

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.1:616-018.74-092  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22685

## РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

О.Г. Радайкина, А.П. Власов, Н.А. Мышкина

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет  
им. Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

e-mail: Olgarus5@yandex.ru

*Обзор литературы посвящен роли эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно-сосудистых заболеваний: гипертонической болезни, атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности. Цель обзора – определить вклад дисфункции эндотелия в патогенез данных заболеваний.*

*Эндотелий рассмотрен как единый паракринный орган, распределенный по всей поверхности человеческого тела. Проанализировано функционирование эндотелия в физиологических условиях и факторы, влияющие на нарушение его функционирования. Описана выработка эндотелиальными клетками разнонаправленных медиаторов, в т.ч. оксида азота, и вскрыты их функции. Оксид азота представлен как универсальный ключевой ангиопротективный фактор и антиатеросклеротический агент. Выявлена определяющая роль гемодинамического фактора в выработке оксида азота на начальных этапах гипертонической болезни. Описан процесс синтеза оксида азота, образования промежуточных веществ и их влияния на сосуды. Установлено модулирующее влияние оксида азота на другие медиаторы, его участие в регуляции ремоделирования и развития атеросклеротических изменений сосудистой стенки. Рассмотрена реакция эндотелия на снижение выработки оксида азота в ответ на действие факторов, приводящих к повреждению эндотелия. Выявлена роль других вазодилатирующих агентов при снижении уровня оксида азота. В частности, роль ангиотензина II, оказывающего мощное вазоконстрикторное действие на артериальные сосуды, стимулирующего выработку цитокинов и тем самым инициирующего воспалительный процесс в сосудистой стенке. Рассмотрены некоторые медикаментозные и немедикаментозные пути улучшения функций эндотелия.*

*Ключевые слова:* эндотелий, дисфункция эндотелия, оксид азота, патология сердечно-сосудистой системы.

Новое представление о процессе развития патологии в цепи сердечно-сосудистого континуума обусловило активное изучение сосудистого эндотелия. Многочисленными исследованиями доказана роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в возникновении и развитии ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) [1–5].

Впервые о самостоятельной роли сосудистого эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье Furchgott и Zawadzki, опубликованной в журнале Nature в 1980 г. 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 «серечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями».

Последующие исследования доказали, что эндотелий – это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая

атеросклероз, АД, ИБС, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), и который участвует в воспалительных реакциях, аутоиммунных процессах, в развитии диабета, тромбоза, сепсиса, росте злокачественных опухолей и т.д.

Цель данного обзора – рассмотреть вклад дисфункции эндотелия в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний и возможные пути воздействия на ЭД.

ЭД является одним из самых ранних признаков поражения сосудов и обычно обнаруживается прежде, чем проявляется любой ангиографический или ультразвуковой признак поражения сосудов.

Исследования последних лет убедительно показали важную и самостоятельную роль эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Механизм участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний многогранен и связан не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с участием в процессе атерогенеза, тромбообразования, защиты целостности сосудистой стенки и т.д.

В привычном человеческому сознанию виде эндотелий представляет собой орган массой 1,5–1,8 кг (сопоставимой с массой печени) или непрерывный монослой эндотелиальных клеток длиной 7 км; площадь поверхности эндотелия составляет около 600 м<sup>2</sup> (площадь футбольного поля), количество клеток –  $1 \times 10^{10}$  [4, 7]. Эта тонкая полупроницаемая мембрана, выстилающая изнутри сердце и сосуды, непрерывно вырабатывает огромное количество важнейших биологически активных веществ, поэтому в настоящее время комплекс клеток эндотелия рассматривают как гигантский паракринный орган, распределенный по всей поверхности человеческого тела [4, 8].

Эндотелий вырабатывает вазодилататоры и антиагреганты (оксид азота (NO), брадикинин, простаглицлин, простагландин E<sub>2</sub>, эндотелиальный фактор гиперполяризации), вазоконстрикторы и проагреганты (эндотелин-1, ангиотензин II (АТ II), серотонин, простагландин F<sub>2α</sub>, лейкотриены C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, тромбоксан A<sub>2</sub>), гепарин, активаторы плазминогена, фак-

торы роста [7, 9, 10]. Он обладает сосудодвигательной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, тромболитической, противовоспалительной, антиоксидантной и антипролиферативной активностью, ему принадлежит чрезвычайно важная роль в развитии атеросклеротических изменений сосудистой стенки, ремоделировании сосудов, ангиогенезе [11, 12].

