

Эндотелиальная функция в норме и при патологии

Н.А. ПИЗОВ¹, А.В. ПИЗОВ², О.А. СКАЧКОВА¹, Н.В. ПИЗОВА¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского»: 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1

Информация об авторах:

Пизов Александр Витальевич – к.б.н., доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Пизов Николай Александрович – аспирант кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Скачкова Ольга Александровна – аспирант кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Пизова Наталия Вячеславовна – д.м.н., профессор, кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (4852) 45-81-95; e-mail: pizova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные о состоянии эндотелиальной функции в норме и при различных заболеваниях и состояниях. Описаны основные функции эндотелия в модуляции тонуса сосудов, атромбогенности и тромбогенности сосудистой стенки, регуляции адгезии сосудистой стенки, регуляции роста сосудов. Освещены основные причины, приводящие к формированию эндотелиальной дисфункции, и механизмы, лежащие в ее основе. Приведены данные многочисленных исследований по оценке функции эндотелия при различных заболеваниях. Представлены основные методы медикаментозной и немедикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: функции эндотелия, эндотелиальная дисфункция, хронические заболевания

Для цитирования: Пизов Н.А., Пизов А.В., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии. *Медицинский совет.* 2019; 6: 154-159. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-154-159>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Endothelial function in normal and pathological conditions

Nikolai A. PIZOV¹, Alexander V. PIZOV², Olga A. SKACHKOVA¹, Natalia V. PIZOVA¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 150000, Russia, Yaroslavl, 5, Revolutsionnaya St.

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinskiy»: 150000, Russia, Yaroslavl, Respublikanskaya St., 108/1

Author credentials:

Pizov Alexander Vitalievich – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Pizov Nikolai Alexandrovich – Postgraduate student of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery of the Federal State

Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Skachkova Olga Alexandrovna – Postgraduate student of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Pizova Natalia Vyacheslavovna – Dr. of Sci. (Med), Professor, Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (4852) 45-81-95; e-mail: pizova@yandex.ru

ABSTRACT

The article presents the data on the state of endothelial function in the normally and in various diseases and conditions. The basic functions of endothelium in modulation of vascular tone, atrombogenicity and thrombogenicity of the vascular wall, regulation of vascular wall adhesion, regulation of vascular growth are described. The main causes leading to the formation of endothelial dysfunction and the mechanisms underlying it are highlighted. Numerous studies on the evaluation of endothelial function in various diseases are presented. The basic methods of drug and non-drug correction of endothelial dysfunction are presented.

Keywords: endothelial function, endothelial dysfunction, chronic diseases

For citing: Pizov N.A., Pizov A.V., Skachkova O.A., Pizova N.V. Endothelial function in normal and pathological conditions. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 6: 154-159. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-154-159>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Эндотелий – однослойный пласт плоских клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также полостей сердца. До недавнего времени считалось, что главная функция эндотелия – это полировка сосудов изнутри. С 1980-х годов стало ясно, что эндотелий является не только монослоем, который служит физическим барьером между кровью и подлежащей тканью, но также действует как эндокринный орган, способный вырабатывать и выделять различные метаболически активные вещества. Поэтому термином «функция эндотелия» или «эндотелиальная функция» обозначают способность эндотелиоцитов участвовать в выработке широкого спектра вазоактивных веществ. Термин «эндотелиальная дисфункция» был придуман в середине 80-х годов после крупного прорыва, сделанного R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki [1]. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная заслуга в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы авторами как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями» [2].

Под понятием «эндотелиальная дисфункция» (ЭД) понимается патологическое состояние, в основном характеризующее дисбалансом между веществами с сосудорасширяющими, антимитогенными и антитромбогенными свойствами (эндотелий-зависимые релаксирующие факторы) [3] и веществами с сосудосуживающими, протромботическими и пролиферативными характеристиками (эндотелий-зависимые суживающие факторы) [4]. В конце XX века, в 1998 г., R. Furchgott, L. Ignarro и F. Murad получили Нобелевскую премию в области медицины за открытие роли оксида азота NO как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы. Авторами было установлено, что нитроглицерин и сходные лекарства действуют как вазодилататоры в результате преобразования их, с участием эндотелия, в оксид азота NO, который оказывает основное расслабляющее действие на кровеносные сосуды. Кроме того, молекулы NO ингибируют такие ключевые звенья в развитии атеросклероза, как адгезия и агрегация тромбоцитов, адгезия лейкоцитов и миграция, а также пролиферация клеток гладких мышц. С этого времени стало ясно, что основной причиной артериальной гипертензии (АГ) и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является патология эндотелия [5].

