

Роль ендотелію в регуляції агрегатного стану крові в нормі, при атеросклерозі та артеріальній гіпертензії

Р.Ю. Маруніч¹, О.В. Горницька¹, А. В. Гудзенко², О.О. Сальник³,
О.О. Грабовський¹, Г.К. Березницький¹, Є.М. Макогоненко¹

¹Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, Київ;

²ПВНЗ "Київський медичний університет";

³ННЦ "Інститут біології та медицини" Київського національного університету імені Тараса Шевченка; e-mail: rostmarbiotech@gmail.com

У роботі розглянуто структуру і функції ендотелію в нормі та за низки патологій. Увага авторів зосереджена на його значенні у підтримці балансу між про- та антикоагуляційною функцією крові в різних відділах системи кровообігу організму людини. Висвітлено роль ендотелію в синтезі і секреції NO та інших регуляторів стану судин, а також розглянуто механізми виникнення його дисфункції, роль і взаємозв'язок патологічних змін за таких захворювань, як атеросклероз та артеріальна гіпертензія.

Ключові слова: ендотелій; гемостаз; дисфункція; про- та антикоагуляційна функції.

Термін ендотелій був запропонований швейцарським патоморфологом Вільгельмом Гісом (W. His, 1865) і введений як додатковий до терміну "епітелій". Французький анатом та ембріолог Л.-А. Ранв'є (L.-A. Ranvier, 1874) уточнив, що ендотелієм слід називати будь-який одношаровий плаский епітелій, незалежно від походження. Ця трактовка терміну «ендотелій» зберігалася до 30-х років ХХ сторіччя: ним позначали шар клітин, що покриває внутрішню поверхню серця, кровоносних та лімфатичних судин, серозних, синовіальних та мозкових оболонок, задньої камери ока, респіраторних шляхів. Нині термін "ендотелій" застосовується тільки для позначення внутрішньої клітинної вистилки судин кровоносного та лімфатичного русла [1]. Шар клітин ендотелію розглядають як своєрідний ауто-, пара- та ендокринний орган масою 1,5–1,8 кг і загальною площею близько 6000–7000 м², який представлений у всіх структурах організму людини [2, 3].

Ендотелій являє собою клітинний бар'єр, що забезпечує одночасно роздільну, транспортну та обмінну функцію між головними

© Р.Ю. Маруніч, О.В. Горницька, А. В. Гудзенко, О.О. Сальник, О.О. Грабовський, Г.К. Березницький, Є.М. Макогоненко

компартаментами тіла людини – кров'ю та міжклітинною рідиною тканин, і підтримує гомеостаз в організмі. З іншого боку, як ендокринний орган він бере участь у підтримці тону судин, регуляції процесів гемостазу, ангиогенезу, імунної відповіді, міграції лейкоцитів через судинну стінку, тощо. Регуляторні функції ендотелію здійснюються завдяки його високій біосинтетичній активності та залежать від локалізації і типу судин. У мікроциркулярному руслі переважає обмінна, а в магістральних судинах – метаболічна і синтетична функції ендотелію. Крім цього, незважаючи на безперервне транспортування речовин між тканинами і кровотоком, ендотелій синтезує компоненти базальної мембрани судин [4, 5]. Саме він відіграє провідну роль у регуляції процесів констрикції та дилатації судин; активації та інгібування синтезу факторів судинної проліферації, а також активації та інгібування синтезу компонентів про-, антикоагуляційною та фібринолітичної систем крові і агрегації тромбоцитів; синтезу та вивільнення в кровотік про- та протизапальних регуляторів процесу запалення.

Ендотелій постійно знаходиться під впливом різних факторів, які взаємодіють з його поверхнею з просвіту судини, і є посередником та регулятором відповіді судин на ці подразники [6, 7]. У нормі у відповідь на дію стимулюючих факторів ендотеліоцити реагують посиленням синтезу низки речовин, насамперед NO. Це призводить до розслаблення гладеньком'язових клітин судинної стінки, що викликає гальмування експресії молекул адгезії та агрегації тромбоцитів і надає ендотелію антикоагулянтних властивостей [8].

Нашою метою було опис ролі ендотелію в регуляції агрегатного стану крові та механізмів виникнення його дисфункції при найбільш поширених захворюваннях – атеросклерозі і цукровому діабеті (ЦД).

Ендотелій і регуляція гемостатичного балансу в крові

Ендотеліальні клітини мають гетерогенну структуру, якій притаманна велика кількість функцій. У нормі ендотелій демонструє антитромботичну активність. Порушення патологічними факторами захворювання структури чи функції ендотеліоцитів або взаємозв'язку впливає на регуляцію гемостатичного балансу в крові пацієнтів, що сприяє подальшому розвитку основної форми патології та ускладнює її лікування.

Ендотеліальні клітини різняться за фенотипом, який залежить від деяких факторів. Розрізняють п'ять спеціалізованих форм ендотеліоцитів: соматичні, фенестровані, синусоїдні, решітчасті та високі посткапілярні венул. Формування фенотипу ендотелію відбувається під дією генетичних та гемодинамічних факторів, а також мікрооточення та взаємодії з іншими клітинами [9, 10]. Ендотеліальна вистилка судин різноманітна, в деяких органах та тканинах знаходяться щільні міжклітинні контакти, що є властивим для ділянок гематоенцефалічного бар'єра. У нирках, печінці, ендокринних залозах, ендотелій має фенестрований, си-

нусоїдний характер, чим забезпечує селективну проникність для різних речовин [11, 12].

Ендотелій судин різниться не тільки за фенотипом, але і за складом активних протромботичних та фібринолітичних компонентів, що містять, синтезують та секретують клітини. Так, ендотеліоцити нирок мають велику кількість урокіназного активатора плазміногену (u-PA). У судинах легень, серця, м'язів спостерігається високий вміст мРНК фактора Вілебранда (VWF), що вказує на його активний синтез, на відміну від судин нирок та печінки, де він, як і рівень синтезу білка VWF – низький. Різняться й механізми набуття антитромботичних властивостей судинами. У судинах легень це пов'язано переважно з експресією тромбомодуліну, тоді як для судин печінки та серця – тканинного активатора плазміногену (t-PA). Неоднаковий ендотелій у межах одного органа. Ендотелій артерій, капілярів та вен відрізняється не тільки за формою клітин, але й за метаболічною активністю [13–15].

