

REVIEW ARTICLE

УДК 616.1-084:616.153.915-082

¹Воробьева Е.Н., ²Воробьев Р.И., ³Шарлаева Е.А., ⁴Фомичева М.Л.,⁵Соколова Г.Г., ⁶Казызаева А.С., ⁷Батанина И.А.**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ФАКТОРЫ РИСКА, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И
КОРРЕКЦИИ**^{1,5,6}ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава
России,²КГБУЗ "Городская больница №1" г. Барнаула,³ФГБОУ ВПО «Алтайский государственный университет»,⁴ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН,⁷НУЗ «Отделенческая больница на ст. Барнаул» ОАО «Российские железные дороги»Email: elenavorobyova@yandex.ru^{1,2,4}; sharlaeva1@mail.ru³ dean@bio.asu.ru⁵kazyzaeva@rambler.ru^{6,7}

Эндотелий выполняет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, в поддержании баланса между протромботической и профибринолитической активностью. Свои эффекты эндотелий оказывает посредством выделения ряда вазоактивных веществ. К основным эндотелий зависимым вазодилататорам относятся оксид азота, простаглицлин и брадикинин. Они также регулируют местные процессы гемостаза и тормозят рост гладкомышечных клеток сосудов. Вазоконстрикторы, такие как эндотелин, тромбоксан А₂ и ангиотензин II способствуют атерогенезу. Нарушение баланса между эндотелиальными факторами релаксации и констрикции рассматривается как дисфункция эндотелия. Целый ряд состояний, признанных факторами риска атеросклероза, тем или иным образом приводят к эндотелиальной дисфункции. В связи с этим, актуально использование показателей функции эндотелия в качестве маркеров ранних атеросклеротических изменений у лиц с факторами риска атеросклероза, еще до появления клинических признаков заболевания, а также назначения патогенетической терапии на этом этапе, что позволит улучшить прогноз пациентов.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, эндотелин, оксид азота.

Vorobyeva E.N.¹, Vorobyev R.I.², Sharlaeva E.A.³, Fomicheva M.L.⁴,Sokolova G.G.⁵, Kazizaeva A.S.⁶, Batanina I.A.⁷**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CARDIOVASCULAR DISEASES: RISK
FACTORS, METHODS OF DIAGNOSTIC, AND CORRECTION**^{1, 5, 6} Altai State Medical University,² Municipal Hospital 1, Barnaul,³ Altai State University,⁴ R&D Institute of Therapy and Preventive Medicine,⁷ JSC Russian Railway Hospital Branch at the Barnaul Station

The endothelium plays a crucial role in regulating vascular tone, proliferation and migration of smooth muscle cells, and it maintains a balance of profibrinolytic and prothrombotic activity. These effects are mediated by the releasing of vasoactive substances. The main endothelium-derived vasodilators include nitric oxide, prostacyclin and bradykinin. These substances also regulates the local processes of a hemostasis and suppresses the smooth muscle cell growth. The vasoconstrictors, such as endothelin, thromboxane A₂ and angiotensin II contribute to the atherogenesis. The imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors is defined as endothelium dysfunction. A number of conditions recognized as risk factors of atherosclerosis result to endothelial dysfunction by that or otherwise. So is actual to asses the indexes of endothelial function in men with risk factors of atherosclerosis before appearance of clinical signs of disease and assigning of pathogenetic therapy at this stage that will allow to improve the prognosis of patients.

Keywords: endothelial dysfunction, risk factors, cardiovascular disease, endothelin, nitric oxide.

Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В развитых странах ССЗ являются ведущей причиной смертности и одной из основных причин инвалидности среди взрослого населения. В России болезнями системы кровообращения страдают 21,6 млн. человек. Сердечно-сосудистые болезни обуславливают почти половину (48,3%) случаев инвалидизации по всем причинам. В структуре общей смертности населения на долю болезней системы кровообращения приходится 56,7%. Рост смертности, главным образом, растет за счет потерь в трудоспособном возрасте (Государственный доклад ..., 2005). Среди ССЗ ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (51%) и инсульт (27%). Морфологической основой развития сердечно-сосудистой патологии в большинстве случаев является атеросклероз (Дудкова, Карпов, 2002).

