

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Н.В. Кузьмина, В.К. Серкова

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Ключевые слова: эндотелий сосудов, эндотелиальная дисфункция, азота оксид, простаглицлин, эндотелины, фактор Виллебранда, артериальная гипертензия.

Гипертоническая болезнь (ГБ) является наиболее распространенной сердечно-сосудистой патологией, наиболее частой причиной инвалидности и смертности работоспособного населения. Чаще всего к летальному исходу при ГБ приводит сердечная недостаточность (СН), в основе развития которой лежит ремоделирование миокарда. В последнее время существенную роль в структурных изменениях миокарда и возникновении СН у пациентов с ГБ отводят эндотелиальной дисфункции (ЭДФ) или нарушению функционального состояния эндотелия сосудов [15, 19, 50]. По мнению ряда авторов, эндотелий сосудов является своеобразным «сердечно-сосудистым эндокринным органом», поддерживающим связь между кровью и тканями, особенно в гемодинамически критических случаях [2, 8, 24, 27].

Доказано, что эндотелий обладает сосудодвигательной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, тромболитической, противовоспалительной, антиоксидантной и антипролиферативной активностью, ему принадлежит чрезвычайно важная роль в развитии атеросклеротических изменений сосудистой стенки, ремоделировании сосудов, ангиогенезе (регулирует рост и пролиферацию субэндотелиальных клеточных и неклеточных структур) [13, 15, 45, 50]. Эндотелий выполняет важную секреторную функцию путем освобождения эндотелиальных релаксирующих и констрикторных факторов, что обеспечивает динамическое равновесие между ними, а также влияет на сосудистую проницаемость [16, 29, 37].

Под дисфункцией эндотелия понимают дисбаланс между системами локальной регуляции гомеостаза и сосудистого тонуса, а также между анти- и прокоагулянтными медиаторами, факторами роста и их ингибиторами [24, 44].

Также доказано, что эндотелиальные клетки чувствительны к различным повреждающим факторам, таким как напряжение сдвига, свободные радикалы, цитокины, циркулирующие иммунные

комплексы [12, 31, 35, 50]. Основными предпосылками к повреждению эндотелия и нарушению синтеза эндотелиальных факторов релаксации являются артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, возраст, курение и другие факторы риска, способствующие развитию атеросклероза. После потребления никотина удваиваются циркулирующие клетки эндотелия в периферической крови, что является признаком усиления десквамации («слущивания») эндотелия [10, 17].

Артериальная гипертензия в свою очередь также изменяет морфологию и функции эндотелия [12, 49, 50]. По сравнению с пациентами с нормальным артериальным давлением, у больных с АГ развивается усиленное взаимодействие тромбоцитов и моноцитов с клетками эндотелия, активизируются процессы свободнорадикального окисления, повреждается сосудистый эндотелий, в результате чего уменьшается эндотелийзависимая вазодилатация [14, 35]. Однако, согласно данным С. Cardillo и соавторов (1998), у больных с ГБ без нарушения липидного обмена в отличие от больных с дислипидемией, но без АГ, супероксидные анионы не участвуют в нарушении эндотелиальной функции [36].

При изменениях скорости кровотока изменяется просвет крупных артерий: артерии расширяются при увеличении кровотока и сужаются при его уменьшении [44]. Эта регуляция диаметра артериальных сосудов чисто локальна и не определяется ни нервными, ни гуморальными влияниями на тонус гладких мышц. Чувствительность артерий к скорости течения крови объясняют способностью эндотелиальных клеток воспринимать действующее на них со стороны текущей крови напряжение сдвига, которое вызывает их сдвиговую деформацию. Эту деформацию воспринимают чувствительные к растяжению ионные каналы эндотелия, что приводит к повышению содержания кальция в цитоплазме и выделению NO. Наряду с АГ и другими факторами риска (гиперхолестери-