У нормально функціонуючому ендотелії переважає вивільнення вазодилаторних факторів. Проте в певних кровоносних судинах (периферичні вени і великі церебральні артерії) нормальний ендотелій продукує вазоконстрикторні речовини, зокрема супероксид-аніон і тромбоксан А2. Здоровий ендотелій підтримує тромборезистентність люменальної поверхні збалансованим продукуванням ендотеліоцитами як речовин з прокоагулянтними, так і антикоагулянтними та фібринолітичними властивостями (прос-тациклін, активатор плазміногену, PAI-1, тромбомодулін, рецептор протеїну С, антитромбін III), за участю яких регулюється агрегатний стан пристінкового шару плазми крові. Разом з тим ендотелій має унікальну властивість змінювати свій антитромботичний потенціал на тромбогенний. Така трансформація стінок судин відбувається при порушенні кровотоку, гіпоксії, пошкодженні стінок судин екзогенними (механічне пошко-

дження, дія опромінення, токсичні речовини) та ендogenousними (тромбін, циклічні нуклеотиди, деякі цитокіни) факторами. Після ушкодження ендотелію шар субендотелію, що складається з базальної мембрани, колагену, еластинових волокон, фібронектину, VWF, стає стимулятором адгезії тромбоцитів і активації механізму згортання крові [2, 11, 13].

Загальний антитромботичний потенціал ендотелію підтримується завдяки синтезу речовин, наведених у таблиці. Пошкодження ендотелію викликає продукцію речовин, які призводять до згортання крові. Водночас антитромботичні властивості ендотелію проявляються в пригніченні процесів адгезії та агрегації тромбоцитів оксидом азоту та простагліцином [16].

У разі тривалої дії різних ушкоджуючих чинників (гіпоксія, гемодинамічне перевантаження, інтоксикація, запалення тощо) поступово виснажується і змінюється компенсаторна «дилататорна» здатність ендотелію – виникає його дисфункція, суть якої можна сформулювати таким чином: речовини, які в нормальних умовах викликають розширення судин (через взаємодію з відповідними рецепторами на поверхні ендотелію та виділення останнім NO), при порушенні функції ендотелію більше не здатні здійснювати свою релаксуючу дію і навіть можуть викликати спазм. Таким чином виникає поступове виснаження та дисфункція

Анти- та прокоагуляційні фактори, що продукуються ендотелієм. За матеріалами [17]

Антикоагулянтні речовини	Прокоагулянтні речовини
<p>1. Циклічний простагландин (PGI₂) — похідне арахідонової кислоти, ендоперекис. Продукується неушкодженим ендотелієм постійно, не депонуючись. Потужний вазодилататор та інгібітор агрегації тромбоцитів.</p> <p>2. Тканинний та урокіназний активатори плазміногену (t-PA, u-PA). На поверхні ендотеліальних клітин є рецептори до плазміногену та t-PA, що посилює місцеву активацію фібринолізу. Тканинний активатор плазміногену, подібно до VWF, секретується постійно, проте посилення його секреції з ендотеліоцитів може істотно зрости під час фізичного навантаження, катехоламініемії, венозному повнокров'ї.</p> <p>3. Ендотеліальний фактор релаксації діє як синергіст PGI₂.</p> <p>4. Тромбомодулін. Мембранний глікопротеїн, трансмембранний рецептор тромбіну, який викликає в молекулі останнього конформаційні зміни, що призводять до інгібування його згортаючої активності та здатності активувати фактор V системи згортання крові. Більше того, зв'язування тромбіну з тромбомодуліном викликає прискорення активації протеїну C, яка відбувається на поверхні ендотелію, з яким протеїн C зв'язується за участю свого рецептора і після активації зв'язується з</p>	<p>1. В осередку запалення ендотеліальні клітини експресують інгібітори активаторів плазміногену (PAI-1, PAI-2). Крім того, PAI-1 постійно продукують і секретують ендотеліоцити. Ліпопротеїни дуже низької щільності та окиснені ліпопротеїди стимулюють продукцію PAI-1. Цитокіни (IL-1, ФНО-α) та ендотелін пригнічують фібринолітичну активність крові внаслідок посилення синтезу та секреції PAI-1. Слід зазначити, що при запаленні, ішемічній хворобі серця, тромбозі глибоких вен та багатьох інших патологіях вміст PAI-1 у крові зростає.</p> <p>Система плазміноген – t-PA – PAI-1 бере участь у фізіологічних та патологічних процесах, таких як ангіогенез, овуляція, хвороби сполучної тканини, сепсис, пухлинний процес тощо.</p> <p>2. Деякі цитокіни (фактор некрозу пухлин α, інтерлейкін 1), посилюють вивільнення ендотеліальними клітинами тканинного фактора (ТФ). У нормі ТФ відсутній, але надходить до кровотоку при пошкодженні клітин і є тригером зовнішнього шляху згортання крові завдяки активації факторів IX та X.</p> <p>3. Фактор Віллебранда синтезується в ендотелії і мегакаріоцитах; при пошкодженні судинної стінки взаємодіє, насамперед, з колагеном і мікрофібрилами субендотелію, забезпечуючи адгезію тромбоцитів, відіграючи роль своєрідного міст-</p>

протеїном S. Активованій комплекс протеїн С — протеїн S забезпечує на ендотелії функціонування потужного антикоагулятивного механізму.

5. Оксид азоту (NO). Є стимулятором утворення цГМФ, котрий, активуючи цГМФ-залежну протеїназу, створює умови для відкриття численних калієвих каналів. Відкриття цих каналів для калію призводить до розслаблення гладеньких м'язів. Активація калієвих каналів, щільність яких на мембрані дуже велика, є основним механізмом дії оксиду азоту. Тому кінцевий ефект NO – антиагрегуючий, антикоагуляційний та судинорозслаблюючий. NO попереджує також ріст та міграцію клітин гладеньких м'язів судин, гальмує синтез адгезивних молекул, запобігає розвитку спазму судин.

6. Інгібітор шляху тканинного фактора (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI) — ліпопротеїн. Синтезується ендотеліальними клітинами та мегакаріоцитами. Утворює комплекс з фактором Ха, який інгібує комплекс ТФ – VIIa, тобто інгібує початковий етап зовнішнього шляху коагуляції – утворення протромбінази. На поверхні ендотеліоцитів TFPI зв'язаний з протеогліканами та мобілізується під впливом гепарину. Як і тромбомодулін, протеїни С та S, антитромбін та гепарин, TFPI відноситься до фізіологічних антикоагулянтів. TFPI є маркером функціональної активності ендотелію.

7. Гепаринподібні структури (гепарансульфат, дерматансульфат та інші глюкозаміноглікани), що розташовуються на поверхні клітин ендотелію, підвищують активність антитромбіну III (АТIII), та гепаринкофактора II, тим самим інгібуючи процес тромбоутворення.

ка між тромбоцитом і оголеним субендотеліальним шаром. Субодиниці VWF мають ділянки зв'язування для колагену, рецепторів тромбоцитів, гепарину та фактора VIII. У субендотелії VWF активується колагеном і зв'язується з тромбоцитарним рецептором GPIIb. Це зв'язування запускає адгезію тромбоцитів, призводить до збільшення виходу Ca^{2+} та експресії GPIIb/IIIa. У результаті взаємодії VWF з цими рецепторами відбувається незворотна адгезія тромбоцитів до субендотеліального колагену. VWF бере участь у коагуляційній ланці гемостазу, зв'язуючись з фактором VIII системи згортання крові і тим самим захищаючи його від протеолізу. Вміст VWF зростає у крові при багатьох захворюваннях: діабеті, атеросклерозі, системному васкуліті, різних пухлинах, гестозі.