Эндотелий играет важную роль в модуляции тонуса сосудов, синтезируя и высвобождая множество релаксирующих факторов, в том числе сосудорасширяющих простагландинов, NO и фактор гиперполяризации эндотелия (endothelium-dependent hyperpolarization, EDH), а также сосудосуживающих факторов [6, 7]. Оксид азота, простаглицин и фактор гиперполяризации эндотелия являются также потенциальными ингибиторами функции тромбоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов [8, 9]. Также эндотелиоциты синтезируют субстанции, важные для контроля свертывания крови, регуляции

сосудистого тонуса, артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга. Эндотелий способен реагировать на механическое воздействие протекающей крови, величину давления крови в просвете сосуда и степень напряжения мышечного слоя сосуда. Клетки эндотелия чувствительны к химическим воздействиям, которые могут приводить к повышенной агрегации и адгезии циркулирующих клеток крови, развитию тромбоза, оседанию липидных конгломератов. ЭД в основном вызвана снижением производства или действия релаксирующих факторов, вызванных эндотелием, и может стать первым шагом к ССЗ [6].

В зависимости от скорости образования в эндотелии различных факторов (что связано во многом и с их структурой) и по преимущественному направлению выделения этих веществ (внутриклеточная или внеклеточная секреция) вещества эндотелиального происхождения можно разделить на несколько групп [10–14]:

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь: NO, простаглицин.
2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции: фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена (t-PA). Эти факторы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении.
3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия: эндотелин-1 (ЭТ-1), молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1), молекулы адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1), Е-селектин, ингибитор активатора плазминогена (PAI-1).
4. Факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (t-PA), либо являющиеся мембранными белками-рецепторами эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С).

В настоящее время синтезируемые эндотелиоцитами вещества выполняют целый ряд функций и обеспечивают атромбогенность и тромбогенность сосудистой стенки, регуляцию адгезии сосудистой стенки, регуляцию тонуса сосудов, регуляцию роста сосудов. В осуществлении этих функций эндотелия роль веществ, синтезируемых с участием эндотелиоцитов, не всегда однозначна и односторонне направлена (табл.) [15]. Например, эндотелин-1 может играть роль и протромбогенного фактора, и стимулятора роста сосудов. А простаглицин (PGI₂) и оксид азота NO – роль факторов и антитромбоза, и подавления роста и дилатации кровеносных сосудов.

В норме в ответ на различные стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза ряда веществ, приводящих к расслаблению гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки. Важнейшим среди этих факторов является NO, обеспечивающий вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие [16, 17]. В настоя-

- **Таблица.** Функции эндотелиоцитов
- **Table.** Functions of endothelial cells

Факторы гемостаза и анти тромбоза	
Протромбогенные	Анти тромбогенные
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF) Ингибитор активатора плазминогена Фактор Виллебранда (VIII фактор свертывания) Ангиотензин-IV Эндотелин-1	Оксид азота (NO) Тканевой активатор плазминогена (ТРА) Простаглицин (PGI ₂)
Факторы сокращения и расслабления сосудистой стенки	
Констрикторы	Дилататоры
Эндотелин Ангиотензин-II Тромбоксан (ТХА ₂) Простагландин Н ₂	Оксид азота (NO) Эндотелин Простаглицин (PGI ₂) Эндотелиновый фактор деполаризации (EDHF)
Факторы, влияющие на рост сосудов	
Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин-1 Ангиотензин-II Супероксидные радикалы	Оксид азота (NO) Простаглицин (PGI ₂) С-натрийуретический пептид

шее время выявлено, что главной причиной ЭД считается снижение продукции эндотелиального NO [18]. Молекула NO способна стимулировать релаксацию гладкомышечных волокон [19], ингибировать агрегацию тромбоцитов [20], адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам [21] и обеспечивать сохранение функции эндотелиальных клеток-предшественников [22]. Снижение уровня NO нарушает сосудистый гомеостаз, ведет к развитию гипертензии [22], появлению атеросклеротических и тромботических изменений в сосудах и связанных с этим неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [23]. Установлено, что нарушение мультипотентной функции эндотелия наблюдается не только у лиц, имеющих традиционные факторы риска ССЗ. Показано, что хронические воспалительные заболевания и иммунные механизмы развития атеросклероза опосредованы рядом общих воспалительных детерминант [24, 25]. По мнению Р. Bonetti и соавт. [5], эндотелиальный статус можно рассматривать как «интегральный показатель всех атерогенных и атеропротективных факторов».