немия, старение, гипергликемия и другие) NO снижает деформируемость эндотелиальных клеток, эффективность действия ионных каналов, притупляет механочувствительность эндотелиальных клеток и может вызывать дисфункцию эндотелия. У пациентов с ГБ определяется активация фактора транскрипции NF-κB (Nuclear Factor-κB) в клетках сосудистой эндотелия, проявляющаяся увеличением продукции E-селектина и содержания sICAM-1 (растворимой межклеточной молекулы адгезии) в плазме крови, что в свою очередь является важным патофизиологическим механизмом формирования эндотелиальной дисфункции [25, 43]. Изменение активности NF-κB может играть важную роль в развитии многих патологических процессов сосудистой стенки, таких, как атеросклероз и формирование рестеноза после ангиопластики; кроме того, в противовес нормальному состоянию сосудистой стенки, выраженная активация NF-κB обнаруживается в фиброзно измененной стенке сосудов и участках утолщения интимы-медии [33]. Активная роль эндотелиальной выстилки сосудов состоит в синтезе адгезивных молекул, которые, распознавая специфические места связывания на лейкоцитах, направляют их в субэндотелиальный слой. Описаны так называемые селектины, из них на эндотелии экспрессируются P- и E-типы, иммуноглобулиноподобные молекулы и некоторые представители семейства интегринов. Показано, что часть этих молекул появляется на эндотелиальной мембране после активации эндотелиоцита. Активирующим выработку адгезивных молекул стимулом могут служить факторы риска атеросклероза, например, гиперхолестеринемия. Существенную роль в активации эндотелиоцитов могут играть компоненты системы комплемента. Действие «комплекса, атакующего мембраны» — конечного продукта каскада активации системы комплемента — на эндотелий вызывает секрецию интерлейкина-8, белка хемотаксиса моноцитов-1, экспрессию адгезивных молекул (P- и E-селектинов) и секрецию фактора Виллебранда [24].

Модулирующее действие на реакцию сосудов эндотелий оказывает посредством вазодилататорных (простациклин, азота оксид, фактор гиперполяризации, карбонмонооксид, C-тип натрийуретического пептида, адреномедуллин) и вазоконстрикторных (эндотелин, тромбоцитактивирующий фактор, ангиотензин II, простагландин H и др.) веществ, синтез которых происходит под действием различных гуморальных и механических факторов [21, 44, 45]. К гуморальным регуляторам выработки вазоактивных веществ эндотелием относятся: брадикинин, ацетилхолин, АДФ, тромбин, серотонин, гистамин, адреналин, норадреналин и др. Интенсивность и направленность сосудодвигательных реакций под действием вазоактивных веществ обусловлена состоянием внутреннего слоя сосудистой стенки [43, 50]. Можно выделить несколько основных групп стимулирующих факторов, вызывающих синтез вазорелаксирующих

субстанций эндотелием: 1) изменение напряжения сдвига (скорость кровотока и вязкость крови); 2) влияние тромбоцитарных медиаторов (серотонина, АДФ, тромбина); 3) влияние циркулирующих или локальных медиаторов (катехоламинов, вазопрессина, ацетилхолина, брадикинина, гистамина и т. д.) [16]. Ацетилхолин, который также через специфические рецепторы воздействует на синтез NO, одновременно обладает способностью непосредственно через сокращение гладких мышечных клеток вызывать вазоконстрикцию. Если функция эндотелия нормальна, то перевешивает вазодилатирующее действие ацетилхолина; при повреждении эндотелия равновесие нарушается в сторону вазоконстрикции. Это нарушение равновесия между вазодилатацией и вазоконстрикцией и есть проявлением эндотелиальной дисфункции [2, 24].

В норме в ответ на перечисленные стимулирующие факторы эндотелий усиливает синтез факторов релаксации, обладающих наряду с сосудодвигательными, антитромбогенными и защитными свойствами. Незащищенное положение эндотелия, который как одноклеточный внутренний слой покрывает изнутри стенки сосудов, делает его уязвимым к различным воздействиям и известным сердечно-сосудистым факторам риска. При длительном воздействии раздражителей, среди которых могут быть атерогенные и модифицированные липопротеиды, циркулирующие иммунные комплексы, свободные радикалы, цитокины и другие повреждающие субстанции, либо при нарушении целостности эндотелия происходит постепенное истощение и извращение синтезирующей функции эндотелия, и преимущественным ответом эндотелия на воздействие стандартных раздражителей становятся вазоконстрикция и пролиферация [14, 17, 40].

Одним из наиболее существенных звеньев повреждения эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях является нарушение в системе синтеза NO. Азота оксид является аутокринным и паракринным медиатором, так как будучи синтезирован в каких-либо клетках, он способен влиять на метаболические процессы и в самих этих клетках, и в расположенных по соседству. NO синтезируется в организме из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтазы (без использования энергии АТФ): двумя конститутивными (нейрональной и эндотелиальной) — eNOS и одной индуцибельной (iNOS), благодаря которой синтез NO может происходить в лейкоцитах [6, 20]. Конститутивные изоформы являются кальцийзависимыми, индуцибельная — кальцийнезависимой. В норме главная роль в регуляции функций сердечно-сосудистой системы принадлежит eNOS, которая впервые была обнаружена в эндотелии сосудов, а затем в миокарде, эндокарде, гладких мышцах, надпочечниках, тромбоцитах и некоторых других тканях. Существует два уровня секреции NO eNOS — базальный и стимулированный. Тонус сосудов в покое поддерживается базальной секрецией, в этом случае NO регулирует базаль-