4. Тромбоксан A2 (TxA2) є продуктом метаболізму арахідонової кислоти. Секретується при пошкодженні ендотелію. Внаслідок взаємодії з рецепторами тромбоцитів, він викликає зростання внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} , призводить до активації та адгезії і агрегації кров'яних пластинок. Крім того, TxA2 має сильний вазоконстрикторний ефект.

5. Фактор активації тромбоцитів (PAF), синтезується в ендотелії у результаті взаємодії зі специфічними рецепторами тромбоцитів і викликає експресію рецепторів GPIIb/IIIa з наступною активацією адгезії та агрегації тромбоцитів.

6. Аденозиндифосфорна кислота (АДФ) вивільняється з пошкоджених ендотеліоцитів і інших клітин, ковалентно зв'язується з рецепторами тромбоцитів. Є індуктором процесу агрегації тромбоцитів. Під дією АДФ підвищується концентрація внутрішньоклітинного Ca^{2+} , за присутності якого процес агреції тромбоцитів є зворотним.

компенсаторної “розширювальної” здатності ендотелію, і переважною “відповіддю” ендотеліальних клітин на звичні стимули стає звуження судин та проліферація клітин [18–21].

Дисфункція ендотелію за деяких патологій

Єдиного визначення дисфункції ендотелію не існує. Нині її розглядають як універсальну

неспецифічну ланку в патогенезі багатьох захворювань, в першу чергу серцево-судинної системи [22, 23], включаючи артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця, серцеву недостатність, ішемічний інсульт [24–26] і навіть деменцію [27]. Дисфункція ендотелію спостерігається за системних хронічних захворювань, таких що супроводжуються ангіопатією (ЦД, гіпертонічна хвороба),

ендотоксикозі (гестоз), при ендо- (ниркова та печінкова недостатність, панкреатит тощо) та екзогенних (куріння, алкоголізм та ін.) інтоксикаціях. Нерідко ендотеліальна дисфункція виявляється при гострих захворюваннях і станах, наприклад при сепсисі [28].

Разом з тим прояви дисфункції ендотелію при різних захворюваннях відрізняються. Це зумовлено гетерогенністю ендотелію, яка залежить від структури, біохімічної організації та функції органа. Виходячи з основних функцій ендотелію, виділяють типові форми дисфункції ендотелію, а саме: вазомоторну – порушення утворення вазоактивних речовин; гемостатичну – порушення синтезу тромбогенних і атромбогенних ендотеліальних факторів; адгезивну – гіпер- чи гіпоекспресія ендотеліальних молекул адгезії; ангіогенну – надлишкове утворення ангіогенних факторів, зміна чутливості ендотеліоцитів до ангіогенних факторів [29, 30].

При дії різних несприятливих факторів дисфункція ендотелію проходить декілька фаз [31]:

підвищення секреторної активності ендотеліоцитів – фаза компенсації (зворотна);

порушення балансу ендотеліальної секреції – проміжна фаза (зворотна); порушення в системі синтезу та інактивації, ускладнення співвідношення ендотеліальних факторів призводить до порушення бар'єрної функції ендотелію;

структурно-метаболічне виснаження ендотелію – фаза декомпенсації (незворотна): функціональне згасання, загибель і десквамація клітин, пригнічення їхньої регенерації.

Дисфункцію ендотелію може бути викликано як природними (вік, надлишкова маса) так і штучними (куріння) патологічними чинниками, здатними спричинити дисбаланс синтезу та інактивації ендотеліозалежних факторів зі зрушенням у бік прокоагуляційної ланки [2, 3].

Дисфункція ендотелію, зумовлена віком. Збільшення частоти захворювань системи кровообігу з віком корелює зі зниженням

вмісту NO [32], простагліцину, зростанням вмісту ендотеліну-1 і тромбоксану A₂ у плазмі крові. Це відбувається разом з вікозалежними порушеннями судинорухової, антитромботичної і протизапальної (підвищення вмісту прозапального цитокіну – фактора нерозу пухлин α – ФНП- α) функцій ендотелію.

Припускають, що дисфункція ендотелію, яка спостерігається при старінні, відображає нормальні зміни ендотеліальних клітин. Ці клітини після дозрівання судин мають обмежений строк життя, після чого в них відбувається апоптоз. Вони відділяються від стінки кровоносних судин і виносяться з течією крові. Ці процеси можуть прискорюватися під дією таких факторів ризику, як високий вміст холестерину, артеріальна гіпертензія (АГ), ЦД та куріння. Вони утворюють в судинах ділянки, позбавлені ендотелію, що порушує тісний контакт між сусідніми ендотеліальними клітинами. Після регенерації клітини за своєю природою є дійсно ендотеліальними, проте їх функція порушена, оскільки відбувається часткова втрата реакцій, які залучають рецептори клітинної мембрани в активацію NO-синтази. На ділянках, вкритих такими регенованими, проте не повноцінними клітинами, наявна хронічна нестача NO і, можливо, ендотеліального гіперполяризуючого фактора; вона слугує пусковим механізмом для розвитку атеросклерозу.

З віком послаблюється ендотеліозалежна релаксація у відповідь на вплив тромбіну і активацію α 2-адренергічних рецепторів, при яких діє Gi-протеїновий механізм, але відсутня відповідь на брадикінін, котрий також використовує протеїни Gq [33, 34]. Старіння збільшує чутливість клітин ендотелію до стимуляторів апоптозу та збільшує активність теломерази, ймовірно, внаслідок зменшення синтезу NO. Клітини ендотелію, що регенерували і клітини, що старіють, відрізняються за багатьма морфологічними і біохімічними показниками [35, 36]. Дисфунк-

ція ендотелію, що пов'язана з порушенням ангіогенних процесів і наступним патологічним ремоделюванням мікроциркуляції, сприяє ослабленню тканинної перфузії і посилює функціональне зниження у більш літніх пацієнтів. Механізми, що сприяють віковому порушенню ангіогенезу, скоріше за все, включають зменшення біодоступності NO, метаболічну дерегуляцію, старіння ендотелію та апоптоз, зміни системних циркулюючих факторів, які модулюють функції ендотелію, дерегуляцію тканинної експресії активаторів і інгібіторів ангіогенезу [37].

Що відбувається з ендотелієм після операційного втручання? Проведення операції характеризується зростанням ймовірності тромбоемболічних ускладнень, зростанням загального тромботичного потенціалу плазми крові через збільшення вмісту факторів коагуляції [38] та підвищеним вмістом катехоламінів. Зростання вмісту катехоламінів зумовлено низкою факторів, серед яких метаболічний ацидоз, перекисне окиснення ліпідів, дефіцит АТФ. При цьому всі ці фактори шкідливо впливають на ендотелій. Крім того, активація перикисного окиснення ліпідів призводить, в свою чергу, до активації системи гемостазу [39]. Можна стверджувати, що операційна травма призводить до дисфункції ендотелію. Достатньо сказати, що порушення взаємовідношення ангіотензину-II та NO може призвести до розвитку не тільки стресорних судинних реакцій, але і до гіперкоагуляції.