В качестве основных причин, приводящих к формированию ЭД, рассматривают АГ, сахарный диабет, возраст, курение, гиперлипидемию, генетические дефекты и ишемическо-реперфузионные повреждения эндотелия. Механизмы, лежащие в основе ЭД при АГ, могут различаться в зависимости от наличия гиперхолестеринемии. Действительно, у больных с гиперхолестеринемией было обнаружено нарушение активации метаболического пути L-аргинина [26]. Эти традиционные факторы риска ССЗ рассматриваются с позиции дисфункции эндотелия, при которой имеет место сдвиг в сторону уменьшения вазодилатации, нарастания провоспалительного состояния и

протромботических свойств эндотелия [27]. При этом ЭД носит системный характер, так как показано, что имеется положительная динамика функции эндотелия в ответ на применение статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов, антиоксидантной терапии и улучшение физической активности пациентов [28–31].

В последние десятилетия проведены многочисленные исследования по оценке функции эндотелия при различных заболеваниях. Опубликовано много экспериментальных и клинических работ, посвященных роли ЭД в возникновении и прогрессировании ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, ГБ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ) и др.) [32–34]. Причем ЭД как сама способствует формированию и прогрессированию патологического процесса, так и основное заболевание нередко усугубляет эндотелиальное повреждение [35]. ЭД является одним из самых ранних маркеров [36] и важных патогенетических звеньев [37] атеросклероза. В настоящее время ЭД рассматривают как основной механизм формирования ГБ и ее осложнений (в том числе атеросклероза) [38, 39]. Эндотелий вовлекается в патологический процесс на наиболее ранних стадиях гипертонической болезни (ГБ) [40]. По данным Л.А. Лапшиной и соавт. [41], уровень ЭТ-1 в плазме крови у пациентов при начальных стадиях ГБ достоверно превышает таковой у здоровых лиц. Одним из проявлений ЭД у больных ГБ является снижение эндотелийопосредованной дилатации артерий [42].

ЭТ-1 может играть важную роль в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки, что подтверждается результатами исследования больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда (ИМ) [43, 44]. При острой ишемии миокарда уровень ЭТ-1 в системном кровообращении существенно повышается [45], что может привести к существенному снижению коронарного кровотока [46]. Содержание ЭТ-1 в плазме крови является более достоверным показателем, чем содержание норадреналина [47]. У пациентов с острым ИМ уровень ЭТ-1 является предиктором тяжести течения заболевания [48]. Даже при неосложненном течении ИМ концентрация ЭТ-1 уже в первые сутки заболевания значительно повышается и сохраняется на этом уровне до конца острого периода [49].

На наличие ЭД у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), развившейся вследствие ГБ и ИБС, указывают ряд авторов [50, 51]. По данным Н.В. Карсанова [52], содержание ЭТ-1 у больных ИБС и мерцательной аритмией нарастает по мере прогрессирования ХСН. При сравнении уровней ЭТ-1 в плазме крови пациентов с ХСН разной этиологии наибольшие его значения были зарегистрированы в группе пациентов с ИБС + хроническое обструктивное заболевание легких, у которых отмечена положительная корреляция уровней эндотелина с давлением в легочной артерии [53].

Наличие ЭД отмечается и у лиц молодого возраста с ССЗ. Так, В.Г. Панасенко с соавт. у 137 пациентов с ишемической болезнью сердца молодого возраста выявили нарушения баланса вазодилататоров/вазоконстрикторов,

продуцируемых локально эндотелием, и показали, что у пациентов в возрасте от 32 до 40 лет наблюдалось достоверно значимое увеличение гомоцистеина. Авторами было отмечено, что выраженность дисфункции эндотелия находилась в тесной корреляции с данным показателем [54].

В другом исследовании В.В. Машин с соавт. [55] обследовали 229 больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, включая хронические формы цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), преимущественно в виде дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). Из них у 113 (49%) больных была диагностирована АГ, у 74 (32%) было выявлено сочетание АГ и ИБС (постинфарктный кардиосклероз и/или стабильная стенокардия напряжения) и у 42 (18%) – сочетание АГ со стенозом устья аорты (ревматического либо дегенеративного характера). Средний возраст больных составил $50,3 \pm 13,2$ года. При сочетании АГ и ИБС отмечается наиболее отчетливое снижение функционального сосудистого резерва головного мозга и эндотелиальной функции, что можно объяснить негативным взаимоусиливающим влиянием гипертонических и атеросклеротических изменений. При обследовании больных, страдающих АГ в сочетании с ИБС или приобретенными пороками сердца, следует учитывать высокую вероятность существования хронических сосудистых церебральных расстройств на фоне усугубления нарушений эндотелиальной функции и реактивности мозговых артерий.

Нарушение функции эндотелия может иметь немаловажное значение также и в механизмах формирования острого ишемического повреждения головного мозга [56]. По мнению J. Vita, J. Keaneу [57], повышение плазменной концентрации ЭТ-1 является маркером острого церебрального инфаркта. Также происходят изменения уровня ЭТ-1 у больных с кардиоэмболическим инсультом на фоне сопутствующей хронической недостаточности кровообращения [58].