Факторы риска ССЗ. *Возраст и пол.* Большинство ССЗ, как у мужчин, так и у женщин наблюдается в возрасте старше 65 лет. В этом возрастном периоде они обуславливают почти 85% смертей. Риск развития ССЗ у мужчин значительно выше, чем у женщин (49%-мужчины, 32%-женщины в возрасте 40 лет). У мужчин в 2-5 раз выше риск развития ИБС, а риск инсульта в 1,25 раз выше, чем у женщин. Это различие наиболее отчетливо наблюдается в возрасте до 65 лет и значительно изменяется после менопаузы, когда риск развития ССЗ у женщин становится в 2-3 раза выше риска женщин того же возраста, но в пременопаузальном периоде (Jousilahti et al., 1999). Снижение уровня эстрогенов приводит к нарушению эндотелийзависимой вазодилатации вследствие снижения продукции оксида азота (NO). Выраженная взаимосвязь между уровнем эстрогенов в крови и эндотелиальной функцией подтверждается в исследованиях, демонстрирующих изменение эндотелийзависимой вазодилатации в разные фазы менструального цикла. Назначение гормонзаместительной терапии (ГЗТ) после менопаузы приводит к коррекции эндотелиальной дисфункции (Simon et al., 2001; Simon, Jailon, 2005).

Наследственность является независимым фактором риска ССЗ. Риск преждевременного развития ССЗ (мужчины моложе 55 лет, женщины моложе 65 лет) повышается более чем в три раза при наличии ближайшего родственника с патологией сердечно-сосудистой системы, в шесть раз - родственника с развитием ССЗ в возрасте до 45 лет, либо – двух ближайших родственников с наличием ССЗ (Jousilahti et al., 1999).

Одним из основных факторов риска развития ССЗ, связанных с атеросклерозом, является *дислипидемия*. Многочисленные международные исследования (4S, CARE, Framingham, PROCAM) убедительно доказали, что гиперхолестеринемия напрямую связана со смертностью от ССЗ. В частности, повышенное содержание в плазме липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) отчетливо связано с развитием коронарного, каротидного и периферического атеросклероза. Причем атерогенными свойствами обладают модифицированные ЛПНП – результат перекисного окисления (Forloni, Raij, 2005). Они способствуют повышению синтеза кавеолина-1, что приводит к снижению продукции NO эндотелием (Davignon, Ganz, 2004). Кроме того, окси-ЛПНП активируют адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, способствуя их миграции в субэндотелиальное пространство и трансформации в макрофаги, которые фагоцитируют их и превращаются в пенистые клетки. Активированные макрофаги и пенистые клетки высвобождают биологически активные вещества – факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы адгезии, что способствует агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и адгезии лейкоцитов, а, следовательно, развитию атеросклероза (Ross, 1999; John, Schmieder, 2000). Окисленные ЛПНП также индуцируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов (Forloni, Raij, 2005). Немаловажную роль в патогенезе атеросклероза играет и гипертриглицеридемия.

Липопротеины(a) - ЛП(a). Молекула ЛП(a) состоит из липидного компонента, по структуре подобного ЛПНП и гликопротеина – аполипопротеина(a), который в свою очередь имеет структурное сходство с молекулой пламиногена. Рядом эпидемиологических исследований установлено, что повышение уровня ЛП(a) в плазме крови более 25-30 мг/дл тесно коррелирует с развитием и прогрессированием атеросклероза, включая поражение периферических сосудов, цереброваскулярные и кардиоваскулярные заболевания (Koschinsky, 2005; Oliveira, 2005). Точные механизмы этой взаимосвязи еще достаточно не изучены. Существуют исследования, доказывающие, что ЛП(a) способствуют развитию ССЗ, потенцируя эффекты повышенных уровней ЛПНП, причем эта связь более отчетлива на ранних стадиях атеросклероза. Имеются данные, что ЛП(a) синергично взаимодействуют с С-реактивным белком (С-РБ) и фибриногеном в повышении риска ССЗ. Кроме того, ЛП(a), ингибируя фибринолиз, обладают сильным протромботическим эффектом вне зависимости от наличия или отсутствия атеросклероза (Koschinsky, 2005).