Дисфункція ендотелію за умов ЦД. Одним з найскладніших захворювань з позиції залученості в його патогенез функціональних властивостей ендотелію є ЦД. Серед найбільш частих ускладнень діабету – ретинопатія, зумовлена патологічною гіперваскуляризацією тканин [40, 41].

Водночас це далеко не єдиний зв'язок ЦД з дисфункцією ендотелію. Провідне значення у формуванні дисфункції ендотелію при ЦД надається шкідливій дії гіперглікемії, з якою пов'язано неферментативне глікозилювання

протеїнів, що змінює структуру рецепторного апарату ендотелію і його чутливість до інсуліну, поліоловий шлях метаболізму глюкози і здатність гіперглікемії індукувати вільнорадикальні окиснення в печінці, серцевому м'язі, нирках [42]. За умов окисного стресу порушення функції ендотелію може бути зумовлено або зниженим синтезом ендотеліальними клітинами NO, або порушенням його біодоступності як найважливішого вазодилатуючого фактора.

Нині існує дві точки зору на причину ендотеліопатії при ЦД. Прибічники першої вважають, що дисфункція ендотелію вторинна відносно наявної інсулінорезистентності і є наслідком тих факторів, котрі характеризують цей стан – гіперглікемії, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії [43]. Прибічники іншої гіпотези вважають, що дисфункція ендотелію є не наслідком, а причиною розвитку інсулінорезистентності і пов'язаних з нею станів. Дійсно, для того щоб з'єднатися зі своїми рецепторами, інсулін повинен пройти крізь ендотелій і потрапити до міжклітинного простору. Внаслідок первинного дефекту ендотеліальних клітин трансендотеліальний транспорт інсуліну може порушуватися, і, відповідно, розвиватися інсулінорезистентність, котра наразі буде вторинною щодо дисфункції ендотелію [44, 45].

При ЦД 1-го типу уражується мікро- і макроциркуляторне русло. Мікроангіопатія при ЦД призводить до розвитку ретино- та нефропатії, макроангіопатія – до пришвидшеного розвитку атеросклерозу з ураженням ендотелію судин серця, головного мозку і периферичних судин [46]. Для пацієнтів з діабетом 1-го типу, у яких є рання (мікроальбумінурія) або пізня (макроальбумінурія) нефропатія, характерні послаблена ендотеліюопосередкована вазодилатація, зростаючий вміст VWF, тромбомодуліну, селектину, PAI-1, t-PA, колагену типу IV [46]. У зниженні ендотеліюзалежної вазодилатації важливу роль відіграють

підвищений ступінь утворення супероксидних радикалів та надмірна активність протеїнкінази С. Є дані, що інсулін відновлює функцію ендотелію у хворих на ЦД. Як при інсулінзалежному, так і при інсуліннезалежному діабеті вазодилатація периферичних артерій знижена [47, 48]. Однак в останні роки стало відомо, що клінічний ефект інсуліну не пов'язаний з покращенням функціонального стану ендотелію і це пояснюється тим, що ендотеліальні клітини секретують інсуліннезалежний тип рецепторів транспортерів глюкози. Разом з цим у досліді показано, що дія інсуліну на специфічні рецептори в коронарних артеріях стимулює активацію ендотеліальної NO-синтази (eNOS) з наступною продукцією NO, а також існують дані про зниження апоптозу ендотеліальних клітин умбілікальних вен на фоні вживання інсуліну, проте вони поки що не мають клінічного значення [49].

Слід відмітити, що дисфункція ендотелію при ЦД 1-го типу відображає високий ризик розвитку мікро- і макросудинних ускладнень. Однак, незважаючи на те, що ЦД призводить до виникнення ендотеліальної дисфункції, лише самого діабету не достатньо для повноцінного розвитку цієї патології. Для хворих з проявами ангіопатії та дисфункцією ендотеліальних клітин має значення наявність екзогенних та ендогенних факторів. Проте не залежать від того, чи є порушення функцій ендотеліальних клітин причиною, чи наслідком судинного ураження. Без сумніву, терапевтичні заходи, впливають на природній перебіг захворювання [50].

Але найбільше патологічних змін у функціонуванні і стані ендотелію спостерігають за інсуліннезалежного діабету, або діабету 2-го типу. Існує декілька гіпотез стосовно основних механізмів виникнення ендотеліальної дисфункції при цьому, а саме: активація протеїнкінази С, активація шляхів гексозаміну і поліолов та утворення кінцевих продуктів глікозилювання. На відміну від діабету 1-го типу, при якому на стан ендотелію

впливає введення екзогенного інсуліну, ситуація з умовами виникнення дисфункції ендотелію при 2-му типі дещо інша [51–56]. Важливим є те, що вона може передувати розвитку ЦД 2-го типу, незалежно від інших факторів ризику, що підтверджується виявленням підвищеного вмісту гемостатичних маркерів ендотеліальної дисфункції (PAI-1 та VWF) у хворих за кілька років до розвитку діабету [57].

Таким чином, дисфункція ендотелію є однією з найбільш ранніх ознак ураження судин у хворих на ЦД і може бути виявлена на початкових стадіях захворювання, ще до виникнення атеросклеротичних бляшок. Вона має велике значення при пізніх стадіях атеросклеротичного ураження, оскільки порушення ендотеліозалежної релаксації і підвищення адгезивності ендотеліальної вистілки можуть сприяти спазму, розвитку бляшки і подальшому розриву її поверхні. Хоча зв'язок між ЦД і патологією судин залишається нез'ясованим до кінця, вважається, що втрата регуляторної здатності ендотелію лежить в основі розвитку всіх макросудинних ускладнень ЦД [58–60].

Дисфункція ендотелію за умов атеросклерозу. Одна з найбільш популярних теорій розвитку атеросклерозу розглядає патологічний процес як реакцію на пошкодження ендотелію. Під пошкодженням розуміється не як механічну травму, а його дисфункцію [61]. Важливо зазначити, що атеросклероз не є причиною дисфункції – він сам є наслідком патологічних змін, що відбулися після дії низки чинників, таких як аутоімунна реакція, дія ліпопротеїнів та накопичення холестерину, а також вік та стрес. Взаємозв'язок гіперхолестеринемії, атеросклерозу та ендотеліальної дисфункції було виявлено ще у 80 роках ХХ сторіччя. Присутність у кровотоці ліпопротеїнів низької щільності посилює реакцію судин на констрикторні агенти та зменшує ендотеліозалежну вазодилатацію скороченням синтезу та послаблення активності оксиду

азоту [62]. Дефіцит NO, в свою чергу, призводить до посилення процесів адгезії до поверхні ендотелію та дифузії у субендотелій моноцитів, активації тромбоцитів, процесів коагуляції та гіперпроліферації клітин гладеньких м'язів судинної стінки [63–72].