ный тонус системных, коронарных и легочных сосудов за счет ингибирования синтеза эндотелина-1 и ограничения высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний [28, 38]. Стимулированная секреция сопряжена с повышением уровня внутриклеточного кальция и активацией внутриклеточной гуанилатциклазы [42]. В миокарде eNOS может «вмешиваться» в нейрогуморальный контроль его сократимости [32]. Стимулирующий эффект на синтез NO оказывает увеличение напряжения сдвига на эндотелий [44]. В эндотелии находятся рецепторы, способные преобразовывать механические стимулы и вызывать релаксацию сосудов посредством индукции NO-синтазы и накопления NO. Вторичными мессенджерами NO являются цГМФ и гуанилатциклаза (ГЦ). ГЦ связывается с семью доменами фосфолипазы и обеспечивает взаимодействие между рецептором лиганда и внутриклеточным цГМФ, который фосфорилирует фосфаламбан. Последний регулирует объем Ca^{2+} -тока через Ca^{2+} -зависимые каналы. Обе системы регуляции сосудистого тонуса находятся в тесной взаимосвязи, играя большую роль в адаптации объема перфузии к метаболическим потребностям периферических тканей [4].

Хроническое ингибирование NO синтазы в эксперименте быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной артериальной гипертензии, включая атеросклероз и сосудистые органические поражения [34, 35, 38, 44]. Эти экспериментальные данные подтверждают вовлечение NO в регуляцию АД и показывают, что его недостаток может приводить к артериальной гипертензии. Специфическая инактивация гена эндотелиальной NO-синтазы сопровождается увеличением среднего АД примерно на 15—20 мм рт. ст. Доказано, что у пациентов, страдающих АГ, меньший вазодилатирующий ответ на интраартериальное введение ацетилхолина по сравнению с контрольной нормотензивной группой. Установлено нарушение эндотелийзависимой вазодилатации при эссенциальной гипертензии, что, по-видимому, обусловлено нарушением синтеза и освобождением NO [25].

Одним из механизмов, приводящих к эндотелиальной дисфункции при АГ, является продукция циклогеназозависимых простагландинов и свободных радикалов кислорода. Эндотелий оказывается под воздействием окислительного стресса, способствующего усиленному разрушению NO кислородными радикалами, что приводит к ослаблению вазодилатации [14, 35, 38].

Помимо вазодилатирующей, NO выполняет целый ряд других важных функций: модулирует высвобождение вазоактивных медиаторов, ингибирует адгезию лейкоцитов, подавляет экспрессию провоспалительных генов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, ингибирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток и таким образом участвует в регуляции ремоделирования сосудистой стенки [11, 47, 50]. Однако еще остается

множество нерешенных вопросов о роли NO, механизмах его влияния на формирование и течение артериальной гипертензии.

Согласно результатам исследования S. Grundy (1999), при эссенциальной АГ эндотелиальная дисфункция вызвана одновременным повреждением в системе L-аргинин — NO и продукцией констрикторных простагландинов, причем нарушение продукции NO первично, а увеличение вазоконстрикторов связано с возрастом [41].

Однако изменения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных с артериальной гипертензией далеко не однозначны. Существуют различные точки зрения на вопрос первичности эндотелиальной дисфункции при АГ. По данным H. Shimokawa (1998), наблюдаемая при АГ дисфункция эндотелия является, скорее, следствием заболевания, чем его причиной, представляя преждевременное старение кровеносных сосудов из-за хронического воздействия высокого АД [48].

S. Taddei и соавторы (1998) считают, что нарушение эндотелийзависимой вазодилатации при АГ является первичным феноменом, так как, во-первых, обнаруживается у потомков пациентов с эссенциальной гипертензией без повышенного артериального давления, во-вторых, отсутствует четкая корреляция с величиной АД, в-третьих, не нормализуется при его снижении [49].