Таким образом, в настоящее время в литературе можно найти сообщения о том, что нарушения функционального состояния эндотелия могут иметь место не только при АГ [59]; ХСН [36, 60]; ИБС [61, 62]; цереброваскулярной патологии [63], но и при очень широком круге заболеваний и состояний: бронхиальной астме и других хронических заболеваниях легких [64]; гиперхолестери-

немии на фоне атеросклероза, метаболического синдрома [65, 66]; сахарном диабете [67]; заболеваниях почек [68] и печени [69]; ревматоидных заболеваниях [70]; остеоартрозе [71]; гипоэстрогенных состояниях [72]; злоупотреблении курением [73]; в пожилом возрасте [74]. А непосредственными причинными факторами, способствующими формированию дисфункции эндотелия, в зависимости от характера основного заболевания могут выступать [75, 76]:

- гемодинамические нарушения (пристеночное напряжение сдвига, неритмичное воздействие пульсовой волны);
- хроническая гипоксия;
- свободно-радикальное повреждение;
- дислиппротеидемии;
- гипергомоцистеинемия;
- эндогенные и экзогенные интоксикации.

Методы коррекции ЭД могут быть разделены на две группы [77, 78]:

- 1) устранение агрессивных для эндотелия факторов (гиперлипидемии, гипергликемии, инсулинорезистентности, постменопаузальных гормональных изменений у женщин, высокого артериального давления, курения, малоподвижного образа жизни, ожирения) и, таким образом, модификации и уменьшения оксидативного стресса;
- 2) нормализация синтеза эндотелиального NO.

К настоящему времени наиболее полно изучено влияние на функциональное состояние эндотелия препаратов статинов, которые хорошо себя зарекомендовали в комплексном лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний [61], профилактике церебральных инсультов [79] и осложнений сахарного диабета II типа [80]. Помимо статинов, в той или иной мере выраженный корригирующий эффект на нарушенную функцию эндотелия при комплексном лечении лиц с различными ССЗ могут оказывать препараты, тормозящие β -окисление жирных кислот [81, 82]; донатор оксида азота L-аргинин [83]; антиоксидантные витамины С и Е [84]; фолиевая кислота [85]; ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II [61]; β -адреноблокаторы [86, 87]; блокаторы рецепторов к эндотелину [88]; эмоксипин, элтацин, левокарнитин, мелатонин, препараты селена [72].



Поступила/Received 15.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Furchgott R.F. and Zawadzki J.V. The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373–376.
2. Zeiher A.M., Drexler H., Wollschlaeger H., et al. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989;14:1181–90.
3. Flammer A.J., Luscher T.F. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch*. 2010;459:1005–13.
4. Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDCFs. *Pflugers Arch*. 2010;459: 1015–23.
5. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23:168–75.
6. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiologica (Oxf)*. 2017;219:22–96.
7. Shimokawa H. Williams Harvey lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities - from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2014;35:3180–3193.
8. Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса. *Украинский терапевт. журн.* 2004;1:14–21. [Babak O.Y., Shaposhnikova Y.N., Nemtsova V.D. Arterial hypertension and coronary heart disease - endothelial dysfunction: the current state of the issue. *Ukrainian therapeutical journal [Ukrainskij terapevt. zhurn.]*. 2004;1:14–21. (In Russ.)]
9. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология*. 2005;12:62–67. [Markov H.M. Molecular mechanisms of vascular endothelial dysfunction. *Cardiology [Kardiologija]*. 2005;12:62–67. (In Russ.)]
10. Rizvi A.A. Cytokine biomarkers, endothelial inflammation, and atherosclerosis in the metabolic syndrome: emerging concepts. *Am. J. Med. Sci.* 2009;338(4):310–318.

