

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И МЕТОДЫ ЕЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

*Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В., Гороховская Г.Н., Романовская Г.А.*

Московский медико-стоматологический университет, кафедра госпитальной терапии № 1

Дисфункция эндотелия, по современным представлениям, лежит в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе – артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза.

Одна из основных ролей в нарушении сосудистого тонуса и дальнейшего атеросклеротического поражения артерий при АГ – дисфункция эндотелиальных клеток [58]. На сегодняшний день пока еще не сформулирована единая точка зрения о первичности нарушений функции эндотелия при АГ [32, 40]. Часть авторов предполагает первичность эндотелиальной дисфункции: ее наличие у лиц без АГ и отсутствие четкой корреляции с величиной АД [5, 56, 59]; другие авторы считают ее следствием АГ [55, 61, 62].

Эндотелий – монослой пограничных клеток между кровью и мышечным слоем сосуда, реагирующий на механическое воздействие протекающей крови и напряжение сосудистой стенки, чувствительный к различным физико-химическим повреждениям, которые приводят к адгезии тромбоцитов, развитию тромбоза, липидной инфильтрации. Эндотелиальные клетки сосудов выполняют функции транспортного барьера, участвуют в фагоцитозе, регуляции многих биологически активных субстанций (факторы роста, вазоактивные вещества, гормоны, анти- и прокоагулянтные медиаторы). Кроме того, они контролируют диффузию воды, ионов, продуктов метаболизма, обеспечивая, тем самым, гемоваскулярный гомеостаз.

Основными факторами, активизирующими эндотелиальные клетки, являются: изменение скорости кровотока, тромбоцитарные факторы, циркулирующие нейrogормоны (катехоламины, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, ангиотензин II), гипоксия.

В настоящее время доказано, что эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции дилатации и констрикции сосудов, адгезии тромбоцитов, росте гладкомышечных клеток сосудов [25, 41, 60]. Таким образом, эндотелиальная функция – это баланс противоположно действующих начал – релаксирующих и констрикторных факторов, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов.

Производство эндотелиальных факторов релаксации – таких, как оксид азота (NO), простагландин и эндотелиальный гиперполяризирующий фактор, – обеспечивает вазодилатирующую функцию эндотелия [24]. Среди них основное значение имеет NO. Furchgott и Zavadzki (1980) показали, что действие большинства веществ, влияющих на тонус сосудов, опосредуется выделением NO из эндотелия [20].

Оксид азота присутствует во всех эндотелиальных клетках, независимо от размера и функции сосудов. Эндотелий постоянно секретирует определенные количества NO, поддерживая нормальный тонус артериальных сосудов. Стимулирующее действие на высвобождение NO оказывают: ацетилхолин, брадикинин, гистамин, АДФ, АТФ и тромбин, физические факторы (поток крови и пульсовое давление), а также вазоконстрикторы, вазопрессин. В организме человека NO образуется из аминокислоты аргинина с помощью фермента NO-синтазы [13, 39]. Известно 3 основных типа NO-синтаз: NO-синтаза первичной ткани; индуцибельная – выделяется из эндотелия и макрофагов при патологических состояниях (при воспалении); ее экспрессию стимулируют некоторые цитокины и эндотоксины; эндотелиальная – участвует в синтезе NO эндотелием и регуляции сосудистого тонуса.

Образовавшийся NO легко проникает в гладкомышечные клетки сосудов, активирует гуанилатциклазу, образуя цАМФ, что способствует расслаблению гладких мышц. Оксид азота высвобождается эндотелиальными клетками и представляет химически нестабильное соединение, существующее несколько секунд. Оно диффундирует внутрь сосудистой стенки. В просвете сосуда NO быстро инактивируется растворенным кислородом, а также супероксидными анионами и гемоглобином. Эти эффекты предотвращают действие NO на расстоянии от места его высвобождения, что делает оксид азота важным регулятором локального сосудистого тонуса. Нарушение или отсутствие продукции NO вследствие дисфункции эндотелия не может быть компенсировано его высвобождением из здоровых эндотелиальных клеток пограничной области. В настоящее время известно, что из большого числа биологически активных веществ, секретируемых эндотелием, именно оксид азота регулирует активность других медиаторов.