Следует отметить, что сосудодвигательные свойства эндотелия зависят не только от количества NO, но и от других факторов, в частности от уровня простаглицлина. Простаглицлин — продукт метаболизма арахидоновой кислоты — обладает вазодилатирующими, антиагрегантными и цитопротекторными свойствами. Простаглицлин не играет значительной роли в поддержании уровня артериального давления, оказывает гораздо меньшее, по сравнению с NO, эндотелийзависимое релаксирующее влияние на сосуды. Однако при этом в коронарных сосудах простаглицлин усиливает эффект NO и стимулирует его выброс из эндотелиоцитов. Основным источником простаглицлина является эндотелий. Механизм клеточного действия простаглицлина связан с повышением уровня цАМФ в гладкомышечных клетках и тромбоцитах, путем активации аденилатциклазы и выражается в релаксации сосудов и препятствии активации тромбоцитов. Простаглицлин секретируется клетками в ответ на увеличение напряжения сдвига, гипоксию и действие вазоактивных веществ, высвобождающих NO [16]. Участие простаглицлина в вазодилатации в норме, видимо, минимально, основной эффект его связан с ингибированием агрегации тромбоцитов [11].

Предсердный натрийуретический пептид (ПНУП) является контррегулирующим гормоном, который воздействует на регионарный кровоток. Физиологические эффекты этого пептида заключаются в выраженной релаксации гладкомышечных клеток сосудов, снижении уровня артериального давления, подавлении секреции ренина и альдостерона, а также в увеличении клубочковой

фльтрації і підвищенні екскреції натрія с мочой. Однак поряд з подавленням синтезу ренину ПНУП стимулює высвобождение альдостерона при непосредственном воздействии на надпочечники. Натрийуретический пептид С-типа — один из трех членов семейства натрийуретических пептидов. В отличие от предсердного и мозгового натрийуретических пептидов этот фактор, по-видимому, образуется преимущественно в эндотелии и некоторых клетках крови, и участвует в локальной регуляции сосудистого тонуса [21].

В последнее время все большее внимание уделяется такому вазодилатирующему фактору, как эндотелиальный фактор гиперполяризации (ЭФГП). Самостоятельной роли в поддержании базального тонуса сосудов ЭФГП не играет, однако его значение возрастает при увеличении напряжения сдвига и становится главенствующим в условиях недостаточного синтеза NO и простаглицлина. Наибольшее значение ЭФГП имеет в поддержании сосудистого тонуса на уровне микроциркуляторного русла, что обусловлено значительным напряжением сдвига на эндотелии микрососудов. ЭФГП вызывает открытие калиевых каналов (наиболее вероятно, кальцийзависимых) в гладких мышцах, что вызывает расслабление сосудов. В отличие от NO этот фактор выделяется не постоянно, а только под действием некоторых стимулов: ацетилхолина, брадикинина, тромбина, гистамина, субстанции P, АДФ, АТФ. Считается, что в норме преобладает релаксация, вызываемая NO, а действие фактора гиперполяризации эндотелия минимально. При снижении секреции и/или продукции NO этот фактор приобретает важное значение в регуляции тонуса сосудов [35].

Вазодилатирующая функция эндотелия (потокзависимая дилатация) в значительной мере определяется величиной напряжения сдвига (shear-stress) на поверхности эндотелия, которая регулируется реологическими свойствами крови, скоростью кровотока и диаметром сосуда [50]. Физиологические колебания напряжения сдвига, в частности, при физических тренировках, способствуют «тренировке» эндотелия, увеличивают его компенсаторные возможности и устойчивость к ишемии путем стимулирования синтеза эндотелиальных вазодилататоров и улучшения межклеточного взаимодействия эндотелиоцитов [9]. Увеличение тока крови, например, при физической нагрузке, благодаря срезывающим усилиям протекающей крови приводит к механическому раздражению эндотелия. Это стимулирует синтез NO, который обуславливает релаксацию мышц сосудов и таким образом действует сосудорасширяюще. Помимо оптимизации доставки кислорода к тканям, механизм потокзависимой вазодилатации обеспечивает интеграцию центральной и локальной гемодинамики и сохранение циркуляторного гомеостаза [40]. До настоящего времени нет убедительных данных о состоянии напряжения сдвига на поверхности эндотелия при артериальной гипертензии.

Необходимо отметить, что при изменяющемся напряжении сдвига активация синтеза NO обеспечивает, кроме вазодилатирующего, еще и антиагрегивный эффект. К тому же значительное длительное увеличение напряжения сдвига на сосудистой стенке вследствие повышения вязкости крови либо уменьшения диаметра сосуда способствует изменению морфологии эндотелиоцитов, стимулирует синтез коллагена, пролиферацию гладкомышечных клеток, изменяет структуру и пространственную ориентацию миофибрилл. Это приводит к ремоделированию сосуда, нарушению его эластических свойств и является фактором, предрасполагающим к развитию сосудистой патологии [41, 50].

Эндотелий осуществляет и синтез целого ряда факторов роста, участвующих в формировании атеросклеротического поражения. Их продукция также увеличивается под действием медиаторов воспаления и факторов риска атеросклероза [2, 10, 17, 18, 50].