11. Vanhoute P.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ. J.* 2009;73(4):595-601.
12. Versari D., Daghini E., Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2009;32(Suppl 2):S314-S321.
13. Versari D., Daghini E., Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br. J. Pharmacol.* 2009;157(4):527-536.
14. Каштанова Е.В. Патогенетически значимые биомаркеры коронарного атеросклероза и его осложнений. Дисс докт биол наук. Новосибирск. 2016, 197 с. [Kashtanova E.V. Pathogenetically significant biomarkers of coronary atherosclerosis and its complications. Diss. Of Dr. of Sci. (Bio). Novosibirsk. 2016, 197 p.] (In Russ.)
15. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Манасян С.Г., Сердюков С.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016;12(6):733-742. [Shabrov A.V., Apresyan A.G., Dobkes A.L., Ermolov S.Y., Ermolova T.V., Manasyan S.G., Serdyukov S.V. Modern methods of evaluation of endothelial dysfunction and possibilities of their application in practical medicine. *Rational pharmacotherapy in cardiology [Racional'naja farmakoterapija v kardiologii].* 2016;12(6):733-742.] (In Russ.)
16. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997;20:3-10.
17. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002;105:546-9.
18. Марчук В.Л., Соболюк Н.В., Бочанцев С.В. Ревматические заболевания и эндотелиальная функция. *Вопросы современной педиатрии.* 2018;17(2):126-132. [Marchuk V.L., Sobolyuk N.V., Bochantsev S.V. Rheumatic diseases and endothelial function. *Issues of modern pediatrics [Voprosy sovremennoj pediatrii].* 2018;17(2):126-132.] (In Russ.)
19. Feletou M., Kohler R., Vanhoute P.M. Nitric oxide: orchestrator of endothelium-dependent responses. *Ann Med.* 2012;44(7):694-716.
20. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res.* 2001;88(8):756-762.
21. Hossain M., Qadri S.M., Liu L. Inhibition of nitric oxide synthesis enhances leukocyte rolling and adhesion in human microvasculature. *J Inflamm (Lond).* 2012;9(1):28.
22. Aicher A., Heeschen C., Mildner-Rihm C., et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med.* 2003;9(11):1370-1376.
23. Walsh T., Donnelly T., Lyons D. Impaired endothelial nitric oxide bioavailability: a common link between aging, hypertension, and atherogenesis? *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(1):140-145.
24. Stevens R.J., Douglas K.M., Saratzis A.N., Kitas G.D. Inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Mol Med.* 2005;7(7):1-24.
25. Montecucco F., Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(1):11-22.
26. Panza J.A., Casino P.R., Kilcoyne C.M. et al. Role of endothelium - derived nitric oxide in the abnormal endothelium - dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation.* 1993;87:1468-1474.
27. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9(10):1057-1069.
28. Treasure C.B., Klein J.L., Weintraub W.S., et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1995;332(8):481-487.
29. Mancini G.B., Henry G.C., Macaya C., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation.* 1996;94(3):258-265.
30. Ting H.H., Timimi F.K., Haley E.A., et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia. *Circulation.* 1997;95(12):2617-2622.
31. Hambrecht R., Wolf A., Gielen S., et al. Effects of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342(7):454-460.
32. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis? *Circulation.* 2004;109:1127-1133.
33. Соболева Г.Н., Порожа А.Н., Шумилина М.В., Бузиашвили Ю.И., Карпов Ю.А. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: вазопротективные эффекты β-блокаторов нового поколения. *PMЖ.* 2001;9(18):754-758. [Soboleva G.N., Rogoza A.N., Shumilina M.V., Buziashvili Y.I., Karpov Y.A. Endothelial dysfunction in arterial hypertension: vasoprotective effects of new generation β-blockers. *RMJ [RMZh].* 2001;9(18):754-758.] (In Russ.)
34. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы. *Внутренняя медицина.* 2008;2(8):36-41. [Biletsky S.V. Endothelial dysfunction and cardiovascular pathology. *Internal medicine [Vnutren'nijaja medicina].* 2008;2(8):36-41.] (In Russ.)
35. Новикова Н.А. Дисфункция эндотелия - новая мишень медикаментозного воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Врач.* 2005;8:51-53. [Novikova N.A. Endothelial dysfunction - a new target of medical influence in cardiovascular diseases. *Doctor [Vrach].* 2005;8:51-53.]
36. Katz S.D., Hryniewicz K., Hriljac I. et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2005;111:310-314.
37. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: Atherosclerosis. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1999;31:23-37.