Одним из основных стимуляторов синтеза NO является брадикинин, образующийся в крови под воздействием ферментов калликреина и XII фактора свертывания крови. Брадикинин, наряду с оксидом азота, рассматривают в качестве основного модулятора вазодилатации [27, 29, 34]. Одним из основных контрагентов NO является эндотелин. Yanagisawa et al. опубликовали в 1988 г. исследование о новом эндотелиальном пептиде – эндотелине, способствующем активному сокращению сосудистых клеток. Он является одним из наиболее изучаемых биоактивных медиаторов и представляет собой мощное сосудосуживающее вещество, синтезируемое в эндотелии.

Тромбин, адреналин, ангиотензин, интерлейкин, клеточные ростовые факторы способствуют стимуляции синтеза полипептидной молекулы эндотелина. Эндотелин, как правило, секретируется из той части эндотелия, где расположены чувствительные к нему ЕТА-рецепторы. Меньшая часть, взаимодействуя с рецепторами ЕТВ-типа, стимулирует синтез NO. Эндотелин является маркером многих сосудистых патологий: ишемической болезни сердца [52], острого инфаркта миокарда, атеросклеротического повреждения сосудов [33], АГ, преэклампсии и эклампсии, почечной васкулярной патологии, ишемических повреждений мозга, неинфекционных легочных заболеваний, сахарного диабета.

Ангиотензин II (АП) – пептид, вызывающий констрикцию артериальных сосудов, ослабляет эффект оксида азота. АП является мощным медиатором окислительного стресса, способствует выработке цитокинов и инициирует воспалительный процесс в сосудистой стенке [21,30]. Поврежденные эндотелиоциты секретируют ангиотензин – превращающий фермент (АПФ), который принимает участие в синтезе АП, а также способствует деградации брадикинина. Ослабление стимуляции брадикининовых рецепторов способствует уменьшению вазоконстрикции и снижению синтеза NO. АП, являясь прямым фактором роста гладкомышечной ткани, стимулирует продукцию ингибитора тканевого активатора плазминогена и металлопротеиназы [26,28]. Как брадикинин, так и АП, сопряжены с АПФ. АПФ способствует синтезу АП, являющимся одним из основных факторов сосудистого ремоделирования.

Основные факторы риска атеросклероза: АГ [41, 44, 47, 49], гиперхолестеринемия [46], сахарный диабет [14], курение [31], гипергомоцистеинемия [11,65]. Нарушения в функции эндотелия, по-видимому, занимают одно из первых мест в развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний – преэклампсия [12], хроническая сердечная недостаточность [41,61,64], ИБС ассоциируются с эндотелиальной дисфункцией.

Основная роль в механизме развития дисфункции эндотелия – это окислительный стресс [6,18,21,51], продукция мощных вазоконстрикторов (эндопероксиды, эндотелины, АП) а также цитокинов и фактора некроза опухоли, которые подавляют продукцию оксида азота [26,50]. Но механизмы этих процессов на сегодняшний день изучены не до конца – это могут быть повреждения клеточных мембран, нарушение внутриклеточных механизмов регуляции, нейроэндокринные изменения, дефицит L-аргинина (хотя проведенные исследования свидетельствуют о том, что нарушение синтеза NO не связано с уровнем L-аргинина [7,8,45,48]), ускоренная инактивация эндотелиального релаксирующего фактора при высоком уровне свободных кислородных радикалов [58], избыточная продукция вазоконстрикторов (эндотелинов).

На сегодняшний день эндотелиальную дисфункцию определяют как нарушение равновесия противоположно действующих начал, возникновение «порочных кругов», нарушающих гемоваскулярный гомеостаз. Дисфункция эндотелия – это самый ранний этап в развитии атеросклероза. Наиболее значимым из всех факторов риска атеросклероза является АГ [15]. При патологических состояниях, ассоциирующихся с эндотелиальной дисфункцией, в частности – при атеросклеротических заболеваниях и АГ, применяются:

- веноокклюзионная плетизмография;
- коронарография;
- рентгенологические методы;
- магнитно-резонансная томография;
- ультразвуковое дуплексное сканирование периферических артерий с проведением проб;
- определение в плазме крови уровня продуцируемых эндотелиальных медиаторов (нитриты, нитраты);
- оценка микроальбуминурии;
- определение в крови уровня десквамированных эндотелиоцитов;
- определение NO в выдыхаемом воздухе.