Эндотелий выполняет барьерную функцию, заключающуюся в поддержании гомеостаза путем сохранения динамического равновесия ряда разнонаправленных процессов.

В норме в ответ на раздражающие стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза ряда веществ, приводящих к расслаблению гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки. Важнейшим среди этих веществ является NO, обеспечивающий вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие [10]. Оксид азота синтезируется из гуанидинового атома азота L-аргинина NO-синтазой [2, 13]. В синтезе NO участвует также ацетилхолин, стимулирующий рецепторы на мембранах клеток эндотелия [14, 15]. В ГМК гуанилатциклаза превращает NO в циклический гуанозинмонофосфат. Последний приводит к дилатации кровеносных сосудов, в т.ч. венечных артерий [1, 13].

Помимо вазодилатирующей, NO выполняет ряд других важных функций: модулирует высвобождение вазоактивных медиаторов, ингибирует адгезию лейкоцитов, участвует в регуляции ремоделирования сосудистой стенки, подавляет экспрессию провоспалительных генов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, ингибирует миграцию и пролиферацию ГМК [16].

В физиологических условиях преобладает высвобождение факторов расслабления. В нормально функционирующем эндотелии небольшое количество NO постоянно выделяется для поддержания сосудов в состоянии дилатации. Одним из основных стимуляторов синтеза NO является брадикинин, образующийся в крови под воздействием ферментов калликреина и XII фактора свертывания крови.

Брадикинин наряду с NO является основным модулятором вазодилатации [17]. Однако в периферических венах и больших церебральных артериях нормальный эндотелий склонен высвобождать вазоконстрикторные вещества (супероксид-анион, тромбоксан A<sub>2</sub>) [2].

В интактном эндотелии основным физиологическим стимулом к высвобождению NO является давление потока крови на стенку сосуда. В местах турбулентного потока крови нарушается нормальное (вдоль сосуда) ориентирование клеток эндотелия и уменьшается выделение NO. Именно гемодинамический фактор при гипертонической болезни является одним из главных в инициации раннего атеросклеротического поражения сосудов [10].

Кроме NO, к другим вазодилатирующим агентам, образующимся в эндотелии, относятся простаглицлин, эндотелиальный фактор гиперполяризации, натрийуретический пептид С-типа и др. Считается, что действие этих факторов становится важным агентом регуляции сосудистого тонуса при снижении уровня NO [4, 11].

В последние годы публикуется много экспериментальных и клинических работ, посвященных роли ЭД в возникновении и прогрессировании ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, АГ, ИБС, инфаркт миокарда и др.) [9, 11]. Некоторые исследователи связывают проявления дисфункции эндотелия с недостатком продукции или биодоступности NO в стенке артерий [15], другие – с дисбалансом между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов – с другой [16]. Основную роль в механизме развития ЭД играют окислительный стресс [18], продукция мощных вазоконстрикторов (эндпероксида, эндотелины, АТ II), а также цитокинов и фактора некроза опухоли, которые подавляют продукцию NO [19]. При длительном воздействии повреждающих факторов (гемодинамическая перегрузка, гипоксия, интоксикация, воспаление) происходит истощение и извращение функции эндотелия, и ответом на обычные стиму-

лы становятся вазоконстрикция, пролиферация элементов сосудистой стенки и тромбообразование [4].

Нормально функционирующий эндотелий отличается непрерывная базальная выработка NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) из L-аргинина. Это необходимо для поддержания нормального базального тонуса сосудов [8]. В то же время NO обладает ангиопротективными свойствами, подавляя пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов [20], предотвращая тем самым патологическую перестройку сосудистой стенки (ремоделирование), прогрессирование атеросклероза.

NO обладает антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов [21]. Таким образом, NO является универсальным ключевым ангиопротективным фактором.

В настоящее время доказано, что эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции таких процессов, как дилатация и констрикция сосудов, адгезия тромбоцитов, рост ГМК сосудов [20]. Таким образом, эндотелиальная функция может быть определена как баланс противоположно действующих начал: релаксирующих и констрикторных факторов, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов.

Вазодилатирующую функцию эндотелия обеспечивает продукция эндотелиальных факторов релаксации: NO, простаглицлина и эндотелиального гиперполяризирующего фактора [22]. Среди них основное значение имеет NO.