38. Визир В.А., Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения. *Укр. мед. часопис.* 2000;4:23-33. [Vizir V.A., Berezin A.E. Role of endothelial dysfunction in the formation and progression of arterial hypertension. Prognostic significance and treatment perspectives. *Ukr. med. journal [Ukr. med. chasopis].* 2000;4:23-33.] (In Russ.)
39. Намаканов Б.А., Расулов М.М. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии - фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2005;6:98-101. [Namakanov B.A., Rasulov M.M. Endothelial dysfunction in arterial hypertension is a risk factor for cardiovascular complications. *Cardiovascular therapy and prophylaxis [Kardiovaskularnaja terapija i profilaktika].* 2005;6:98-101.] (In Russ.)
40. Поливода С.Н., Колесник Ю.М., Черепок А.А. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни: Практическое руководство. К.: Четверта хвиля, 2005. 800 с. [Polyvoda S.N., Kolesnik Yu.M., Cherepok A.A. Target-organ damage in hypertension: Practical guide. C.: Fourth wave, 2005. 800 p.] (In Russ.)
41. Лапшина Л.А., Молодан В.И., Шевченко О.С., Немцова В.Д. Эндотелиальная дисфункция при начальных стадиях артериальной гипертензии и способы ее немедикаментозной коррекции. *Укр. терапевт. журн.* 2001;3(4):39-42. [Lapshina L.A., Molodan V.I., Shevchenko O.S., Nemtsova V.D. Endothelial dysfunction at the initial stages of arterial hypertension and methods of its non-medicamentous correction. *Ukr. therapeutic journal [Ukr. terapevt. zhurn].* 2001;3(4):39-42.] (In Russ.)
42. Поливода С.Н., Черепок А.А., Сычев Р.А. Влияние амлодипина на функцию эндотелия у больных с гипертонической болезнью: клинические эффекты и патофизиологические механизмы. *Укр. кардиол. журн.* 2007;4:46-49. [Polyvoda S.N., Cherepok A.A., Sychev R.A. Influence of amlodipine on endothelial function in patients with hypertension: clinical effects and pathophysiological mechanisms. *Ukr. cardiol. journal [Ukr. kardiol. zhurn].* 2007;4:46-49.] (In Russ.)
43. Лутай М.І., Слободський В.А., Гавриленко Т.І. та ін. Концентрація ендотеліну-1 в плазмі крові корелює з вираженістю клінічних проявів стабільної стенокардії напруження. *Укр. мед. часопис.* 2004;4(42):105-108. [Lutai M.I., Slobodsky V.A., Gavrilenko T.I. etc. Concentration of endothelin-1 in blood plasma correlates with the severity of clinical manifestations of stable angina pectoris. *Ukr. med. journal [Ukr. med. chasopis].* 2004; 4 (42): 105-108.] (In Russ.)
44. Tomoda H. Plasma endothelin-1 in acute myocardial infarction with heart failure. *Am. Heart. J.* 1993;125:667-672.
45. Khare A., Shetty S., Ghosh K. Evaluation of markers of endothelial damage in case of young myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2005;18:375-380.
46. Levin E.R. Endothelins. *New Engl. J. Med.* 1995;10(6):356-363.
47. Hang G., Koenig W., Hoehner M. et al. Direct enzyme immunometric measurement of plasma big endothelin-1 concentrations and correlations with indicators of left ventricular function. *Clin. Chem.* 1998;44:239-243.
48. Алмазов В.А., Беркович О.А., Сытнікова М.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с декомпенсацией ишемической болезни сердца в разном возрасте. *Кардиология.* 2001;41(5):26-29. [Almazov V.A., Berkovich O.A., Sytnikova M.Yu. et al. Endothelial dysfunction in patients with the debut of coronary heart disease at different ages. *Cardiology [Kardiologija].* 2001;41(5):26-29.] (In Russ.)
49. Nystrom T., Nygren A., Sjöholm A. Persistent endothelial dysfunction is related to elevated C-reactive protein levels in type II diabetic patients after acute myocardial infarction. *Clin. Science.* 2005;12:121-128.
50. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужчи́ль О.В. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболитического ряда милдронатом. *Рос. кардиол. журн.* 2005;4:68-71. [Geychenko V.P., Kuryata A.V., Muzhchil O.V. Endothelial dysfunction in heart failure with preserved systolic function and its correction with the preparation of metabolic series of meldonate. *Ros. cardiol. journal [Ros. kardiol. zhurn].* 2005;4:68-71.] (In Russ.)
51. Россошанская С.И. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической сердечной недостаточностью и ее изменения на фоне терапии различными β-адреноблокаторами. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2004;3(4):11-16. [Rossoshanskaya S.I. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure and its changes on the background of therapy with different β-adrenoblockers. *Regional circulation and microcirculation [Regionarnoe krovoobrashchenie i mikroциркуляция].* 2004;3(4):11-16.] (In Russ.)