Принцип методик клинической оценки сосудодвигательной функции эндотелия периферических и коронарных артерий основывается на оценке способности эндотелия продуцировать NO в ответ на фармакологические (ацетилхолин, метахолин, брадикинин, гистамин) или физические (изменение кровотока) стимулы, а также на прямом определении уровня NO, на оценке уровня «суррогатных» показателей эндотелиальной функции (фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, тромбомодулин). Из фармакологических стимулов обычно используют ацетилхолин (АХ), а из механических – временную окклюзию сосуда с измерением реакции крупного сосуда на реактивную гиперемия. Действие стимулов изучается во время прямой ангиографической (чаще всего коронарной) и ультразвуковой визуализации. Кровоток измеряют доплерографически, в том числе – внутрисосудистыми датчиками [1].

### **Циркулирующие маркеры ЭД.**

#### *Маркеры системной биодоступности NO.*

Определение NO в крови затруднено в связи с тем, что NO имеет малое время полураспада. На сегодняшний день продукцию NO оценивают по содержанию в плазме крови и в моче конечных продуктов метаболизма NO (нитрита, нитрата) при хемилюминисцентном анализе или газовой хроматографии – масс-спектрометрии. Измерение циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ) позволяет оценить долю NO, имевшего функциональный эффект на эндотелиальные клетки и отличить сниженную продукцию NO от повышенной деградации. Концентрации данных ве-

ществ очень малы, отмечается значительная зависимость от других источников нитрита и нитрата, в том числе пищевых, в связи с чем клиническое применение этого метода значительно ограничено.

Эндотелин -1 (ЕТ -1) – это эндотелиальный пептид с вазоконстрикторными и митогенными свойствами. Считается, что повышенный уровень ЕТ-1 связан с повреждением эндотелиоцитов и может считаться маркером ЭД. Однако, учитывая значительные колебания у людей, независимо от сосудистого статуса, применение ЕТ-1 как независимого маркера невозможно, так как отличается большой неточностью.

Фактор Виллебранда – гликопротеин, синтезирующийся преимущественно эндотелиальными клетками. Уровень данного фактора коррелируется с выраженностью факторов риска атеросклероза, устранение которых сопровождается его снижением. Повышение уровня фактора Виллебранда свидетельствует либо об эндотелиальном повреждении, либо о повышенной активации эндотелиоцитов.

Тканевой активатор плазминогена (ТРА), ингибитор активатора плазминогена-1 (РА 1-1) – маркеры ЭД. Повышение их уровня отмечается при ЭД и повышенном риске атеросклероза или его осложнений. К адгезивным молекулам относятся адгезивная молекула сосудистой стенки – 1 (VCAM-1), эндотелиально -лейкоцитарная адгезивная молекула – 1 (E -селектин ), межклеточная адгезивная молекула – 1 (ICAM-1), Р -селектин. Циркулирующие растворимые формы адгезивных молекул обнаруживаются в плазме, повышены при воспалительных заболеваниях, измеряются иммунологическими методами.

*Инвазивное измерение эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса.*

Производится катетеризация коронарных артерий с последующей оценкой исходных ангиограмм, затем интраартериально вводится раствор ацетилхолина в последовательно нарастающих дозах (до создания локальных концентраций от 10<sup>-9</sup> до 10<sup>-6</sup>моль/л) со скоростью 0,8-1,0 мл/мин [2, 23, 63]. Данные концентрации препарата использовались в экспериментах *in vitro*, где было доказано его опосредованное эндотелием действие. При применении данных концентраций ацетилхолина при коронарографии отмечено отсутствие побочных действий, связанных с активацией периферической нервной системы – например, таких, как значимого изменения частоты сердечных сокращений и, в связи с этим, изменения кровотока [38]. Оценивается изменение диаметра сосуда в выбранных сегментах и определенных проекциях после введения каждой дозы [3,23,63]. Исследуются скорость и объем кровотока в коронарных артериях доплеровским датчиком, расположенным на кончике интракоронарного катетера [42]. Его использование способствует выявлению начальных признаков ате-

росклероза: утолщение интимы еще до появления ангиографически значимых сужений.

Весьма интересны исследования, в которых применялись такие методы увеличения кровотока, как: провокация психоэмоционального стресса [63], быстрая предсердная стимуляция [43] или введение папаверина или АХ дистальнее исследуемого сегмента [42]. Данные методы направлены на оценку функции эндотелия. Увеличение кровотока приводит к изменению диаметра сосуда и может отражать нормальную физиологическую реакцию на нагрузку или стресс. Учитываю дороговизну и малодоступность коронароангиографического исследования, данный метод не применяется для наблюдения за изменениями функции эндотелия на фоне проводимого лечения.