В настоящее время известно, что из большого числа биологически активных веществ, секретируемых эндотелием, именно NO регулирует активность других медиаторов.

Оксид азота предотвращает пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов, препятствует адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию. Эта функция сопряжена с действием простаглицлина, который ослабляет агрегацию и адгезию тромбоцитов [20], ингибирует окисление липопротеидов низкой плотности [17], блокирует миграцию моноцитов [23], активизирует

тканевой активатор плазминогена [24], обладает вазорелаксирующей и антиоксидантной активностью, являясь, таким образом, основным антиатеросклеротическим агентом [22].

Ангиотензин II вызывает констрикцию артериальных сосудов и ослабляет эффект NO. AT II – мощный медиатор окислительного стресса, стимулирующий выработку цитокинов и инициирующий тем самым воспалительный процесс в сосудистой стенке [18]. Поврежденные эндотелиоциты секретируют ферменты, в т.ч. ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который не только участвует в синтезе AT II, но и усиливает деградацию брадикинина. Ослабление стимуляции брадикининовых рецепторов приводит к снижению синтеза NO и вазоконстрикции. AT II – прямой фактор роста гладкомышечной ткани, стимулирующий продукцию ингибитора тканевого активатора плазминогена и металлопротеиназ [25]. Брадикинин и AT II сопряжены с АПФ. Роль последнего в патологии сердечно-сосудистой системы весьма значительна, так как с его помощью синтезируется AT II – один из основных факторов сосудистого ремоделирования.

Рассматривая функции эндотелия, можно говорить об очень сложном механизме взаимодействия антагонистических медиаторов, а также о регуляции ими различных физиологических эффектов. В большой степени это связано с гетерогенностью эндотелиальных клеток.

Структура эндотелия неоднородна. Эндотелиальные клетки коронарных, легочных, церебральных сосудов существенно различаются по генным и биохимическим признакам, типам рецепторов, набору белков-предшественников, ферментов, трансмиттеров. Эндотелиальные клетки легочной артерии содержат больше АПФ, чем мозговые артерии, и, напротив, секреция АПФ в мозговых артериях происходит быстрее [26]. В экспериментальных работах было показано, что трансэндотелиальная миграция моноцитов максимальна в сонных артериях, меньше в грудной части аорты и минимальна в почечных артериях [27]. Патологические явления в популяциях эндотелиальных клеток также развиваются избирательно: клетки

неодинаково чувствительны к атеросклерозу, ишемическим нарушениям, развитию отека и др. Эти особенности существенны при развитии ЭД и других патологий.

С ЭД ассоциируются все основные факторы риска развития атеросклероза: АГ [21, 22], гиперхолестеринемия [28], сахарный диабет [29], курение [30], гипергомоцистемия [31]. Нарушения в функции эндотелия, по-видимому, занимают одно из первых мест в развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний (преэклампсия [32], ХСН [33], ИБС [22, 34]).

Патогенез этих болезней связан с нарушением дисбаланса эндотелиальных субстанций – усилением роли одних и ослаблением функционирования других. Основное значение в механизме развития дисфункции эндотелия, как указано выше, имеют окислительный стресс [18, 19, 35, 36], продукция мощных вазоконстрикторов (эндопероксиды, эндотелины, AT II), а также цитокинов и фактора некроза опухоли, которые подавляют продукцию NO [37].

Однако тонкие механизмы этих процессов ясны 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 [38, 39]), ускоренная инактивация эндотелиального релаксирующего фактора при высоком уровне свободных кислородных радикалов [40], избыточная продукция вазоконстрикторов (эндотелинов).

Таким образом, ЭД является одним из ключевых звеньев сердечно-сосудистого континуума. Имеются веские доказательства участия ЭД в генезе артериальной гипертензии, атерогенезе, ишемии миокарда, возникновении коронарного тромбоза, ремоделирования левого желудочка и ХСН.

Важное значение для борьбы с ЭД имеют здоровый образ жизни, в т.ч. рациональное питание (отказ от простых углеводов, жиров животного происхождения), адекватная физическая нагрузка, прекращение курения и злоупотребления алкоголем [21, 41].