Сахарный диабет значительно повышает риск развития ССЗ и смертность от них. Нарушение метаболизма глюкозы ведет к гликозилированию белков и

образованию конечных продуктов гликозилирования, которые вызывают активацию свободнорадикальных процессов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, нейронах, макрофагах и других клетках (Hink, Mollnau et al., 2002). Усиление свободнорадикальных процессов является одним из триггерных факторов, ведущих к развитию и прогрессированию атеросклероза (Schulze, Lee, 2005). При этом эндотелиальные клетки могут погибать в результате апоптоза. Кроме того, гипергликемия приводит к дефициту NO, а также активирует продукцию эндотелина-1 и факторов роста, участвующих в процессе ремоделирования сосудов (Fornoni, Raij, 2005). Эти процессы вместе оказывают мощное атерогенное действие, стимулируют вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, способствуя развитию сердечно-сосудистых нарушений.

Ожирение является независимым фактором риска развития ССЗ. Повышенный риск, связанный с ожирением, во многом обусловлен высокой частотой коронарных и церебральных расстройств у тучных людей. Ожирение является важным фактором, предрасполагающим к развитию дислипидемии, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии. Ожирение часто сопровождается инсулинорезистентностью, что повышает риск ССЗ (Grundy, 2002; Fornoni, Raij, 2005). Кроме того, ожирению сопутствует повышение провоспалительных факторов, таких как С-РБ, цитокины, фибриноген, что способствует развитию и прогрессированию атеросклероза. Ожирение сопровождается повышением уровня ренина в плазме, тем самым, активируя ренин-ангиотензиновую систему, что способствует дисфункции эндотелия (Fornoni, Raij, 2005).

Курение является одним из основных факторов риска ССЗ (Вихирева, 2003). В России с этой вредной привычкой связаны 40% случаев смерти от ИБС среди мужчин и 10% случаев смерти от инсульта среди женщин.

В табачном дыме содержится более 4000 вредных веществ, многие из которых токсичны для сердечно-сосудистой системы: монооксид углерода, нитрозамины, полициклические ароматические углеводороды и др. Курение вызывает эндотелиальную дисфункцию вследствие повреждения эндотелия токсинами и свободными радикалами табачного дыма. Кроме того, компоненты дыма активируют тромбоциты и нейтрофилы, что в свою очередь усиливает продукцию свободных радикалов, усиливается адгезия моноцитов к эндотелиоцитам, что является ранним проявлением атеросклероза (Вихирева, 2003). Курение сочетается с повышением уровней маркеров воспаления: концентрация в сыворотке крови С-РБ, уровней интерлейкина-8, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и межклеточных молекул адгезии (Oliveira, 2005). У курильщиков чаще выявляется гипергомоцистеинемия, выраженность которой прямо коррелирует с интенсивностью курения. Курение в 3 раза увеличивает риск развития мозгового инсульта, как ишемического, так и геморрагического (Вихирева, 2003).

Артериальная гипертензия (АГ). В возрасте старше 50 лет при повышении АД выше 115/75 мм рт. ст. на каждые 10–20 мм рт. ст. риск смертности от ИБС

или инсульта повышается вдвое (Chobanian et al., 2003). При АГ у человека была доказана эндотелиальная дисфункция для периферической, коронарной микро- и макроциркуляции (Perticone et al., 2001). Установлено наличие поражения эндотелий зависимой вазодилатации при эссенциальной гипертонии, которая, по-видимому, обусловлена нарушением синтеза и освобождения NO. При АГ эндотелиальная дисфункция вызвана одновременным повреждением в системе L-аргинин-NO и продукцией констрикторных простагландинов. Механизмом, приводящим к эндотелиальной дисфункции при АГ, является продукция свободных радикалов кислорода, которые вызывают снижение активности NO (Perticone et al., 2001; Sowers, 2002). Дисфункция эндотелия с дефицитом NO, повышением экспрессии факторов роста, локальных вазоактивных веществ, протеинов и протеиназ матрикса приводит к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда. Гипертрофия клеток и изменение внеклеточного матрикса уменьшают податливость и эластичность сосудистой стенки. Утолщение сосудистой стенки, лейкоцитарное пропитывание предрасполагают сосуды к развитию и прогрессированию атеросклероза (Ross, 1999; Полонецкий, 2012). Изменение структуры сосудов с нарушением функции ведет к таким осложнениям, как ишемия миокарда, инсульт.