#### *Неинвазивные методы исследования функции эндотелия*

Оценка функции эндотелия периферических артерий основана на ультразвуковых методиках измерения диаметра сосуда и окклюзионной плетизмографии для оценки периферического сосудистого сопротивления. Диаметр сосуда обычно измеряют линейным датчиком 7-8 МГц, снабженным доплеровской функцией. Датчик располагают в продольном направлении на фиксированном участке верхней (чаще всего на 2-15 см выше локтевой ямки) или нижней (поверхностная бедренная артерия сразу после бифуркации общей бедренной артерии) конечности. Изображение оценивается в двух режимах: одномерном и двухмерном. Измерения производятся в покое и после действия эндотелий-зависимого стимула (под язык дается таблетка нитроглицерина – 0,5мг), в нескольких последовательных циклах в фазу диастолы. Результат сравнивают с действием эндотелий-независимых вазодилататоров. Данное исследование рекомендуется проводить утром, натощак, с отменой нитратов не менее, чем за 12 часов до начала исследования. Данное исследование не рекомендуется проводить, если у пациента отмечается на момент исследования повышение систолического артериального давления более 170 мм рт. ст., наличие кожных изменений в области локтевого сгиба, а также не рекомендуется проведение данного исследования на фоне мерцательной аритмии. Допплеровским методом, комбинацией двух датчиков, расположенных под углом 120 градусов по отношению друг к другу и 45-60 градусов по отношению к сосуду или одним линейным датчиком измеряют скорость кровотока. [4,8,9,10,35,37]. Степень расширения артерий зависит от исходного диаметра – чем больше сечение, тем менее выражен ответ на стимулы.

Нормальной реакцией считают дилатацию артерии более чем на 10% от исходного диаметра на фоне реактивной гиперемии.

Веноокклюзионная плетизмография позволяет измерить величину кровотока в исследуемых периферических артериях. Тензометрический датчик располагается на верхней трети предплечья или на 10 см ниже локтевой ямки. Предплечье несколько приподнимается над уровнем правого предсердия. Быстрым нагнетанием давления (до 40 мм рт.ст.) в манжетке, расположенной проксимальнее локтевого сгиба, создается венозная окклюзия. Кровообращение кисти прекращается с помощью манжетки, наложенной на запястье, в которой создается давление на 50 мм рт.ст. больше систолического за 1 минуту и на все время исследования для исключения влияния артериовенозных шунтов [36,47,53,54,57]. Одновременно прямым методом измеряется артериальное давление. Измерения производятся каждые 15 секунд. Сосудистое сопротивление рассчитывается как отношение артериального давления к величине кровотока. Расчет диаметра сосуда производят с использованием нескольких формул:  $D=2xv (A/p)$ ;  $A=(QxVol/Vx60)$ , где  $A$  – площадь сечения сосуда ( $см^2$ ),  $Q$  – объем кровотока, по результатам плетизмографии (мл/мин  $\times$  100мл),  $Vol$  – объем предплечья (в единицах, получаемых при делении на 100мл),  $V$  – скорость кровотока (см/сек).

Данные измерения диаметра ультразвуковым методом и рассчитанные по формулам при проведении

плетизмографии, как правило, близки. Ошибка измерений при плетизмографии составляет, в среднем, 6,6%, вариабельность измерений диаметра артерий – около 7%.

Кроме АХ, имеется опыт использования реактивной гиперемии, создания гипертермии конечностей и т.п. [54]. Реактивность периферических сосудов изучали при создании условий, имитирующих физическую и эмоциональную нагрузку. Dietz N.M. описал дилатацию плечевых артерий при психоэмоциональном стрессе и установил ведущую роль в этом NO [16]. При измерении тонуса плечевых артерий после статических упражнений показано увеличение диаметра сосудов и объема кровотока, которое было существенно меньше на фоне инфузии L-NMMA [17,22]. Считается, что эффект L-NMMA в основном связан со снижением базальной секреции NO, в то время как его роль в изменении тонуса сосудов при физической нагрузке невелика [19].

Таким образом, на сегодняшний день большая часть полученных результатов исследования дисфункции эндотелия обуславливает необходимость дальнейшего изучения характера взаимосвязи ЭД и ремоделирования сосудов. Несмотря на всю важность проблемы, ЭД остается одной из наименее исследованных разделов экспериментальной и клинической медицины.