Модифіковані ліпопротеїни та імунні клітини, що завантажені ними, генерують хемоатрактанти та молекули запалення, які є тригерами дисфункції ендотелію. Вони посилюють його біосинтетичні зміни, утворення адгезивних молекул. Крім того, показано, що порушується біосинтетична функція ендотелію: змінюється баланс NO, тромбоксану A₂ та інших біологічно активних речовин. Починається процес порушення функціонування ендотелію через активацію типу I (активація T-лімфоцитів і моноцитів, запалення) або типу II (дія антигенів грамнегативних бактерій, інтерферону- γ , ФНП- α , інтерлейкіну-2), зрештою призводить до активації NF- κ -B у клітинах ендотелію. Ця активація змінює антитромботичний потенціал клітин ендотелію внаслідок зміни біосинтетичних процесів тих чи інших факторів, які секретуються [73]. На розвиток атеросклерозу, а також на експресію деяких генів у ендотелії (eNOS, PDGF, VCAM-1) впливає характер руху рідини – ламінарний, турбулентний чи пульсуючий, що тісно пов'язано з активацією системи згортання крові, оксидативним стресом та регуляцією генів за рахунок елемента SSREs [17, 74, 75].

Наприкінці хочеться зупинитися на тригерній ролі VPF/VEGF – глікопротеїнів з молекулярною масою 34–42 кДа та чітко вираженими мітогенними властивостями. Під дією різних факторів, таких як збільшення тиску чи поранення – ендотелій активується і, відповідаючи на подразнення деполаризацією мембрани, відкриває в ендотеліоцитах кальцієві канали [76]. У відповідь на таку стимуляцію ендотелій синтезує VPF/VEGF – протеїни, котрі регулюють проникність ендотелію як для β -ліпопротеїнів, так і для інших речовин [77]. Чим вищий вміст VEGF,

тим проникніший ендотелій і тим більше накопичується під ним β -ліпопротеїнів, особливо за умов тривалої стимуляції артеріального русла. VEGF стимулює експресію ряду генів і самоіндукується, переважно у відповідь на стрес та окисні процеси. Хронічна стимуляція ділянки ендотелію може призводити до утворення фокального атеросклерозу. Показано, що ангіотензин II стимулює експресію мРНК VEGF, в той час як ФНП- α дестабілізує її та мРНК NO-синтази [77, 78].

Досить тісно пов'язане з атеросклерозом захворювання – АГ. Розглянемо детальніше гіпертонію та пов'язані з нею дисфункції ендотелію. Основні причини розвитку дисфункцій ендотелію при АГ різноманітні і пов'язані головним чином з тривало існуючим гемодинамічним перенавантаженням резистивних артерій, гіперактивацією ренин-ангіотензивної, симпатoadреналової системи та низки інших нейрогуморальних систем. У механізмі розвитку дисфункції ендотелію при АГ лежить гемодинамічний стрес. Стверджують, що саме він є одним з головних у ініціації раннього атеросклеротичного ураження судин [79–81].

За умов АГ добре описана дисфункція ендотелію периферичних, коронарних та ниркових артерій [82, 83]. Можливим механізмом дисфункції ендотелію при АГ є зниження базального синтезу NO та порушення обміну L-аргініну [84], що підтверджується дослідженнями судинних ефектів інгібітора синтезу ендогенного NO, аналога L-аргініну – L-NMMA (від англ. NG-monomethyl-L-arginin). Численні клінічні дослідження дали змогу припустити, що ендотеліальна дисфункція відіграє помітну патофізіологічну роль у порушенні периферичного кровообігу у хворих на АГ. Вплив на судинну стінку підвищеного артеріального тиску, порушення функції ендотелію, реологічних властивостей крові, вуглеводного та ліпідного обмінів, активація симпато-адреналової та ренин-ангіотензин-альдостеронової систем, призводить до морфологічних змін судинної стінки і

структурно-функціональним порушенням органів і систем [83–85].

Сама по собі дисфункція ендотелію спричинює зниження вмісту NO, що призводить до звуження просвіту артерій та зростанню тиску, оскільки існує cGMP-залежний механізм дії NO на гладеньку мускулатуру судин, проте цей шлях не єдиний [86]. Тому деякі ангіопротекторні та антиатеросклеротичні препарати можуть коригувати дисфункцію ендотелію. З огляду на це повернення ендотелію здатності виробляти нормальний вміст NO, а не просто зниження артеріального тиску, є вдалим терапевтичним кроком у лікуванні АГ. Дисфункцію ендотелію за умов АГ можна оцінити за вивільненням фактора VWF, t-PA, t-PAI, тромбомодуліну, а також за вмістом NO (який важко оцінити) і його метаболітів – нітратів і нітритів. І, що найважливіше, – за активністю та вмістом eNOS, які істотно знижуються [87].

За умов АГ ушкодження ендотелію і формування ендотеліальної дисфункції проходить за участю розчинного E-селектину та тромбомодуліну. Важливу роль при цьому відіграють P-селектин, ліпопротеїд А, інгібітор плазменного активатора фібринолізу [88]. De Caterina та співавт. [19] вважають, що молекули міжклітинної взаємодії, котрі контролюють ступінь судинної проникності, можуть бути маркерами дисфункції ендотелію. Згодом Lip та співавт. [89] виявили, що у хворих на АГ вміст P-селектину, ліпопротеїду А, інгібітора плазменного активатора фібринолізу, VWF та фібриногену були вищими, ніж у здорових людей [90].

Фактори росту, і серед них фактор росту гепатоцитів (HGF), також викликають гіпертонічний ефект. Ця група ростових факторів впливає на морфогенез та міграцію різних типів клітин [90]. HGF *in vitro* у культурі клітин чинив мітогенний вплив на міокардіоцити та ендотеліоцити людини [91]. Аналіз розвитку подій у організмі людини вказує на те, що його вміст позитивно корелює з рівнем

артеріального тиску та вмістом ліпопротеїну А, холестерину і тканинного активатора плазміногену [90].

На закінчення розглянемо вплив одного з найбільш шкідливих біохімічних чинників, а саме куріння, на стан ендотелію судин. Встановлений шкідливий вплив на організм людини таких речовин тютюнового диму, а саме: монооксиду вуглецю, бензопирену, вільних радикалів кисню, перекису водню, NO, NO₂, пероксинітриу, акролеїну і ще близько 4000 сполук. Виявлено зниження рівня ендотеліозалежної вазодилатації. При тривалому курінні знижується ефект оксиду азоту – головного регулятора базального тону судин, на клітини гладеньких м'язів судин внаслідок зменшення його продукування ендотеліоцитами або/та зменшенням його доступності до таргетних клітин, що підтверджується зміною реакції судин на дію ацетилхоліну (замість вазодилатації виникає вазоконстрикція) [11].