Относительный риск для развития ССЗ, связанный с *гиподинамией*, сравним с риском, связанным с такими факторами риска, как курение, АГ, гиперхолестеринемия.

В последние годы по результатам многих исследований представлен ряд **маркеров воспаления**, оцениваемых как значимые современные факторы риска ССЗ (Ross, 1999; Oliveira, 2005). *Фибриноген* стимулирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, участвует в формировании фибринового тромба и повышении вязкости плазмы. Кроме того, он является белком острой фазы при воспалительных процессах. Считается, что эти свойства определяют патофизиологическую роль фибриногена в развитии ССЗ. На повышение уровня фибриногена сыворотки крови влияют такие факторы, как мужской пол, пожилой возраст, курение, сахарный диабет, менопауза, повышение уровней ЛПНП, ЛП(а), ожирение (Oliveira, 2005). Таким образом, в связи с отсутствием в настоящее время эффективных медикаментозных методов снижения уровня фибриногена, целесообразны меры, направленные на коррекцию массы тела, контроль гликемии, отказ от курения и эстроген замещающую терапию.

Селектины играют большую роль в атерогенезе, особенно на ранних стадиях сосудистого воспаления (Oliveira, 2005). Считается, что они стимулируют адгезию моноцитов к сосудистой стенке и их миграцию в эндотелий. В исследованиях продемонстрирована взаимосвязь повышенного уровня Р-селектина с вдвое высоким риском развития ССЗ (Ridker, Buring, Rifai, 2001).

Молекулы клеточной адгезии. Молекулы ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) и VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule-1) имеют прямое

отношение к процессу атеросклеротического повреждения сосудов. Вместе с селектинами они способствуют адгезии макрофагов и их миграции в сосудистый эндотелий (Ridker, Buring, Rifai, 2001; Oliveira, 2005). В ряде исследований показано, что повышение уровня ICAM-1 в сыворотке является независимым фактором риска ССЗ (Malik et al., 2001).

ФНО- α , интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-18 (ИЛ-18). ФНО- α вырабатывается большим разнообразием клеток, включая макрофаги, эндотелиальные и гладкомышечные клетки. Вместе с интерлейкином-1 (ИЛ-1) и интерфероном- γ , ФНО- α стимулирует продукцию ИЛ-6, основного индуктора синтеза С-РБ в печени. Кроме того, он вовлечен в процесс накопления окисленных ЛПНП в атеросклеротической бляшке и связан с ее нестабильностью (Lee, Kim, Lee et al., 2001). Высокие уровни ФНО- α коррелируют с повышенным риском ССЗ. В последние годы также установлена взаимосвязь между риском развития ССЗ и высокими концентрациями в крови ИЛ-6 и ИЛ-18 (Oliveira, 2005).

С-РБ оказывает патогенный эффект на сосуды, вызывая эндотелиальную дисфункцию. Он индуцирует экспрессию и синтез таких провоспалительных факторов, как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ICAM-1 и VCAM-1, регулирует фагоцитоз макрофагами ЛПНП в пределах атеросклеротической бляшки (Lee, Kim, Lee et al., 2001). С-РБ признан независимым фактором риска ССЗ (Libby, Ridker, 2004).

Таким образом, тем или иным путем все факторы риска ССЗ вызывают дисфункцию эндотелия – нарушение равновесия между продуцируемыми эндотелием факторами релаксации и констрикции сосудов.

С современных позиций эндотелий – сложный и многофункциональный орган, площадью более 5 000 м² и массой около 2–3 кг. Эндотелиальные клетки в виде монослоя выстилают внутреннюю поверхность сосудов и камер сердца. Эндотелий не просто образует барьер между кровью и гладкой мускулатурой сосудов, но действует в качестве модулятора функций сосудов, вырабатывая ряд вазоактивных веществ.