Уже показано, что улучшение функции эндотелия предшествует регрессу структурных атеросклеротических изменений [42, 43]. Влияние на вредные привычки – отказ от курения – приводит к улучшению функции эндотелия [44]. Жирная еда способствует ухудшению функции эндотелия у практически здоровых лиц [45]. Прием антиоксидантов (витамины Е, С) способствует коррекции функции эндотелия и тормозит утолщение интимы сонной артерии [46, 47]. Физические нагрузки улучшают состояние эндотелия даже при сердечной недостаточности [48].

Улучшение контроля гликемии у больных с сахарным диабетом само по себе уже является фактором коррекции ЭД [49], а нормализация липидного профиля у пациентов с гиперхолестеринемией приводит к

нормализации функции эндотелия, что значительно уменьшает частоту острых сердечно-сосудистых инцидентов [50].

При этом такое специфическое воздействие, направленное на улучшение синтеза NO, у больных с ИБС или гиперхолестеринемией, как, например, заместительная терапия L-аргинином субстрата NOS-синтазы, также приводит к коррекции ЭД [51].

С целью снижения деградации NO применение витамина С в качестве антиоксиданта также улучшает функцию эндотелия у больных с гиперхолестеринемией, сахарным диабетом, курением, артериальной гипертензией, ИБС [47]. Эти данные свидетельствуют о реальной возможности воздействовать на систему синтеза NO вне зависимости от причин, вызвавших его дефицит.

## Литература

1. Алмазов В.А., Беркович О.А., Сытникова М.Ю. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте. Кардиология. 2001; 5 (41): 26–29.
2. Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса. Украинский терапевтический журнал. 2004; 1: 14–21.
3. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротических поражений артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции. Фарматека. 2004; 6 (84): 9–10.
4. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Мальшева Н.В. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста. Клиническая геронтология. 2003; 1 (9): 23–28.
5. Щапова Н.Н. Прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и психоэмоциональных нарушений у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией в развитии отдаленных сердечно-сосудистых событий: дис. ... канд. мед. наук. Иваново; 2013. 157.
6. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция. Кровообращение и гемостаз. 2003; 2: 4–15.
7. Ющук Е.Н., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Филиппов П.Г., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Куликов К.Г., Дударенко О.П. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции. Клиническая фармакология и терапия. 2005; 3 (14): 85–88.
8. Born G., Schwartz C. Vascular endothelium. Stuttgart: Schattauer; 1997. 390.
9. Лизогуб В.Г., Кузько Н.В. Ишемическая болезнь сердца. Киев: Здоровье; 2007: 7–14.
10. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. Украинский кардиологический журнал. 2004; 1: 22–34.
11. Cosentino F., Patton S., d'Uscio L.V., Werner E.R., Werner-Felmayer G., Moreau P., Malinski T., Luscher T.F. Tetrahydrobiopterin alters superoxide and nitric oxide release in prehypertensive rats. J. Clin. Invest. 1998; 191: 1530–1537.
12. Grundy S. Age as a risk factor: you are as old as your arteries. The American J. of Cardiology. 1999; 5 (83): 1455–1457.
13. Братусь В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма. Украинский ревматологический журнал. 2003; 4: 3–11.
14. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. J. Clin. Invest. 1997; 19: 23–27.
15. Luscher T.F., Tschudi M.R., Wenzel R.R., Noll G. Endotheliale dysfunction und stickstoffmonoxid (NO; Nitric Oxide). Internist. 1997; 38: 411–419.