Увеличение скорости сдвига в зоне сужения сосуда (атеросклеротической бляшки, стеноза сосуда), в сосудах с малым диаметром влечет за собой активацию тромбоцитов, которая при нарушении защитных свойств эндотелия приводит к адгезии кровяных пластинок и запуску процесса внутрисосудистого тромбообразования. Механизм адгезии тромбоцитов к поврежденной поверхности эндотелия отличается при различной скорости сдвига. При низких скоростях (на уровне крупных сосудов) адгезия тромбоцитов происходит непосредственно к субэндотелиальному коллагену. При высоких — необходимое взаимодействие тромбоцитов с сосудом осуществляется только при участии фактора Виллебранда (фВ) [46].

Роль фВ в регулировании процессов внутрисосудистой коагуляции очень важна, так как это единственный протеин, вовлекающий тромбоциты в процесс адгезии при высоких скоростях сдвига. Повышение уровня свободного фВ в плазме крови может служить фактором риска развития тромбообразования, а следовательно, дестабилизации заболеваний сердечно-сосудистой системы [30]. Уровень фВ может увеличиваться при повреждении эндотелия, адренергической стимуляции, активации воспалительных реакций и при увеличении напряжения сдвига [24].

На сегодняшний день известно, что эндотелий имеет три уровня антиагрегивной защиты [34]. Первый уровень поддерживают нуклеотидаза, не чувствительная к ацетилсалициловой кислоте, экто-АДФ-аза, CD39, которые подавляют первичную адгезию, а также коллаген-арахидон-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Вторым уровнем антитромбоцитарной защиты является система короткоживущих эйкозаноидов — простаглицлинов E2 и I2, которые осуществляют антитромбоцитарную функцию посредством увеличения уровня цАМФ и снижения концентрации свободного кальция в цитоплазме тромбоцитов. Третий уровень — система NO. Взаимодействие с NO

приводит к повышению уровня цГМФ в кровяных пластинках и ингибирует как их пристеночную адгезию, так и агрегацию [16].

Антикоагулянтная функция эндотелия осуществляется путем экспрессии на поверхности эндотелиоцитов тромбомодулина, обладающего способностью связывать тромбин. Тромбин, связанный с тромбомодулином, не может расщеплять фибриноген, но приобретает способность к активации протеина С. Вместе с протеином S активированный протеин С расщепляет факторы Va и VIIa, итогом чего является угнетение свертывания крови. По динамике уровня протеина С во время окклюзии можно определить степень антикоагулянтной защиты эндотелия [11]. Фибринолитическую активность эндотелия также обеспечивает выработка активатора и ингибитора тканевого активатора плазминогена [18].

Считается, что наиболее мощными вазоконстрикторными веществами являются эндотелины (ЭТ) [3, 7, 22, 23, 26]. Они высвобождаются эндотелиальными клетками в ответ на тканевую гипоксию или повреждение (механическое или иммунное). Их семейство состоит, по крайней мере, из трех сходных по структуре пептидов: эндотелина-1, эндотелина-2 и эндотелина-3, при этом только первый тип синтезируется эндотелиальными клетками. Эндотелин-2 образуется в основном в почках (до 60%) и кишечнике, частично обнаруживается в миокарде, матке и плаценте; эндотелин-3 циркулирует в плазме крови, источник его происхождения до настоящего времени не известен. В высоких концентрациях ЭТ-3 обнаруживается в легких и почках. К факторам, способствующим повышению продукции ЭТ-1, относятся ЛПНП, адреналин, тромбин, ионы кальция, а также ангиотензин II, аргинин-вазопрессин, эндотелин-3, цитокины, факторы роста, физические стимулы (гипоксия, острый стресс, свободные радикалы, эндотоксины). Однако показано, что стимулирующий эффект ангиотензина II на ЭТ-1 может быть достигнут лишь при длительном, хроническом его воздействии. Стимулирующий эффект ангиотензина II на продукцию ЭТ-1 подтверждается и фактом снижения уровня ЭТ-1 при однократном приеме каптоприла [1, 3, 18].

Образование и высвобождение ЭТ-1 подавляются азота оксидом и предсердным натрийуретическим пептидом [39].