В частности, *оксид азота* – самый мощный из известных эндогенных вазодилататоров. Он синтезируется из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтазы – двумя конститутивными – нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS) и одной индуцибельной (iNOS). Эндотелиальная NO-синтаза находится в кавеолах (“впячивания”, колбообразные образования клеточных мембран). Белок кавеолин-1, связываясь с кальмодулином, ингибирует eNOS, в то время как кальций при соединении с кальмодулином вытесняет кавеолин-1, что приводит к активации eNOS и повышению синтеза NO. При этом кофакторами выступают тетрагидробиоптерин (H₄B) и никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный (NADPH) (Behrendt, Ganz, 2002; Davignon, Ganz, 2004). Таким образом, eNOS секретирует NO после воздействия любого стимула, вызывающего повышение концентрации кальция в клетке. В число таких стимулов входят ацетилхолин (АХ), брадикинин, тромбин, серотонин а также физические факторы, включая поток крови и пульсовое давление. Активность iNOS не зависит от кальция, она не

присутствует в клетках постоянно, а синтезируется при патологических состояниях, продуцируя NO в количествах, в тысячи раз превышающих его продукцию в норме. NO может диффундировать в гладкомышечные клетки сосудов, где активирует гуанилатциклазу с образованием цГМФ, что приводит к вазодилатации (Behrendt, Ganz, 2002).

Кроме того, NO тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, предотвращает процесс окисления ЛПНП, тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов и ингибирует адгезию лейкоцитов на эндотелиальных клетках (Ross, 1999; Davignon, Ganz, 2004, Воробьева и др., 2012). Различные стимулы, вызывающие выделение NO, также стимулируют синтез *простаглицлина* – одного из конечных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, который образуется в эндотелиальных клетках, меди, адвентиции сосудов. Он активирует аденилатциклазу, следствием чего является увеличение содержания цАМФ, который вызывает релаксацию сосудов и препятствует агрегации тромбоцитов (Herrmann, Lerman, 2001).

Эндотелий также является источником вазоконстрикторных факторов, которые уравнивают влияние NO и простаглицлина на сосудистый тонус. Мощными факторами, инактивирующими NO являются свободные радикалы, среди которых основной *супероксидный радикал* (O_2^-) (Schulze, Lee, 2005). Его взаимодействие с оксидом азота приводит к образованию пероксинитрита, который как сильный окислитель обладает высокой степенью цитотоксичности. Повышение продукции активных форм кислорода способствует окислению Hb, что приводит к снижению образования NO. Кроме того, происходит угнетение фермента диметиларгинин диметиламиногидролазы (DDAH), в результате чего повышается уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA) – ингибитора NO-синтазы (Landmesser, Hornig, Drexler, 2004). Основными ферментами синтеза O_2^- в сосудистых клетках являются NADPH-оксидаза и ксантиноксидаза. Антиоксидантным ферментом выступает супероксиддисмутаза (СОД). Такие проатерогенные факторы, как ангиотензин II (АТ II), тромбин, тромбоцитарный фактор роста и ФНО- α стимулируют активность NADPH-оксидазы, повышая при этом уровень O_2^- . Таким образом, оксидативный стресс способствует развитию и прогрессированию атеросклероза (Landmesser, Hornig, Drexler, 2004; Schulze, Lee, 2005).

Важнейшим из известных ныне вазоконстрикторов, считается *эндотелин-1* (ЕТ-1). Он способствует атеросклеротическим повреждениям сосудов, развитию легочной и системной гипертензии, ишемическим повреждениям мозга, диабету и рассматривается как маркер и предиктор тяжести и исхода этих патологических состояний (Teerlink, 2005; Cook et al., 2015).