16. *Затейщиков Д.А., Манушкина Л.О., Кудряшова О.Ю., Чистяков Д.А., Носиков В.В., Баринов В.Г., Шимбалова Т.Е., Затейщикова А.А., Пересыпко М.К., Сидоренко Б.А.* Полиморфизм генов NO-синтазы и рецептора ангиотензина II 1-го типа и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2000; 11 (40): 28–32.
17. *Austin M.A.* Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991; 11: 12–14.
18. *Galle J., Heermeier K.* Angiotensin II and oxidized LDL: an unholy alliance creating oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 2585–2589.
19. *Harrison D.G.* Endothelial function and oxidant stress. *Clin. Cardiol*. 1997; 20: 11–17.
20. *Lusher T.E., Barton M.* Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol*. 1997; 10 (suppl. II): 3–10.
21. *Panza J.A., Casino P.R., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A.* Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation*. 1993; 87: 1468–1474.
22. *Vanhoutte P.M., Boulanger C.M., Mombouli J.V.* Endothelium – derivative relaxing genes and inhibition of an enzyme of conversion. *J. Cardiol*. 1995; 24: 3–12.
23. *Zeiber A.M., Fisslthaler B., Schray U., Busse R.* Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ. Res*. 1995; 76: 86–98.
24. *Stamler J.S.* Redox signaling: nitrosylation and related target interactions of nitric oxide. *Cell*. 1994; 74: 931–938.
25. *Dzau V.J.* Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease. *Hypertension*. 2001; 37: 1047.
26. *Baudin B., Berard M., Carrier J.L., Legran Y., Drouet L.* The vascular origin of coordinates is determined angiotensin I expression of an enzyme with conversion in endothelial cells. *Hypertension*. 1997; 29: 124–131.
27. *Clozel M., Kuhn H., Hefti F., Baumgartner H.R.* Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension*. 1991; 18: 132–141.
28. *Creager M.A., Cooke J.P., Mendelsohn M.E.* Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J. Clin. Invest*. 1990; 86: 228–234.
29. *Johnstone M.T., Creager S.J., Scales K.M., Cusco J.A., Lee B.K., Creager M.A.* Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1993; 88: 2510–2516.
30. *Zeiber A.M., Schachinger V., Minners J.* Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation*. 1995; 92: 1094–1100.
31. *Chambers J.C., McGregor A., Jean-Marie J., Obeid O.A., Kooner O.A.* Demonstration of Rapid Onset Vascular Endothelial Dysfunction After Hyperhomocysteinemia: An Effect Reversible With Vitamin C Therapy. *Circulation*. 1999: 1156–1160.
32. *Yoshida A., Nakao S., Kobayashi M., Kobayashi H.* Flow-Mediated Vasodilation and Plasma Fibronec-tin Levels in Preeclampsia. *Hypertension*. 2000; 36: 400–404.
33. *Maiorana A., O'Driscoll G., Dembo L., Cheetham C., Goodman C., Taylor R., Green D.* Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure. *Am J. Physiol*. 2000; 279: 1999–2005.
34. *Quyyumi A.A., Dakak N., Andrews N.P., Husain S., Arora S., Gilligan D.M., Panza J.A., Cannon R.O.* Nitric oxide activity in the human coronary circulation: impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J. Clin. Invest*. 1995; 95: 1747–1755.
35. *Cai H., Harrison D.G.* Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress. *Circ. Res*. 2000; 87: 840.
36. *Kerr S., Brosnan M.J., McIntyre M., Reid J.L., Dominiczak A.F., Hamilton C.A.* Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: role of the endothelium. *Hypertension*. 1999; 33: 1353–1358.
37. *Rubanyi G.M., Vanhoutte P.M.* Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relax-ing factor. *Am J. Physiol*. 1986; 250: 822–827.
38. *Casino P.R., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A., Hoeg J.M., Panza J.A.* Investigation of decreased availability of nitric oxide precursor as the mechanism responsible for impaired endothelium-dependent vasodila-tion in hypercholesterolemic patients. *JACC*. 1994; 23: 844–850.
39. *Panza J.A., Quyyumi A., Callahan T., Epstein S.E.* Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *JACC*. 1993; 21: 1145–1151.

40. Lind L., Grantsam S., Millgard J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension – A review. *Blood Pressure*. 2000; 9: 4–15.
41. Momboli J.V., Vanhoutte P.M. Endothelial function after converting-enzyme inhibition. *Medicographia*. 1996; 1 (18): 35–40.
42. Benzuly K.H., Padgett R.C., Koul S., Piegors D.J., Armstrong M.L. Functional improvement precedes structural regression of atherosclerosis. *Circulation*. 1994; 89: 1810–1818.
43. Davis S.F., Yeung A.C., Meridith I.T., Charbonneau F., Ganz P., Selwyn A.P., Anderson T.J. Early endothelial dysfunction predicts the development of transplant coronary artery disease at 1 year post-transplant. *Circulation*. 1996; 93: 457–462.
44. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993; 88: 2140–2155.
45. Vogel R.A., Coretti M.C., Ploinic G.D. Effect of single high-fat meal on endothelial function in healthy subject. *Amer. J. Cardiol.* 1997; 79: 350–354.
46. Azen S.P., Qian D., Mack W.J., Sevanian A., Selzer R.H., Liu C.R., Liu C.H., Hodis H.N. Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering. *Circulation*. 1996; 94: 2369–2372.
47. Levine G.V., Erei B., Koulouris S.N., Gerhard M.D., Keaney J.F., Vita J.A. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1996; 93: 1107–1113.
48. Homing B., Maier V., Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1996; 93: 210–214.
49. Jensen-Urstad K.J., Reichard P.G., Rosfors J.S., Lindblad L.E., Jensen-Urstad M.T. Early atherosclerosis is retarded by improved long-term blood-glucose control in patients with IDDM. *Diabetes*. 1996; 45: 1253–1258.
50. Scandinavian Simvastatin Sunnval Study Investigators. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383–1389.
51. Crcager M.A., Gallagher S.J., Girerd X.J., Coleman S.M., Dzau V.J., Cooke J.P. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 1242–1253.

## ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CARDIOVASCULAR SYSTEM PATHOLOGY

O.G. Radaykina, A.P. Vlasov, N.A. Myshkina

*Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia*

e-mail: Olgarus5@yandex.ru

*The literature review focuses on the role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease, and chronic heart failure. The purpose of the review is to determine the role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of these diseases.*

*The endothelium is considered as a single paracrine organ distributed over the entire surface of the human body. Endothelium functioning under physiological conditions and factors affecting its functioning are analyzed. The production of multidirectional mediators (including nitric oxide) by endothelial cells and their functions is revealed. Nitric oxide is presented as a universal key angioprotective factor and an anti-atherosclerotic agent. The crucial role of the hemodynamic factor in the production of nitric oxide in the initial stages of hypertension is revealed. The process of nitric oxide synthesis, intermediate substance formation and their effect on the vessels is described. The modulating effect of nitric oxide on other mediators, its role in remodeling regulation and the development of atherosclerotic changes in the vascular wall is established. The endothelium reaction to decrease in nitric oxide production in response to factors leading to endothelium damage is considered. The role of other vasodilating agents in case of decrease in nitric oxide level is revealed, e.g., the role of angiotensin II, which has a powerful vasoconstrictor effect on arterial vessels, stimulates the cytokine production and, thus, initiates an inflammatory process in vascular walls. Some pharmacological and drug-free ways to improve endothelium functions are considered.*