В физиологических концентрациях ЭТ-1 действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких — активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию [3]. В настоящее время эндотелин-1 рассматривают в качестве одной из возможных причин в развитии и самоподдержании артериальной гипертензии. При связывании эндотелина с рецепторами происходит высвобождение ионов кальция, который связывается с кальмодулином и активирует механизмы клеточного сокращения [39]. Кроме указанного действия, эндотелин обла-

дает выраженной митогенной активностью в отношении клеток эндотелия и гладкомышечных клеток (ГМК), а, следовательно, способен вызывать гипертрофию ГМК. Поэтому логично предположить, что повышенная экспрессия ЭТ-1 является независимым фактором развития сосудистой гипертрофии и теоретически может влиять на процессы ремоделирования миокарда [18]. Из многих других эффектов эндотелина следует отметить его способность вызывать экспрессию так называемых адгезивных молекул [24].

Функциональное состояние эндотелия играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистой патологии и не ограничивается только эндотелием сосудов. Сердце содержит два типа эндотелиальных клеток — покрывающие коронарное русло и поверхность камер. Функции кардиального и сосудистого эндотелиев в основном сходны. Оба типа эндотелиоцитов способны высвобождать NO, простаноиды, эндотелины. При этом известно, что АПФ, содержащийся в эндотелиоцитах миокарда, способен изменять уровень брадикинина и ангиотензина II, которые, в свою очередь, влияют на физиологические функции сердца [34]. Доказано существование тесной взаимосвязи функционального состояния эндотелия камер сердца и сосудов, что делает правомочным использование пробы с реактивной гиперемией в качестве диагностического теста для выявления дисфункции эндотелия миокарда и коронарных сосудов [16, 35]. Функциональное состояние эндотелия не только определяет кровоснабжение миокарда, но и играет важную роль в развитии и прогрессировании кардиальной патологии на уровне как коронарных сосудов, так и на органном [34, 35].

Эндотелий играет важную роль в регуляции сосудистой архитектуры, и длительные изменения гемодинамического стресса могут опосредовать сосудистое ремоделирование с переустройством компонентов сосудистой стенки: эндотелиальных и гладкомышечных клеток, коллагенового матрикса. Два главных эндотелиальных фактора играют важную роль в этом процессе: NO ингибирует митогенез и пролиферацию гладкомышечных клеток, тогда как эндотелин-1 является митогенным и активирует экспрессию протоонкогена в сосудистых гладкомышечных клетках [5, 15]. Клетки сосудистого эндотелия синтезируют много факторов роста, в том числе фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, эндотелин и ангиотензин II [1]. Эндотелиальные клетки также продуцируют ингибиторы роста, включая гепарин, гепарина сульфат и трансформирующий фактор роста. Несмотря на то, что эндотелийзависимые механизмы регуляции клеточной пролиферации и антипролиферации недостаточно изучены, установлено, что NO оказывает ряд антипролиферативных действий в сосудистой системе [4].

Таким образом, функциональное состояние сосудистого эндотелия является фактором, влияющим на процессы ремоделирования сердца и сосудов и играющим важную роль в прогрессировании

АГ. Однак незважаючи на значительное количество работ, посвященных изучению эндотелиальной дисфункции у больных с АГ, остается ряд нерешенных вопросов, в частности, о первичном или опосредованном возникновении ЭДФ у больных с