ЕТ представляет собой пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка. Помимо ЕТ-1, известны две его изоформы – эндотелин-2 и эндотелин-3, отличающиеся друг от друга некоторыми вариациями в аминокислотной последовательности. ЕТ-1 образуется в результате протеолиза из “большого эндотелина” (“Big endothelin”- В-ЕТ), молекулы, включающей 38

аминокислотных остатков, под влиянием эндотелинпревращающего фермента (endothelin-converting enzyme – ECE). ET-1 образуется не только в эндотелиальных, но и в гладкомышечных клетках сосудов, а также в нейронах и астроцитах головного и спинного мозга, мезангиальных клетках почек, гепатоцитах, внутриматочных клетках, клетках Сертоли и эпителиоцитах молочных желез. Стимулами для образования и секреции ET-1 являются гипоксия, АТ II, тромбин, гиперхолестеринемия, ЛПНП, гипергликемия, кортизол. Эндотелины являются мощными вазоконстрикторами и митогенными факторами для гладкомышечных клеток сосудов, фибробластов и кардиомиоцитов. ET-1 действует на рецепторы гладких мышц сосудов, вызывая их сокращение и рост, и на эндотелиальные клетки сосудов, вызывая продукцию NO и простаглицлина а также участвуя в регуляции роста клеток эндотелия. Большая часть (до 70-75%) ET-1 секретируется эндотелиальными клетками в направлении гладкомышечных клеток сосудов.

Эндотелины оказывают свое действие через специфические рецепторы. ETA-рецепторы локализованы в гладкой мускулатуре сосудистых клеток, и обладают большей аффинностью к ET-1 и ET-2, опосредуя их вазоконстрикторный эффект. ETB-рецепторы (выделяют подтипы ETB-1 и ETB-2) не имеют предпочтительности к изоформам ET. ETB-1 подтип обнаруживается в эндотелиальных клетках сосудов, участвуя в эндотелий зависимой вазодилатации; имеющиеся в гладкой мускулатуре ETB-2-рецепторы опосредуют вазоконстрикторный эффект (Rich, McLaughlin, 2003; Teerlink, 2005).

Кроме того, эндотелий выделяет такие факторы вазоконстрикции, как *простагландин H₂* и *тромбоксан A₂*. Простагландин H₂ синтезируется из арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы-1 (базальная секреция) и циклооксигеназы-2 (стимулированная секреция). Тромбоксансинтаза метаболизирует простагландин H₂ в тромбоксан A₂. Оба вазоконстриктора снижают концентрацию цАМФ в гладкомышечных клетках, таким образом, угнетая активность простаглицлина (Herrmann, Lerman, 2001).

АТ II во многом обладает противоположным действием по отношению к NO. Он является сильным вазоконстриктором, а также стимулирует рост гладкомышечных клеток сосудов (Ross, 1999). АТ II индуцирует оксидантный стресс и продукцию эндотелина-1 (Sowers, 2002). Механизмы действия АТ II на продукцию свободных радикалов кислорода связаны со стимуляцией NADPH-оксидазы (Schulze, Lee, 2005).

Таким образом, эндотелий сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и, наконец, сосудистый тонус. Дисбаланс между факторами, обеспечивающими эти процессы, рассматривают в настоящее время как дисфункцию эндотелия (Herrmann, Lerman, 2001; Davignon, Ganz, 2004).

Методы исследования эндотелиальной функции. Эндотелиальная функция коронарных артерий может быть оценена инвазивно во время коронарографии с использованием АХ (Herrmann, Lerman, 2001; Бахтияров,

2004). У пациентов без ИБС АХ оказывает дозозависимую вазодилатацию, в то время как у пациентов с ИБС наблюдается парадоксальная вазоконстрикция, что свидетельствует об эндотелиальной дисфункции (Landmesser, Hornig, Drexler, 2004). Ангиографически сравнивают диаметр коронарных артерий до и после инфузии АХ. При одном из вариантов пробы скорость и объем кровотока в коронарных артериях исследуют доплеровским датчиком, расположенным на кончике интракоронарного катетера. Он может выявить начальные признаки атеросклероза в виде утолщения интимы еще до появления ангиографически значимых сужений (Бахтияров, 2004; Davignon, Ganz, 2004).