Існує дозозалежний зв'язок дисфункції ендотелію та куріння. Виявлено зниження утворення NO та зменшення активності eNOS при одночасному зростанні рівня експресії. Також зростає кількість циркулюючих у кровотоці ендотеліальних клітин, що може бути викликано навіть нетривалою експозицією до тютюнового диму [89–92]. Куріння викликає ураження серцево-судинної системи, оскільки пошкоджується її ендотелій, дисфункція якого сприяє синтезу і виділенню вазоконстрикторів, внаслідок чого дрібні артерії піддаються спазмуванню, яке може призводити до тканинної гіпоксії, розвитку АГ та пошкодження серцевого м'яза [11].

ВИСНОВКИ

І. Таким чином, у нормі ендотелій підтримує тромборезистентність оберненої до циркуляції поверхні судин збалансованим продукуванням ендотеліоцитами як речовин з прокоагулянтними, так і антикоагулянтними

та фібринолітичними властивостями. Структурно-функціональні порушення ендотелію викликають продукцію речовин, які надають йому тромбогенних властивостей.

II. Ендотеліальна дисфункція, що виникає при розглянутих патологіях, являє собою багатогранний процес, основними проявами якого є такі ознаки:

1) порушення біодоступності NO, що відіграє ключову роль у настанні дисфункції ендотелію під впливом відомих факторів ризику ішемічної хвороби серця (АГ, куріння, дисліпідемій, діабету);

- пригнічення експресії та інактивація ендотеліальної NO-синтази і, як результат, зниження синтезу NO;

- зниження на поверхні ендотеліальних клітин щільності рецепторів в (насамперед мускаринових), подразнення яких у нормі призводить до утворення NO;

- руйнування NO настає раніше, ніж речовина досягне свого місця дії (так впливає, наприклад, супероксидний аніон, один з продуктів оксидативного стресу);

2) підвищення синтезу і експресії прокоагулянтних факторів (тканинного фактора, VWF, селектину, PAI-1, колагену, АДФ, тромбоксану A₂) ендотеліальними клітинами;

3) підвищення продукції клітинами ендотелію ендотеліну-1 і інших судинозвужуючих речовин;

4) порушення цілісності ендотелію при важкому ураженні, коли в інтимі з'являються ділянки, позбавлені ендотеліальної вистилки (деендотелізація). Це призводить до того, що нейрогормони, минаючи ендотелій, безпосередньо взаємодіють з гладеньком'язовими клітинами і викликають їх скорочення.

III. У цілому ендотеліальна дисфункція спричинює поступове виснаження і “спотворення” компенсаторної дилатаційної здатності ендотелію і в результаті до звуження судин і зростання загрози тромбоутворення [17]. Розуміючи основи дисфункції ендотелію, їх причини та наслідки, можна підібрати корек-

туючий вплив медикаментів, дієти та харчових добавок, які покращать стан ендотелію і компенсують негативні наслідки його дії на захворювання.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

Р.Ю. Маруніч, О.В. Горницькая, А.В. Гудзенко, О.А. Сальник, А.О. Грабовський, Г.К. Березницький, Е.М. Макогоненко

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ В НОРМЕ, ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В работе рассмотрена структура и функции эндотелия в норме и при ряде патологий. Внимание авторов сосредоточено на его роли в поддержании баланса между про- и антикоагуляционной функцией крови в различных отделах системы кровообращения организма. Освещена роль эндотелия в синтезе и секреции NO и других регуляторов состояния сосудов. Рассмотрены механизмы возникновения его дисфункции, роль и взаимосвязь патологических изменений при таких заболеваниях, как атеросклероз и артериальная гипертензия.

Ключевые слова: эндотелий; гемостаз; дисфункция; про- и антикоагулянтная функции.

R.Yu. Marunych¹, O.V. Gornytska¹, A.V. Gudzenko², O.A. Salnyk³, A.O. Hrabovskyi¹, G.K. Bereznytskyj¹, Ye.M. Makogonenko¹

THE ROLE OF ENDOTHELIUM IN THE REGULATION OF THE AGGREGATE STATE OF BLOOD UNDER NORMAL CONDITIONS, IN ATHEROSCLEROSIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

¹*Palladin Institute of Biochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;*

²*PHEE “Kyiv Medical University”; Taras Shevchenko National University of Kyiv; e-mail: rostmarbiotech@gmail.com.*

The structure and functions of the endothelium under normal conditions and a number of pathologies are reviewed in this work with the focus on its role in maintaining the balance

between pro- and anticoagulant function of blood in different vascular beds. The role of endothelium in the synthesis and secretion of NO and other vascular regulators is highlighted. The mechanisms of its dysfunction, the role and interconnection of pathological changes in diseases such as atherosclerosis and hypertension are described.

Key words: endothelium; hemostasis; dysfunction; pro- and anticoagulant function.