### Литература

1. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция - важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов// Терапевтический архив.-1997.-№6.-С.75-78.
2. Першуков И.В., Самко А.Н., Павлов Н.А. Состояние эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой функции неизмененных и малоизмененных коронарных артерий у больных с болевым синдромом в грудной клетке// Кардиология.-2000.-№1.-С.13-19.
3. Сергиенко В.Б., Саютина Е.В., Самойленко Л.Е. и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизмененными и малоизмененными коронарными артериями// Кардиология.-1999.-№1.-С.25-28.
4. Anderson T. J., Uehata A., Gerhard M.D. et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations// J Am Coll Cardiol. - 1995.-№26.-P.1235-1241.
5. Arnal JF, Michel JB, Harrison DG. Nitric oxide in the pathogenesis of hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens 1995;4:1828.
6. Cai H, Harrison DG. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress// Circ Res 2000;87:840.
7. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. Investigation of decreased availability of nitric oxide precursor as the mechanism responsible for impaired endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic patients. JACC 1994;23:844-50.
8. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis// Lancet.- 1992.-№340.-P.III-1115.
9. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults// Circulation.-1993.-V.88.-№1.-P.2149-2155.
10. Clarkson P., Celermajer D.S., Donald A.E. et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels// J Am Coll Cardiol.-1996.-№28.-P.573-579.
11. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, Obeid O A, Kooner JS. Demonstration of Rapid Onset Vascular Endothelial Dysfunction After Hyperhomocysteinemia: An Effect Reversible With Vitamin C Therapy// Circulation 1999;1156-60.
12. Chambers JC, Obeid O A, Kooner JS. Physiological Increments in Plasma Homocysteine Induce Vascular Endothelial Dysfunction in Normal Human Subjects// Arteriosclerosis 1999;19:2922-27.
13. Cooke JP, Dzau VJ. Nitric oxide synthase: Role in the Genesis of Vascular Disease// Ann Rev Medicine 1997;48:489-509.
14. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans// J. Clin. Invest. 1990;86:228-34.
15. de Hoon J, Willigers JM; Troost J, et al. Vascular effects of 5-HT1B/1D- receptor agonists in patients with migraine headaches// Clin. Pharmacol. Ther. 2000;68:418-26.
16. Dietz N.M., Rivera J.M., Eggner S.E. et al Nitric oxide contributes to the rise in forearm blood flow during mental stress in humans// J/ Physiol/ Lond.-1994.- V.480.-Pt2.-P.361-368.
17. Dyke C.K., Proctor D.N., Dietz N.M., Joyner M.J. Role of nitric oxide in exercise hyperaemia during prolonged rhythmic handgripping in humans// J. Physiol. Lond.-1995.-V.488.-Pt.1.-P.259-265.
18. Dzau VJ. Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease// Hypertension 2001;37:1047.
19. Endo T, Imaizumi T, Tagawa T. et al. Role of nitric oxide in exercise-induced vasodilation of the forearm// Circulation.-1994.-V.90.-№6. P.2886-2890.
20. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;288:373-76.
21. Galle J, Heermeier K. Angiotensin II and oxidized LDL: an unholy