**Keywords:** endothelium, endothelium dysfunction, nitric oxide, cardiovascular pathology.

**References**

1. Almazov V.A., Berkovich O.A., Sytnikova M.Yu. Endotelial'naya disfunktsiya u bol'nykh s debyutom ishemicheskoy bolezni serdtsa v raznom vozraste [Endothelial dysfunction in patients with debut coronary heart disease at various age]. *Kardiologiya*. 2001; 5 (41): 26–29 (in Russian).
2. Babak O.Ya., Shaposhnikova Yu.N., Nemtsova V.D. Arterial'naya gipertenziya i ishemicheskaya bolezni' serdtsa – endotelial'naya disfunktsiya: sovremennoe sostoyanie voprosa [Arterial hypertension and coronary heart disease – endothelial dysfunction: Current state of the problem]. *Ukrainskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2004; 1: 14–21 (in Russian).
3. Belousov Yu.B., Namsaraev Zh.N. Endotelial'naya disfunktsiya kak prichina ateroskleroticheskikh porazheniy arteriy pri arterial'noy gipertenzii: metody korrektsii [Endothelial dysfunction as a cause of atherosclerotic arterial lesions in hypertension: Correction methods]. *Farmateka*. 2004; 6 (84): 9–10 (in Russian).
4. Storozhakov G.I., Vereshchagina G.S., Malysheva N.V. Endotelial'naya disfunktsiya pri arterial'noy gipertonii u patsientov pozhilogo vozrasta [Endothelial dysfunction in elderly patients with arterial hypertension]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2003; 1 (9): 23–28 (in Russian).
5. Shchapova N.N. *Prognosticheskoe znachenie endotelial'noy disfunktsii i psikhoemotsional'nykh narusheniy u patsientov s ishemicheskoy boleznyu serdtsa i arterial'noy gipertenziei v razvitii otdalennykh serdechno-sosudistykh sobytiy* [Prognostic value of endothelial dysfunction and psycho-emotional disorders in the development of remote cardiovascular events in patients with coronary heart disease and arterial hypertension]: dis. ... kand. med. nauk. Ivanovo; 2013. 157 (in Russian).
6. Korkushko O.V., Lishnevskaya V.Yu. Endotelial'naya disfunktsiya [Endothelial dysfunction]. *Krovoobrashchenie i gemostaz*. 2003; 2: 4–15 (in Russian).
7. Yushchuk E.N., Vasyuk Yu.A., Khadzegova A.B., Filippov P.G., Ivanova S.V., Shkol'nik E.L., Kulikov K.G., Dudarenko O.P. Endotelial'naya disfunktsiya pri zabolevaniyakh serdechno-sosudistoy sistemy i metody ee korrektsii [Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases and methods for its correction]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2005; 3 (14): 85–88 (in Russian).
8. Born G., Schwartz C. *Vascular endothelium*. Stuttgart: Schattauer; 1997. 390.
9. Lizogub V.G., Kuz'ko N.V. *Ishemicheskaya bolezni' serdtsa* [Coronary heart disease]. Kiev: Zdorov'e; 2007: 7–14 (in Russian).
10. Lutay M.I. Ateroskleroz: sovremennyy vzglyad na patogenezu [Atherosclerosis: Modern view on pathogenesis]. *Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2004; 1: 22–34 (in Russian).
11. Cosentino F., Patton S., d'Uscio L.V., Werner E.R., Werner-Felmayer G., Moreau P., Malinski T., Luscher T.F. Tetrahydrobiopterin alters superoxide and nitric oxide release in prehypertensive rats. *J. Clin. Invest.* 1998; 191: 1530–1537.
12. Grundy S. Age as a risk factor: you are as old as your arteries. *The American J. of Cardiology*. 1999; 5 (83): 1455–1457.
13. Bratus' V.V. Oksid azota kak regulyator zashchitnykh i gomeostaticeskikh reaktsiy organizma [Nitric oxide as a regulator of protective and homeostatic reactions in the body]. *Ukrainskiy revmatologicheskii zhurnal*. 2003; 4: 3–11 (in Russian).
14. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J. Clin. Invest.* 1997; 19: 23–27.
15. Luscher T.F., Tschudi M.R., Wenzel R.R., Noll G. Endotheliale dysfunction und stickstoffmonoxid (NO; Nitric Oxide). *Internist*. 1997; 38: 411–419.
16. Zateyshchikov D.A., Manushkina L.O., Kudryashova O.Yu., Chistyakov D.A., Nosikov V.V., Barinov V.G., Shimbalo T.E., Zateyshchikova A.A., Peresytko M.K., Sidorenko B.A. Polimorfizm genov NO-sintetazy i retseptora angiotenzina II 1-go tipa i endotelial'nyy gemostaz u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa [Polymorphism of NO-synthase genes and angiotensin II type 1 receptor and endothelial hemostasis in patients with coronary heart disease]. *Kardiologiya*. 2000; 11 (40): 28–32 (in Russian).
17. Austin M.A. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11: 12–14.
18. Galle J., Heermeier K. Angiotensin II and oxidized LDL: an unholy alliance creating oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14: 2585–2589.
19. Harrison D.G. Endothelial function and oxidant stress. *Clin. Cardiol.* 1997; 20: 11–17.
20. Lusher T.E., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997; 10 (suppl. II): 3–10.
21. Panza J.A., Casino P.R., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A. Role of endothelium-derived nitric oxide in the



- abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation*. 1993; 87: 1468–1474.
22. Vanhoutte P.M., Boulanger C.M., Mombouli J.V. Endothelium – derivative relaxing genes and inhibition of an enzyme of conversion. *J. Cardiol*. 1995; 24: 3–12.
  23. Zeiher A.M., Fisslthaler B., Schray U., Busse R. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ. Res*. 1995; 76: 86–98.
  24. Stamler J.S. Redox signaling: nitrosylation and related target interactions of nitric oxide. *Cell*. 1994; 74: 931–938.
  25. Dzau V.J. Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease. *Hypertension*. 2001; 37: 1047.
  26. Baudin B., Berard M., Carrier J.L., Legran Y., Drouet L. The vascular origin of coordinates is determined angiotensin I expression of an enzyme with conversion in endothelial cells. *Hypertension*. 1997; 29: 124–131.
  27. Clozel M., Kuhn H., Hefti F., Baumgartner H.R. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension*. 1991; 18: 132–141.
  28. Creager M.A., Cooke J.P., Mendelsohn M.E. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J. Clin. Invest*. 1990; 86: 228–234.
  29. Johnstone M.T., Creager S.J., Scales K.M., Cusco J.A., Lee B.K., Creager M.A. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1993; 88: 2510–2516.
  30. Zeiher A.M., Schachinger V., Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation*. 1995; 92: 1094–1100.
  31. Chambers J.C., McGregor A., Jean-Marie J., Obeid O.A., Kooner O.A. Demonstration of Rapid Onset Vascular Endothelial Dysfunction After Hyperhomocysteinemia: An Effect Reversible With Vitamin C Therapy. *Circulation*. 1999: 1156–1160.
  32. Yoshida A., Nakao S., Kobayashi M., Kobayashi H. Flow-Mediated Vasodilation and Plasma Fibronectin Levels in Preeclampsia. *Hypertension*. 2000; 36: 400–404.
  33. Maiorana A., O'Driscoll G., Dembo L., Cheetham C., Goodman C., Taylor R., Green D. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure. *Am J. Physiol*. 2000; 279: 1999–2005.
  34. Quyyumi A.A., Dakak N., Andrews N.P., Husain S., Arora S., Gilligan D.M., Panza J.A., Cannon R.O. Nitric oxide activity in the human coronary circulation: impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J. Clin. Invest*. 1995; 95: 1747–1755.
  35. Cai H., Harrison D.G. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress. *Circ. Res*. 2000; 87: 840.
  36. Kerr S., Brosnan M.J., McIntyre M., Reid J.L., Dominiczak A.F., Hamilton C.A. Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: role of the endothelium. *Hypertension*. 1999; 33: 1353–1358.
  37. Rubanyi G.M., Vanhoutte P.M. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am. J. Physiol*. 1986; 250: 822–827.
  38. Casino P.R., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A., Hoeg J.M., Panza J.A. Investigation of decreased availability of nitric oxide precursor as the mechanism responsible for impaired endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic patients. *JACC*. 1994; 23: 844–850.
  39. Panza J.A., Quyyumi A., Callahan T., Epstein S.E. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *JACC*. 1993; 21: 1145–1151.
  40. Lind L., Grantsam S., Millgard J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension – A review. *Blood Pressure*. 2000; 9: 4–15.
  41. Mombouli J.V., Vanhoutte P.M. Endothelial function after converting-enzyme inhibition. *Medicographia*. 1996; 1 (18): 35–40.
  42. Benzuly K.H., Padgett R.C., Koul S., Piegors D.J., Armstrong M.L. Functional improvement precedes structural regression of atherosclerosis. *Circulation*. 1994; 89: 1810–1818.
  43. Davis S.F., Yeung A.C., Meridith I.T., Charbonneau F., Ganz P., Selwyn A.P., Anderson T.J. Early endothelial dysfunction predicts the development of transplant coronary artery disease at 1 year post-transplant. *Circulation*. 1996; 93: 457–462.

44. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993; 88: 2140–2155.
45. Vogel R.A., Coretti M.C., Ploinic G.D. Effect of single high-fat meal on endothelial hinction in healthy subject. *Amer. J. Cardiol*. 1997; 79: 350–354.
46. Azen S.P., Qian D., Mack W.J., Sevanian A., Selzer R.H., Liu C.R., Liu C.H., Hodis H.N. Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering. *Circulation*. 1996; 94: 2369–2372.
47. Levine G.V., Ereí B., Koulouris S.N., Gerhard M.D., Keaney J.F., Vita J.A. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery discase. *Circulation*. 1996; 93: 1107–1113.
48. Homing B., Maier V., Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1996; 93: 210–214.
49. Jensen-Urstad K.J., Reichard P.G., Rosfors J.S., Lindblad L.E., Jensen-Urstad M.T. Early atherosclerosis is retarded by improved long-term blood-glucose control in patients with IDDM. *Diabetes*. 1996; 45: 1253–1258.
50. Scandinavian Simvastatin Sunnval Study Investigators. Randomiseeci trial cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Sinivastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383–1389.
51. Crcager M.A., Gallagher S.J., Girerd X.J., Coleman S.M., Dzau V.J., Cooke J.P. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholcsterolcnic humans. *J. Clin. Invest*. 1992; 90: 1242–1253.