REFERENCES

1. Shevchenko YL, Astashev PE, Matveev SA, Gudymovich VG. The endothelium is the structural basis of the circulatory system: the history of the problem. *NI Pirogov Bull Nat Med and Surgical Center*. 2011; 6(2): 9-15. [Russian].
2. Puzik SG. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of arterial hypertension and the progression of atherosclerosis. *Family Med*. 2018; 2(76): 69-74. [Russian].
3. Krüger-Genge A, Block A, Franke RP, Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(18): 4411-33.
4. Lusher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiology*. 2007;20:3-10.
5. Kitchens CS, Konkle BA, Kessler CM. Consultative hemostasis and thrombosis, 3rd ed. Philadelphia. Elsevier/Saunders; 2013. p. 840.
6. Vita JA, Keaney JF. Endothelial function. *Circulation*. 2011;124(25):906-12.
7. Dignat-George F, Boulanger CM. Themany faces of endothelial microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(1):27-33.
8. Malyars'ka NV, Kalinichenko MA. Endothelial dysfunction as a universal predictor of the development of cardiovascular pathology and the possibility of its correction in the practice of a family doctor. *Medicines of Ukraine*. 2017;1:38-41. [Ukrainian].
9. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circ Res*. 2007;100(2):158-73.
10. Aird WC. Endothelial cell heterogeneity. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(1):1-22.
11. Lupinskaya ZA, Zarif'yan AG, Gurovich TC, Shlejfer SG. Endothelium. Function and dysfunction. B.: KRSU; 2008. p. 373. [Russian].
12. Minami T, Muramatsu M, Kume T. Organ/Tissue-Specific Vascular Endothelial Cell Heterogeneity in Health and Disease. *Biol Pharm Bull*. 2019;42(10):1609-19.
13. Petrishchev NN. Endothelial dysfunction. Pathogenetic significance and methods of correction. SPb.: IIC VMA; 2007. p. 296. [Russian].
14. Alekseev NA. Hemorrhagic diathesis and thrombophilia. A guide for doctors. SPb: Gippokrat; 2004. p. 608. [Russian].
15. Povzun SA. The most important syndromes: pathogenesis and pathological anatomy. SPb.: OOO «IPK «KOSTA»; 2009. p.408. [Russian].
16. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;22(Suppl. 4):S1-4.
17. Babichev A.V. The role of endothelium in hemostasis mechanisms. *Pediatrician*. SPb: 2013; 4(1): 122-7. [Russian].
18. Vanhoutte P, Tang E. Endothelium-dependent contractions: when a good guy turns bad! *J Physiol*. 2008;586:5295-304.
19. Madonna R, De Caterina r. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes. Part I: Pathways of vascular disease in diabetes. *Vasc Pharmacol*. 2011;54:68-74.
20. Madonna R, De Caterina R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes. Part II: Cellular mechanisms and therapeutic targets. *Vasc Pharmacol*. 2011;54:75-9.
21. Li L, Chen W, Rezvan A, Jo H, Harrison GD. Tetrahydrobiopterin deficiency and nitric oxide synthase uncoupling contribute to atherosclerosis induced by disturbed flow. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:1547-54.
22. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511-40.
23. Oikonomou E, Siasos G, Tsigkou V, Bletsas E, Panoilia ME, Oikonomou IN, Simanidis I, Spinou M, Papastavrou A, Kokosias G, Zaromitidou M, Stampoulou P, Spartalis M, Vavuranalis M, Stefanadis C, Papavassiliou AG, Tousoulis D. Coronary artery disease and endothelial dysfunction: Novel diagnostic and therapeutic approaches. *Curr Med Chem*. 2019;144(3):253-67.
24. Zuchi C, Tritto I, Carluccio E, Mattei C, Cattadori G, Ambrosio G. Role of endothelial dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020;25(1):21-30.
25. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71.
26. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511-40.
27. Abrahamson EE, Ikonovic MD. Brain injury-induced dysfunction of the blood brain barrier as a risk for dementia. *Exp Neurol*. 2020;238:113257.
28. Colbert JF, Schmidt EP. Endothelial and Microcirculatory Function and Dysfunction in Sepsis. *Clin Chest Med*. 2016;37(2):263-75.
29. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int J Biol Sci*. 2013; 9(10):1057-69.
30. Muxel S, Fasola F, Radmacher M. Endothelial functions: Translating theory into clinical application. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2010;45:109-15.
31. Vozna HI, Moskalyuk VD, Sorohan VD. Endothelium: functional properties and its dysfunction (review of the literature with materials of own researches). *Clin Exp Pathol*. 2015;14,1(51):209-14. [Ukrainian].
32. Sagach V, Bondarenko A, Bazilyuk O, Kotsuruba A. Endothelial dysfunction: Possible mechanisms and ways

- of correction. *Exp Clin Cardiol.* 2006;11(2):107-10.
33. Andrawis N, Jones DS, Abernethy DR. Aging is associated with endothelial dysfunction in the human forearm vasculature. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:193-8.
 34. Ungvari Z, Tarantini S, Kiss T, Wren JD, Giles CB, Griffin CT, Murfee WL, Pacher P, Csiszar A. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(9):555-65.
 35. Ostroumova OD, Dubinskaya RE. Aging and endothelial dysfunction. *Cardiovascular Ther Prev.* 2004;3(4):83-9. [Russian].
 36. Hoffmann J, Haendler J, Aicher A, Rössig L, Vasa M, Zeiher AM, Dimmeler S. Aging enhances the sensitivity of endothelial cells toward apoptotic stimuli: important role of nitric oxide. *Circ Res.* 2001;29:709-15.
 37. Avdeeva IV, Burko NV, Sumenkova AO, Olejnikov VE. Early vascular aging: what do we know about it today? *Internat Med J.* 2018;3:5-10. [Russian].
 38. Bocharov SN, Kulinskij VI. Protective strategies of the body in anesthesiology and resuscitation. *Irkutsk.* 2003;134. [Russian].
 39. Dolgih VT, Razgonov FI, Shikunova LG. Disorders of blood coagulation properties in the early post-resuscitation period and their prevention. *Anesthesiol Resusc.* 2004; 6:35-40. [Russian].
 40. Faber DR, de Groot PG, Visseren FL. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obesity Rev.* 2009;10:554-63.
 41. Suprun EV, Tereshchenko SV. The role of endothelial dysfunction in the formation of complications of diabetes mellitus and the prospects for its correction with interleukin-1 receptor antagonist. *Bull Sci Achiev.* 2017; 2:5-12. [Russian].
 42. Barton M, Baretella O, Meyer MR. Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium-dependent vasoconstriction. *Br J Pharmacol.* 2012;165(3):591-602.
 43. Paneni F, Costantino S, Cosentino F. Role of oxidative stress in endothelial insulin resistance. *World J Diabetes.* 2015;6(2):326-32.
 44. Hripun IA, Vorob'ev SV, Kogan MI. Interrelation of androgen receptor gene polymorphism and endothelial function in men with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2015;18(4):35-40. [Russian].
 45. Carcamo-Orive I, Huang NF, Quertermous T, Knowles JW. Induced Pluripotent Stem Cell Derived Endothelial Cells in Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(11):2038-42.
 46. Cosentino F, Luscher TF. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;32(Suppl 3):S54-61.
 47. Vlasov SV. The role of endothelium in the regulation of the aggregate state of blood. *Polytrauma.* 2010;(4):84-9. [Russian].
 48. Clerk LH, Vincent MA, Lindner JR, Clark MG, Rattigan S, Barrett EJ. The vasodilatory actions of insulin on resistance and terminal arterioles and their impact on muscle glucose uptake. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20:3-12.
 49. Zharinova VY. Endothelial dysfunction as a multidisciplinary problem. *Blood Circ Hemost.* 2015;1,2:9-15. [Russian].
 50. Yarek-Martynova IR, Shestakova MV. Diabetes mellitus and endothelial dysfunction. *Diabetes.* 2004;2:48-52. [Russian].
 51. Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diab Vasc Res.* 2013;10(6):472-82.
 52. Nikolaev KY, Bajramova SS, Cygankova OV, Lifshic GI. Endothelium-dependent vascular reactivity in type 2 diabetes. *Clin Pract.* 2017;4:61-5. [Russian].
 53. Temelkova-Kurktschiev T, Koehler C, Henkel E. Glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care.* 2000;23:1830-34.
 54. de Mattia G, Bravi MC, Laurenti O, Cassone-Faldetta M, Proietti A, De Luca O, Armiento A, Ferri C. Reduction of oxidative stress by oral N-acetyl-L-cysteine treatment decreases plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 concentrations in non-obese, non-dyslipidaemic, normotensive, patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetol.* 1998;41:1392-96.
 55. Watts GF, Playford DA. Dyslipoproteinaemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus: a hypothesis. *Atherosclerosis.* 1998;141:17-30.
 56. Atawia RT, Bunch KL, Toque HA, Caldwell RB, Caldwell RW. *Front Biosci (Landmark Ed).* Mechanisms of obesity-induced metabolic and vascular dysfunctions. 2019;24:890-934.
 57. Meigs JB, O'donnell CJ, Tofler GH, Benjamin EJ, Fox CS, Lipinska I, Nathan DM, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PWF. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes.* 2006;55(2):530-37.
 58. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care.* 2001;24:1433-37.
 59. Kasatkina SG, Kasatkin SN. The value of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Basic Res.* 2011;7:248-52. [Russian].
 60. Vlasov TD, Nesterovich II. Endothelial dysfunction: from particular to general. Return to the "old paradigm"? *Regional Blood Circ Microcirc.* 2019;18(2):19-27. [Russian].
 61. Dunaevskaya SS, Vinnik YS. The development of endothelial dysfunction in obliterating atherosclerosis of the vessels of the lower extremities and markers for predicting the course of the disease. *Bull of Siberian Medicine.* 2017;16(1):108-18. [Russian].
 62. Poloneckij OL, Poloneckij LZ. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Med News.* 2012;6:6-11. [Russian].
 63. Gimbrone MA Jr, Garcia-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-3.
 64. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res.* 2009;335(1):191-203.

65. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.
66. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New Engl J Med*. 2005;352:1685-95.
67. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nature reviews. Immunol*. 2006; 6:508-19.
68. Schwartz SM, Galis ZS, Rosenfeld ME, Falk E. Plaque rupture in humans and mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:705-13.
69. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:937-54.
70. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013;369:883-4.
71. Quillard T, Araujo HA, Franck G, Shvartz E, Sukhova G, Libby P. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion. *Eur Heart J*. 2015;36:1394-404.
72. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4): 620-36.
73. Yarmysh NV, Groznaya LN. Endothelial dysfunction and its regulatory factors. *Bull of problems of biol and med*. 2014;2(111), Issue 3:37-43. [Russian].
74. Davis ME, Grumbach IM, Fukai T, Cutchins A, Harrison DG. Shear stress regulates endothelial nitric-oxide synthase promoter activity through nuclear factor kappaB binding. *J Biol Chem*. 2004; 279:163-8.
75. Zimnickaya OV, Petrova MM. Features of endothelial dysfunction in hypertension. *Med Alphabet*. 2019;1(3):29-33. [Russian].
76. Minshall RD, Paria BC, Vogel SM, Malik AB. Role of Ca²⁺ Signaling in the Regulation of Endothelial Permeability Chinnaswamy Tiruppathi I. *Vasc Pharmacol*. 2002;39 (4-5):173-85.
77. Suehiro J, Hamakubo T, Kodama T, Aird WC, Minami T. Vascular endothelial growth factor activation of endothelial cells is mediated by early growth response-3. *Blood*. 2010;115(12):2520-32.
78. Nathaniel G dela Paz, Walshe TE, Leach LL, Saint-Geniez M, D'Amore PA. Role of Shear-Stress-Induced VEGF expression in endothelial cell survival. *J Cell Sci*. 2012;125(Pt 4):831-43.
79. Thuiller C, Richard V. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects. *J Hum Hypertension*. 2005;19:21-5.
80. Bojcov SA. Vessels as a springboard and target of arterial hypertension. Diseases of the heart and blood vessels. 2006;1(3):35-40. [Russian].
81. Koryakina LB, Pivovarov YI, Kuril'skaya TE, Sergeeva AS, Kuril'skaya, A.S. Sergeeva, I. V. Babushkina. Vascular endothelial dysfunction in arterial hypertension and coronary heart disease (literature review). *Bull ESSC SB RAMS*. 2013;2(90),(Pt 1):165-70. [Russian].
82. Shishkin AN, Lyndina ML. Endothelial dysfunction and arterial hypertension. *Arterial Hypertension*. 2008;4(14):315-19. [Russian].
83. Shishkin AN. Modern strategy of therapy for endothelial dysfunction from the standpoint of evidence-based medicine. *Med Statements*. 2008; 3(45): 6-19. [Russian].
84. Sagach VF, Bazilyuk OV, Kotsyuruba AV, Bukhanevich OM. Disorders of endothelium-dependent vascular reactions, arginase and NO-synthase pathways of L-arginin metabolism in hypertension. *Fiziol. Zh*. 2000; 3(46): 3-13. [Ukrainian].
85. Namakanov BA, Rasulov MM. Endothelial dysfunction in arterial hypertension is a risk factor for cardiovascular disorders. *Cardiovasc Therapy Prevent*. 2005;4(6),(Pt 2):98-101. [Russian].
86. Soloviev A, Lehen'kyi V, Zelensky S, Hellstrand P, Nitric oxide relaxes rat tail artery smooth muscle by cyclic GMP-independent decrease in calcium sensitivity of myofilaments, *Cell Calcium*. 2004; 2(36): 165-73.
84. Li Q, Yon JY, Cai H. Mechanisms and Consequences of eNOS Dysfunction in Hypertension. *J Hypertens*. 2015;33(6):1128-36.
85. Lip, PL, Jones AF, Price N, Headon M, Beevers DG, Lip GY. Do intraocular angiotensin II levels, plasma prothrombotic factors and endothelial dysfunction contribute to proliferative diabetic retinopathy? *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76(5):533-36.
86. Freestone B, Chong AY, Nuttall S, Blann AD, Lip GY. Soluble E-selectin, von Willebrand factor, soluble thrombomodulin, and total body nitrate/nitrite product as indices of endothelial damage/dysfunction in paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation. *Chest*. 2007;132(4):1253-8.
87. Popova AA, Mayanskaya SD, Mayanskaya NN, Berezikova EN, Hidirova LD. Arterial hypertension and endothelial dysfunction (part I). *Bull Modern Clin Med*. 2009;2(Pt 2):41-6. [Russian].
88. Seedorf G, Metoxen AJ, Rock R, Markham N, Ryan S, Vu T, Abman SH. Hepatocyte growth factor as a downstream mediator of vascular endothelial growth factor-dependent preservation of growth in the developing lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;310(11):1098-110.
89. Karoli NA, Rebrov AP. Endothelial dysfunction and its clinical significance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Med*. 2005;(9):10-5. [Russian].
90. Volkov GL, Platonova TN, Savchuk AN, Gornickaya OV, Chernyshenko TM, Krasnobrizhaya EN. Modern ideas about the hemostasis system. K.: Naukova dumka; 2005. p. 296. [Ukrainian].
91. Xin X, Yang S, Ingle G, Zlot C, Rangell L, Kowalski J. Et al. Hepatocyte growth factor enhances vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis in vitro and in vivo. *Am J Pathol*. 2001; 158(3):1111-20.
92. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017; 219(1):22-96.

Матеріал надійшов до редакції 02.02.2021