АГ, о значении поражения эндотелия не только резистивных, но и крупных артерий в становлении и самоподдержании АГ, возможности целенаправленной коррекции дисфункции сосудистой системы.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Бабак О.Я., Кравченко Н.А.* Роль ренин-ангиотензиновой системы в ремоделировании сердца и сосудов // Укр. терапевт. журн.— 2005.— № 2.— С. 89—97.
2. *Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Ю.* Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца — эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Укр. терапевт. журн.— 2004.— № 1.— С. 14—21.
3. *Біловол О.М.* Ендотелін-1, регуляція його секреції та фармакодинамічної активності в організмі людини // Укр. радіолог. журн.— 1999.— № 2.— С. 182—184.
4. *Визир А.Д., Визир В.А., Березин А.Е.* Дисфункция эндотелия и ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии: прогностическое значение и перспективы лечения // Журн. АМН України.— 2001.— Т. 7, № 3.— С. 524—535.
5. *Визир В.А., Березин А.Е., Демиденко А.В.* Взаимосвязь содержания эндотелина-1 в плазме крови с процессами ремоделирования сердца и артерий у больных с артериальной гипертензией // Укр. терапевт. журн.— 2002.— № 2.— С. 25—31.
6. *Гарматина О.Ю., Ткаченко М.Н., Мойбенко А.А.* Индуцибельная синтаза оксида азота при патологии сердца: (Обзор лит. собств. исслед.) // Журн. АМН України.— 2005.— Т. 11, № 4.— С. 645—659.
7. *Горобець Н.М., Серкова В.К.* Стабільні метаболіти оксиду азоту у хворих на артеріальну гіпертензію // Укр. терапевт. журн.— 2005.— № 2.— С. 22—24.
8. *Денисюк В.І., Валуєва С.В.* Ендотеліальна та міокардіальна дисфункції у хворих з ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою // Галиц. лікар. вісник.— 2005.— Т. 12, № 3.— С. 31—33.
9. *Динник О.Б., Залеский В.М.* Роль апоптозу, оксиду азоту та «shear»-стрессу в ремоделиванні кровеносних судин // Лікування та діагностика.— 2004.— № 2.— С. 51—53.
10. *Залесский В.Н., Дынник О.Б.* Апоптоз — зависимая дисфункция эндотелия и атеросклероз // Кровообіг та гемостаз.— 2003.— № 2.— С. 22—28.
11. *Затейщиков Д.А., Манушкина Л.О., Кугряшова О.Ю. и др.* Полиморфизм генов NO-синтазы и рецептора ангиотензина-II 1-го типа и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца // Кардиол.— 2000.— № 11.— С. 28—32.
12. *Зейналов Ф.М.* Взаимосвязь функционального состояния эндотелия и активности цитокинов при резистентной гипертонической болезни, осложненной и неосложненной сердечной недостаточностью // Врачебная практика.— 2003.— № 1.— С. 94—98.
13. *Калинкина Н.В., Кашанская О.К., Кетинг Е.В., Ватулин Н.Т.* Ремоделирование артерий при сердечно-сосудистых заболеваниях // Серце і судини.— 2004.— № 4.— С. 87—91.
14. *Ковалёва О.Н., Беловол А.Н., Заика М.В.* Роль оксидативного стресса в кардиоваскулярной патологии: (Обзор лит.) // Журн. АМН України.— 2005.— Т. 11, № 4.— С. 660—670.
15. *Корж А.Н.* Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия // Междунар. мед. журн.— 2003.— № 1.— С. 130—134.
16. *Коркушко О.В., Лишневская В.Ю.* Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы // Кровообіг та гемостаз.— 2003.— № 2.— С. 4—15.
17. *Лишневский В.Ю.* Эндотелиальная функция и возраст // Врачебная практика.— 2003.— № 4.— С. 5—10.
18. *Малая А.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б.* Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы.— Х.: Торсинг, 2000.— 432 с.
19. *Мартынов А.И.* Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью // Кардиол.— 2005.— Т. 45, № 10.— С. 101—104.
20. *Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А., Затейщикова А.А.* Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и гипертрофия миокарда у больных артериальной гипертензией // Кардиол.— 2002.— № 3.— С. 30—34.
21. *Мравян С.Р., Калинин А.П.* Предсердные натрийуретические пептиды: особенности рецепции и физиологические эффекты // Клин. мед.— 2002.— № 10.— С. 4—10.
22. *Патарая С.А., Преображенский Д.В., Сигоренко Б.А.* Биохимия и физиология семейства эндотелинов // Кардиол.— 2000.— № 6.— С. 78—85.
23. *Погзолков В.И., Уговиченко А.Е.* Эндотелины и их роль в генезе артериальных гипертоний // Тер. архив.— 1996.— № 5.— С. 81—84.
24. *Поливода С.Н., Колесник Ю.М., Черепок А.А.* Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни: Практическое руководство.— К.: Четверта хвиля, 2005.— 800 с.
25. *Поливода С.Н., Черепок А.А.* Дисфункция сосудистого эндотелия при гипертонической болезни — от клинических проявлений к внутриклеточным механизмам формирования // Кровообіг та гемостаз.— 2003.— № 2.— С. 60—64.
26. *Серкова В.К., Горобець Н.М.* Эндотелины и их роль в генезе артериальных гипертоний // Ліки України.— 2005.— № 5.— С. 119—121.
27. *Сірик В.О.* Оцінка гемодинаміки у хворих з дисфункцією ендотелію та можливі методи медикаментозної корекції ендотеліальної дисфункції // Вісник наукових досліджень. Тернопіль.— 2006.— № 1.— С. 45—47.
28. *Тихонова С.А.* Рівень стабільних метаболітів оксиду азоту і NO-синтазна активність плазми та еритроцитів у молодих чоловіків з нормальним, високим нормальним артеріальним тиском і артеріальною гіпертензією I ступеня залежно від типу ремоделивання лівого шлуночка // Укр. терапевт. журн.— 2006.— № 4.— С. 36—40.
29. *Фролькис В.В., Безруков В.В., Мала А.Т.* Механізм дії оксиду азоту на серцево-судинну систему та патогенетичне лікування захворювань серцево-судинної системи // Кровообіг та гемостаз.— 2003.— № 2.— С. 42—43.
30. *Шушляпин О.И.* Фактор Виллебранда и эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии // Лікування та діагностика.— 2002.— № 3.— С. 64—66.
31. *Bautista L.E.* Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence // Journal of Human Hypertension.— 2003.— Vol. 17.— P. 223—230.
32. *Berk V.C.* Vascular smooth muscle growth: autocrine growth mechanisms // Physiol. Rev.— 2001.— Vol. 81.— P. 999—1030.
33. *Brand K., Page S., Rogler G et al.* Activated transcriptional factor NF-κB is present in the atherosclerotic lesion // J. Clin. Invest.— 1996.— Vol. 97.— P. 1715—1722.