52. Карсанов Н.В. Эндотелиальная дисфункция, редокс-потенциал системы энергетического обеспечения и синтез альдостерона при хронической сердечной недостаточности с мерцательной аритмией и без нее. *Рос. кардиол. журн.* 2003;4(42):28–31. [Karsanov N.V. Endothelial dysfunction, redox potential of energy supply system and aldosterone synthesis in chronic heart failure with and without atrial fibrillation. *Rus. cardiol. journ. [Ros. kardiol. zhurn.]* 2003;4(42):28–31.] (In Russ.)
53. Прибылов С.А. Легочная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и их коррекция лизиноприлом у больных с сердечной недостаточностью при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. *Кардиология.* 2006;46(9):36–40. [Pribylov S.A. Pulmonary hypertension, endothelial dysfunction and their correction with lisinopril in patients with heart failure combined with coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiology [Kardiologija]*. 2006;46(9):36–40.] (In Russ.)
54. Панасенко В.Г., Мироненко С.П., Караськов А.М., Пустоветова М.Г. Маркеры эндотелиальной дисфункции в динамике ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста. Электронное периодическое издание. *Медицина и образование в Сибири.* 2011;6. http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=543. [Panasenkov V.G., Mironenko S.P., Karaskov A.M., Pustovetova M.G. Markers of endothelial dysfunction in dynamics of ischemic heart disease in young people. Electronic periodical. *Medicine and education in Siberia [Medicina i obrazovanie v Sibiri]*. 2011;6. http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=543.] (In Russ.)
55. Машин В.В., Фонакин А.В., Машин В.В., Васицкий Н.Р., Асадуллаева М.М., Атаян А.С. Церебральная гемодинамика и состояние эндотелиальной функции у больных с артериальной гипертензией и кардиальной патологией. *Артериальная гипертензия.* 2009;15(4):419–423. [Mashin V.V., Fonyakin A.V., Mashin V.V., Vasitskiy N.R., Asadullayeva M.M., Atayan A.S. Cerebral hemodynamics and endothelial function in patients with arterial hypertension and cardiac pathology. *Arterial hypertension [Arterial'naja gipertenzija]*. 2009;15(4):419–423.] (In Russ.)
56. Домашенко М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. 2006; 32 с. [Domashenko M.A. Endothelial dysfunction in acute ischemic stroke period. extended abstract of Cand. Sci. Dissertation. 2006; 32 p.] (In Russ.)
57. Vita J., Keane J. Endothelial dysfunction: a barometer for cardiovascular risk. *Circulation.* 2002;106:640–643.
58. Дубенко О.Е., Жмуро А.И., Лозик Т.И. Уровень эндотелина у больных кардиоэмболическим инсультом с хронической недостаточностью кровообращения. Республиканська науково-практична конференція «Нові в патогенезі, діагностиці та лікуванні хронічної недостатності кровообігу». Харків. *Український терапевтичний журнал.* 1999;1(1):52–53. [Dubenko O.E., Zhmuro A.I., Lozyk T.I. Endothelin level in patients with cardioembolic stroke with chronic circulatory insufficiency. Republican Scientific and Practical Conference «New in the pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic blood circulation insufficiency». Kharkiv. *Ukrainian Therapeutic Journal. [Ukrains'kij terapeutichnij zhurnal]*. 1999; 1 (1): 52–53.] (In Russ.)
59. Schmieder R.E. Endothelial dysfunction: how can one intervene at the beginning of the cardiovascular continuum? *J. Hypertens.* 2006;24(2):31–5.
60. Giannattasio C., Achilli F., Grappiolo A. et al. Radial artery flow-mediated dilatation in heart failure patients: effects of pharmacological and nonpharmacological treatment. *Hypertension.* 2001;38:1451–5.
61. Галенко А.С. Оценка эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца и возможности ее фармакологической коррекции: Дис. ... канд. мед. наук. СПб; 2005. [Galenko A.S. Evaluation of endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease and possibility of its pharmacological correction: Dis. ... Cand. medical sciences. St. Petersburg; 2005.] (In Russ.)
62. Kawano H., Ogawa H. Endothelial function and coronary spastic angina. *Intern. Med.* 2005;44(2):91–9.
63. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородная А.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции. *Международный неврологический журнал.* 2007;2(12):15–20. [Voloshin P.V., Malakhov V.A., Zavgorodnaya A.N. Endothelial dysfunction in patients with cerebral ischemic stroke: sex, age, severity of the disease, new possibilities of medical correction. *International neurological journal [Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal]*. 2007;2(12):15–20.] (In Russ.)
64. Маркова М.А., Чучалин А.Г., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: что первично? *Пульмонология.* 2011; 6: 73–79. [Markova M.A., Chuchalin A.G., Avdeev S.N. Arterial rigidity and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: what is first? *Pulmonology [Pul'monologija]*. 2011; 6: 73–79.] (In Russ.)
65. Мазуров В.И., Якушева В.А. Эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме. *Эфферентная терапия.* 2006;12(3):19–24. [Mazurov V.I., Yakusheva V.A. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Efferent therapy [Efferentnaja terapija]*. 2006;12(3):19–24.] (In Russ.)
