Med. Bio. Res.*— 2002.— Vol. 35.— P. 1301–1309.
5. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (first of two parts) / **V. Fuster**, L. Badimon, J. Badimon, J. Cheseo // *N. Eng. J. Med.*— 1992.— Vol. 326.— P. 242–250.
6. Atherosclerosis plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts / V. Fuster, L. Badimon, J. Badimon, J. Cheseo // *Circulation.*— 1990.— Vol. 2, Suppl. 3.— P. 1147–1159.
7. *Визир В. А.* Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения / В. А. Визир, А. Е. Березин // *Укр. мед. часопис.*— 2000.— № 4.— С. 23–33.
8. *Соловьев А. И.* Клеточные механизмы гипертензии (артериальная гипертензия как эндотелиальная дисфункция и мембранная каналопатия) / А. И. Соловьев // *Лікування та діагностика.*— 2002.— № 1.— С. 9–13.
9. *Лутай М. И.* Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М. И. Лутай // *Укр. кардіолог. журн.*— 2004.— № 1.— С. 22–34.
10. Концентрація ендотеліну-1 в плазмі крові корелює з вираженістю клінічних проявів стабільної стенокардії напруження / М. І. Лутай, В. А. Слободський, Т. І. Гавриленко [та ін.] // *Укр. мед. часопис.*— 2004.— № 4 (42).— С. 105–108.
11. Transcellular activation of platelets and endothelial cells by bioactive lipids in platelet microparticles / O. P. Barry, D. Practic, J. A. Lawson, G. A. Fitzgerald // *J. Clin. Invest.*— 1997.— Vol. 99.— P. 2118–2127.
12. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / О. О. Абрагамович, А. Ф. Файник, О. В. Нечай [та ін.] // *Укр. кардіолог. журн.*— 2007.— № 4.— С. 81–87.
13. *Агеев Ф. Т.* Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / **Ф. Т. Агеев** // **Сердечная недостаточность.**— 2003.— № 1.— С. 22–25.
14. *Furchgott R. F.* The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R. F. Furchgott, J. V. Zawadzki // *Nature.*— 1980.— Vol. 188.— P. 373–376.
15. *Затейщикова А. А.* Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А. А. Затейщикова, Д. А. Затейщиков // *Кардиология.*— 1998.— Т. 38, № 9.— С. 68–80.
16. *Братусь В. В.* Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма / В. В. Братусь // *Укр. ревматолог. журн.*— 2003.— № 4.— С. 3–11.
17. *Алмазов В. А.* Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте / В. А. Алмазов, О. А. Беркович, М. Ю. Сытник // *Кардиология.*— 2001.— Т. 41, № 5.— С. 26–29.
18. *Hischikawa K.* L-arginin as an antihypertensive agent / K. Hischikawa, T. Nakaki, H. Suzuki // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 1989.— Vol. 20, Suppl. 12.— P. 196–197.
19. *Vallance P.* A cumulating of an endogenous inhibitor of nitric oxid synthesis in chronic renal failure / P. Vallance, A. Leone, A. Calver // *Lancet.*— 1992.— Vol. 339.— P. 572–575.
20. *Lahera V.* Dificient production of nitric oxide induces volume-dependent hypertension / V. Lahera, J. Salazar, M. Salam, J. Romero // *J. Hypertension.*— 1992.— Vol. 10, Suppl. 7.— P. 173–177.
21. *Коркушко О. В.* Эндотелиальная дисфункция / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишнева // *Кровообіг та гемостаз.*— 2003.— № 2.— С. 4–15.
22. *Ватутин Н. Т.* Эндотелины и сердечно-сосудистая патология / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, А. Л. Демидова // *Укр. кардіолог. журн.*— 2006.— № 1.— С. 101–106.
23. *Harrison D. G.* Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction / D. G. Harrison // *J. Clin. Invest.*— 1997.— Vol. 19.— P. 23–27.
24. *Laplante M.* Role of endothelin in the stimulation of NAD (P) H oxydase and superoxyde production in vascular smooth muscle cells following a treatment with angiotensin II / M. Laplante, R. Wu, P. Moreau // *J. Hypertens.*— 2003.— Vol. 21, Suppl. 4.— P. 200–206.
25. *Böhm F.* Combined endothelin receptor blockade evokes enhanced vasodilatation in patients with atherosclerosis / F. Böhm, G. Ahlborg, B. L. Johansson // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2002.— Vol. 22.— P. 674–679.
26. *Ahlborg G.* Dual endothelin receptor blockade acutely improves insulin sensitivity in obese patients with insulin resistance and coronary artery disease / G. Ahlborg, A. Shemyakin, F. Böhm // *Diabetes Care.*— 2007.— Vol. 30 (3).— P. 591–596.
27. *Feletou M.* Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture) / **M. Feletou**, P. M. Vanhoutte // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*— 2006.— Vol. 291.— P. 985–1002.
28. *Братчик А. М.* Клинические проблемы фибринолиза / А. М. Братчик.— К.: Здоровье, 1993.— 343 с.
29. *Кузник Б. И.* Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма / Б. И. Кузник, Н. В. Васильев, Н. Н. Цыбиков.— М.: Медицина, 1989.— 320 с.
30. *Куприянов В. В.* Базальная мембрана сосудистого эндотелия / В. В. Куприянов, В. А. Миронов, А. А. Миронов // *Успехи соврем. биол.*— 1985.— Т. 100, вып. 2 (5).— С. 243–256.
31. *Vogel R. A.* Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review / R. A. Vogel // *Clin. Cardiol.*— 1997.— Vol. 20 (5).— P. 426–432.
32. *Schachinger V.* Prognostic impact of coronary Vasodilator Dysfunction on Adverse Long-Term Outcome of Coronary Heart Disease / **V. Schachinger**; **M. B. Britten**; A. M. Zeither // *Circulation.*— 2000.— Vol. 101.— P. 1899–1906.
33. *Haefliger I. O.* The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in

ophthalmology? / I. O. Haeffliger, P. Meyer, J. Flammer, T. F. Luscher // *Surv. Ophthalmol.*— 1994.— Vol. 39 (2).— P. 123–132.
 34. *Stehouwer C. D.* Microalbuminuria in essential hyper-

tension: of limited value as an indicator of patients with a high risk for complications / C. D. Stehouwer, A. Jager, A. Donker // *Ned. Tijdschr. Geneesk.*— 1997.— Vol. 141 (34).— P. 1649–1653.

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ

Т. М. АМБРОСОВА

Подано сучасні дані про патогенетичні молекулярні механізми формування та прогресування ендотеліальної дисфункції при гіпертонічній хворобі. Висвітлено патогенетичні каскадні механізми взаємовпливу основних вазоконстрикторів і вазодилаторів, які беруть участь у структурній і функціональній перебудові ендотелію. Показано механізми та умови формування тромборезистентності та тромбогенності ендотелію за гіпертонічної хвороби.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, дисфункція ендотелію, ендотеліоцити, тромбоцити, оксид азоту, ендотеліни.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT HYPERTENSION

T. N. AMBROSOVA

Updated data on pathogenetic molecular mechanisms of formation and progress of endothelial dysfunction at hypertension are reported. Pathogenetic cascade mechanisms of interaction of major vasoconstrictors and vasodilators, participating in structural and functional reorganization of the endothelium, are featured. The mechanisms and conditions of endothelium tromboresistance and thrombogenicity at hypertension are shown.

Key words: hypertension, endothelial dysfunction, endotheliocytes, thrombocytes, nitric oxide, endothelins.

Поступила 01.11.2013