- alliance creating oxidative stress// *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999;14:2585-89.
22. Gilligan D.M., Panza J.A., Kilcoyne CM. et al. Contribution of endothelium- derived nitric oxide to exercise-induced vasodilation// *Circulation.* -1994.-V.90.- №6.-P.2853-2858.
  23. Gilligan D.M., Quyyumi A.A., Cannon-3rd R.O. et al. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women// *Circulation.* -1994.-V.89.-P.2545-2551.
  24. Gimbrone MA. Vascular endothelium: an integrator of pathophysiological stimuli in atherosclerosis// *Am. J. Cardiol.* 1995;75:67B-70B.
  25. Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenosis in patients with first myocardial infarction are not necessary severe// *Eur. Heart J.* 1988;9:1317-23.
  26. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress// *Clin. Cardiol.* 1997;20:11-17.
  27. Hartman J. The Role of Bradykinin and Nitric Oxide in the Cardioprotective Action of ACE// *Ann. Thorac. Surg.* 1995;60:789-92.
  28. Heitsch H, Brovkovych S, Malinski T, Wiemer G. Angiotensin-(1-7)- Stimulated Nitric Oxide and Superoxide Release From Endothelial Cells// *Hypertension* 2001 ;37:72-76.
  29. Hornig B. Bradykinin in human endothelial dysfunction// *Drugs* 1997;54(suppl. 5):42-47.
  30. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of Bradykinin in Mediating Vascular Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Humans // *Circulation* 1997;95:1115-18.
  31. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // *Circulation* 1993;88:2510-16.
  32. Kerr S, Brosnan MJ, McIntyre M, et al. Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: role of the endothelium// *Hypertension* 1999;33:1353-58.
  33. Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M, et al. Role of Endothelin-1 in the Active Constriction of Human Atherosclerotic Coronary Arteries // *Circulation* 2001;104:1114.
  34. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991;95:553-54.
  35. Laurent S., Lacolley P., Brunei P. et al. Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension// *Am J Physiol.* -1990.-№258(Heart Circ Physiol. 27).-P.H1004-H1011.
  36. Linder L., Kiowski W, Btihler F.R., Luscher T.F. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo// *Circulation.* -1990.-V.81.-P.1762-1767.
  37. Liyama K., Nagano M., Yo Y et al. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography// *Am. Heart J.* -1996.-№132.- P.779-782.
  38. Ludmer P.L., Selwin A.P., Shook T.L. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries// *N. Engl. J. Med.* -1986.- №315.-P.1046-1051.
  39. Lusher TE, Barton M. Biology of the endothelium // *Clin. Cardiol.* 1997;10(suppl. II):3-10.
  40. Lucher TF, Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator // *Atherosclerosis* 1995;118(suppl.):S81-90.
  41. Maiorana A, O'Driscoll G, Dembo L, et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure // *Am. J. Physiol.* 2000;279:1999-2005.
  42. Nabel E.G., Selwyn A.P., Ganz P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis// *J. Am. Coll. Cardiol.* -1990.-№16.-P.349-356.
  43. Nishikawa Y., Ogawa S. Importance of nitric oxide in the coronary artery at rest and during pacing in humans// *J. Am. Coll. Cardiol.* -1997.-V.29.-№1.-P.85-92.
  44. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine // *Nature* 1988;333:664-65.
  45. Panza J A, Casino PR, Badar DM, Quyyumi AA. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium- dependent vascular relaxation: abnormal response in patients with essential hypertension // *Circulation* 1993;87:1475-81.
  46. Panza J A, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium- derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension // *Circulation* 1993;87:1468-74.
  47. Panza .TA, Quyyumi AA, Brush JE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // *N. Engl. J. Med.* 1990;323:22-27.
  48. Panza J A, Quyyumi A, Callahan T, et al. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // *JACC* 1993;21:1145-51.
  49. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic Significance of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Patients // *Circulation* 2001;104:191.
  50. Pueyo ME, Gonzalez W, Nicoletti A, et al. Angiotensin II Stimulates Endothelial Vascular Cell Adhesion Molecule-1 via Nuclear Factor B Activation Induced by Intracellular Oxidative Stress // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2000;20:645.
  51. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor // *Am. J. Physiol.* 1986;250:H822-27.
  52. Stamler JS. Redox signaling: nitrosylation and related target interactions of nitric oxide // *Cell* 1994;74:931-38.
  53. Sinoway L.I., Hendrickson C, Davidson W.R. et al. Characteristics of flow- mediated brachial artery vasodilatation in human subjects// *Circ. Res.* -1989.-№64.- P.32-42.
  54. Sudhir K., Jennings G.L., Funder J.W., P.A. Komesaroff. Estrogen enhances basal nitric oxide release in the forearm vasculature in perimenopausal women// *Hypertension.* -1996.-№28.-P.330-334.
  55. Taddei S, Salvetti A. Pathogenic factors in hypertension. Endothelial factors // *Clin. Exp. Hypertens.* 1996; 18:3235.
  56. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L. et al. The role of endothelium in human hypertension // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1998;7:20-39.
  57. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women// *Hypertension.* -1996.-№28.-P.576-582.
  58. The MRIFT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk Factor changes and mortality results // *JAMA* 1982;248:1465-77.
  59. Van Zweiten PA. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation // *Blood Press. Suppl.* 1997;2:67-70.
  60. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium // *N/ Engl. J. Med.* 1990;323:27-36.
  61. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension // *J. Hypertens. Suppl.* 1996;14:83-93.
  62. Vanhoutte PM, Boulanger CM. Endothelium dependent responses in hypertension // *Hypertens. Res.* 1995;18:87-98.
  63. Yeung A.C., Vekshtein V.L, Krantz D.S. et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress// *N. Engl. J. Med.* - 1991.-V.325.-P.1551-1556.
  64. Yoshida A, Nakao S, Kobayashi M, Kobayashi H. Flow-Mediated Vasodilation and Plasma Fibronectin Levels in Preeclampsia // *Hypertension* 2000;36:40G-04.
  65. Zeiher A M, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function // *Circulation* 1995;92:1094-1100.