66. Patti G., Melfi R., Di Sciascio G. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis and in clinical practice of atherosclerosis. Current evidences. *Recenti Prog. Med.* 2005;96(10):499–507.
67. Tibirica E., Rodrigues E., Cobas R.A., Gomes M.B. Endothelial function in patients with type 1 diabetes evaluated by skin capillary recruitment. *Microvascular Research.* 2007;73(Issue 2):107–12.
68. Migliacci R., Falcinelli F., Imperiali P. Endothelial dysfunction in patients with kidney failure and vascular risk factors: acute effects of hemodialysis. *Ital. Heart. J.* 2004;5(5):371–7.
69. Булатова И.А., Шекотова А.П., Третьякова Ю.И. Дисфункция эндотелия при хронических диффузных заболеваниях печени. *Казанский медицинский журнал.* 2009;90(1):46–8. [Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Tret'yakova Y.I. Endothelial dysfunction in chronic diffuse liver diseases. *Kazan Medical Journal [Kazanskiy medicinskiy zhurnal]*. 2009;90(1):46–8.] (In Russ.)
70. Хусаинова Д.К. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом. *Казанский медицинский журнал.* 2005;86(1):42–6. [Khusainova D.K. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Kazan Medical Journal [Kazanskiy medicinskiy zhurnal]*. 2005;86(1):42–6.] (In Russ.)
71. Цвингер С.М., Говорин А.В., Алексеенко Е.О. Маркеры эндотелиальной дисфункции при остеоартрозе. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2009;3:9–11. [Zwinger S.M., Govorin A.V., Alekseyenko E.O. Endothelial dysfunction markers in osteoarthritis. *Far Eastern medical journal [Dal'nevostochnyj medicinskiy zhurnal]*. 2009;3:9–11.] (In Russ.)
72. Карпов Ю.А., Соболева Г.Н. Коррекция нарушенной функции сосудистого эндотелия у женщин в период менопаузы: какой препарат лучше? *PMJ.* 2001;9(9):27–31. [Karpov Y.A., Soboleva G.N. Correction of impaired vascular endothelium function in women during menopause: which drug is better? *PMJ [RMZh]*. 2001;9(9):27–31.] (In Russ.)
73. Neunteufl T., Heher S., Kostner K. et al. Contribution of nicotine to acute endothelial dysfunction in long-term smokers. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39(2):251–6.
74. Вишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция и возраст. *Врачебная практика.* 2003;4:5–10. [Vishnevskaya V.Yu. Endothelial dysfunction and age. *Medical practice [Vrachebnaja praktika]*. 2003;4:5–10.] (In Russ.)
75. Feletou M., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006;21:377–85.
76. Landmesser U., Harrison D.G., Drexler H. Oxidant stress – a major cause of reduced endothelial nitric oxide availability in cardiovascular disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006;62(Suppl. 13):13–9.
77. Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc. J. Afr.* 2012;23(4):222–231.
78. Chhabra N. Endothelial dysfunction – a predictor of atherosclerosis. *Internet J. Med. Update.* 2009;4(1):33–41.
79. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in anglo-scandinavian cardiac outcomes trial. Lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized trial. *Lancet.* 2003;361:1149–58.
80. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:685–96.
81. Заславская Р.М., Лилица Г.В., Щербань Э.Ф. и др. Эффективность метаболической терапии пожилых больных ишемической болезнью сердца. М.: Медпрактика-М, 2010. [Zaslavskaya R.M., Lilita G.V., Shcherban' E.F., etc. Effectiveness of metabolic therapy for elderly patients with coronary heart disease. Moscow: Medpraktika-M, 2010.] (In Russ.)
82. Koryagina N.A. Effects of mildronate in the complex antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation and ventricular arrhythmia in patients with ischemic heart disease. Ph.D. Thesis in Medical Sciences. Perm; 2007 (In Russ.)
83. Pretnar-Oblak J., Zaletel M., Zvan B. et al. Cerebrovascular reactivity to L-arginine in patients with lacunar infarction. *Cerebrovasc. Dis.* 2006;21(3):180–6.
84. Rodriguez J.A., Grau A., Eguinoa E. et al. Dietary supplementation with vitamins C and E prevents downregulation of endothelial NOS expression in hypercholesterolemia in vivo and in vitro. *Atherosclerosis.* 2002;165(1):33–40.
85. Clarke R., Armitage J. Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplementation. *Sem. Thromb. Haemost.* 2000;26(3):341–8.
86. Усманов Р.И., Нуритдинова Н.Б., Зуева Е.Б. Дисфункция эндотелия и ремоделирование левого желудочка при сердечной недостаточности и их коррекция небивололом. *Российский кардиологический журнал.* 2002;2:38–41. [Usmanov R.I., Nuritdinova N.B., Zueva E.B. Endothelial dysfunction and remodeling of the left ventricle in heart failure and their correction by nebivolol. *Russian Cardiology Journal [Rossijskij kardiologicheskij zhurnal]*. 2002;2:38–41.] (In Russ.)
87. Matsuda Y., Akita H., Terashima M. et al. Carvedilol improves endothelium-dependent dilatation in patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2000;140(5):753–9.
88. Bohm F., Beltran E. Endothelin receptor blockade improves endothelial function in atherosclerotic patients on angiotensin converting enzyme inhibition. *J. Intern. Med.* 2005;257(3):263–71.