34. *Busse R., Fleming.* Endothelial dysfunction in atherosclerosis // *J. Vasc. Res.*— 1996.— Vol. 33.— P. 181—194.
35. *Cai H., Harrison D.O.* Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress // *Circ. Res.*— 2000.— Vol. 87.— P. 840—844.
36. *Cardillo C., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A. et al.* Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension // *Circulation.*— 1998.— Vol. 97, N 9.— P. 851—856.
37. *Cosentino F., Luscher Th.* Endothelial dysfunction in hypertension.— Milano: Grafiche Serenissima, 2003.— 52 p.
38. *Cotton J.M., Keamey M.T., Mac Carthy P.A. et al.* Effects of nitric oxide synthase inhibition on basal function and the force-frequency relationship in the normal and failing human heart in vivo // *Circulation.*— 2001.— Vol. 104.— P. 2318—2323.
39. *Erni D., Sigurdsson G.H., Banic A., Wheathey A.M.* Regular slow wave flowmotion in skeletal muscle is not determined by nitric oxide and endothelin // *Microvasc. Res.*— 1999.— Vol. 2.— P. 167—176.
40. *Ignarro L.J., Buga G.M., Wei L.H. et al.* Role of the arginine-nitric oxide pathway in the regulation of vascular smooth muscle cell proliferation // *Proc. Nat. Acad. Sci USA.*— 2001.— Vol. 98.— P. 4202—4208.
41. *Grundy S.* Age as a risk factor: you are as old as your arteries // *Am. J. Cardiol.*— 1999.— Vol. 83, N 5.— P. 1455—1457.
42. *Halcox J.* Endothelial dysfunction and prognosis // *Circulation.*— 2002.— Vol. 106.— P. 653—659.
43. *Hwang S.J., Ballantyne C.M., Sharrett A.R. et al.* Circulating adhesion molecules VCAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Circulation.*— 1997.— Vol. 96.— P. 4219—4225.
44. *Lind L., Granscic S.O., Milliard J.* Endothelium-dependent vasodilation in hypertension: a review // *Blood Pressure.*— 2000.— Vol. 9.— P. 4—15.
45. *Luscher T.F., Barton M.* Endothelins and endothelin receptor antagonists; therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs // *Circulation.*— 2000.— Vol. 102.— P. 2434—2440.
46. *Mannucci P.M.* Von Willebrand factor. A marker of endothelial damage? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 1998.— Vol. 18.— P. 1359—1362.
47. *Robert A. Augustyniak, Gail D. Thomas, Ronald G. Victor, Weiguo Zhang.* Nitric Oxide pathway as new drug targets for refractory hypertension // *Current Pharmaceutical Design.*— 2005.— Vol. 11.— P. 3307—3315.
48. *Shimokawa H.* Endothelial dysfunction in hypertension // *J. Atheroscler. Thromb.*— 1998.— Vol. 4, N 3.— P. 118—127.
49. *Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., Salvetti A.* The role of endothelium in human hypertension // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertension.*— 1998.— Vol. 7, N 2.— P. 203—209.
50. *Thuiller C., Richard V.* Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects // *Journal of Human Hypertension.*— 2005.— Vol. 19.— P. S21—S25.

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Н.В. Кузьмина, В.К. Серкова

В оглядовій статті узагальнено основні відомості про роль ендотеліальної дисфункції в процесі виникнення і становлення артеріальної гіпертензії. Наведено дані про вплив ендотеліальних чинників на розвиток ремоделювання судинної стінки та підтримання артеріальної гіпертензії.

THE FUNCTIONAL STATE OF VASCULAR ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

N.V. Kuzminova, V.K. Serkova

The article summarizes the basic information about the role of endothelial dysfunction in the process of arterial hypertension onset and progression. The data have been presented about the effects of endothelial factors on the development of remodeling of vascular wall and maintenance of arterial hypertension.