Веноокклюзионная плетизмография – метод, основанный на измерении величины кровотока в периферических артериях с помощью тензометрического датчика (Бахтияров, 2004). Как правило, в качестве эндотелийзависимого вазодилататора при плетизмографии используют АХ. Контрольные пробы проводят с эндотелийнезависимыми вазодилататорами, в частности, нитроглицерином.

Широко распространенным неинвазивным методом оценки вазодилатирующей функции эндотелия является *проба с реактивной гиперемией* - с помощью манжеты блокируют кровоток в плечевой артерии, компрессию сохраняют в течение 5 минут, а затем вызывают быструю декомпрессию. При этом с помощью ультразвука высокого разрешения определяют изменение диаметра плечевой артерии в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелийзависимая реакция), что сопровождается повышением напряжения сдвига, активацией eNOS и выделением NO. Получаемые данные сопоставляют с эндотелийнезависимой вазодилатацией в ответ на сублингвальное применение нитроглицерина. Сосудистая реакция рассматривается как патологическая в случаях, когда эндотелийзависимая вазодилатация составляет менее 10% от исходного диаметра сосуда, а также в случаях, когда наблюдается вазоконстрикция (Corretti et al., 2000; Бахтияров, 2004).

Одним из маркеров повреждения эндотелия является степень его десквамации, которая оценивается по количеству циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в крови. Увеличение их числа рассматривается как показатель степени повреждения сосудистой стенки (Бахтияров, 2004).

Определение *содержания эндотелина-1* в плазме проводится при помощи радиоиммунологического и иммуноферментного методов (Бахтияров, 2004).

Существуют данные о связи снижения количества циркулирующих клеток предшественников эндотелиоцитов с повышением риска ССЗ. При этом увеличение количества факторов риска ССЗ сопровождается нарушением регенерации эндотелия (Landmesser, Hornig, Drexler, 2005).

Методы коррекции дисфункции эндотелия подразделяются на немедикаментозные и медикаментозные.

Немедикаментозные методы воздействия предусматривают назначение диеты, повышение физической активности, коррекцию веса и отказ от курения.

Диета. Нарушение обмена липидов является одним из основных факторов риска атеросклероза, о чем говорилось выше. Кроме того, диета с высоким содержанием жира приводит к развитию гипертензии за счет повышенного образования свободных радикалов кислорода, инактивирующих NO (Roberts et al., 2000). В связи с этим, следует рекомендовать больным снизить потребление жира до 30% от общего количества потребляемых калорий, повысить потребление овощей и фруктов, содержащих растительные станола и стеролы, включать в диету больше морской рыбы (до 100 г ежедневно), в жире которой содержится много ω -3 и ω -6 полиненасыщенных кислот. Установлено, что благоприятный эффект на функцию сосудистого эндотелия оказывают полиненасыщенные жирные кислоты, фолиевая кислота, а также L-аргинин. Они улучшают эндотелийзависимую вазодилатацию, как у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, так и у здоровых без факторов риска (Диагностика и коррекция нарушений..., 2004).

Прекращение курения. Известно, что через 10 лет после отказа от курения общий риск развития ССЗ снижается до уровня, характерного для никогда не куривших людей. При этом атрибутивный риск развития инфаркта миокарда уменьшается в 2 раза уже в первые два года после отказа от курения. Аналогичное снижение риска отмечается и для инсульта (Вихирева, 2003). Причем следует стремиться к полному отказу от вредной привычки, так как отсутствует “безопасный порог” курения. Так, курение “легких” сигарет не уменьшает риск развития ССЗ, а курение “не затягиваясь” сопровождается увеличением общей смертности и риска развития инфаркта миокарда приблизительно в два раза (Prescott et al., 2002).

Физическая активность. Доказано, что регулярные физические упражнения снижают риск ССЗ, оказывая положительное влияние на эндотелиальную функцию у пациентов как с факторами риска ССЗ, так и с наличием заболевания. При этом происходит увеличение активности eNOS и продукции NO. Также на фоне физических нагрузок было выявлено существование обратной связи: увеличение eNOS стимулирует экспрессию СОД, которая защищает NO от разрушения свободными радикалами кислорода (Green et al., 2004). Физические упражнения снижают риск ССЗ, способствуя снижению веса, нормализации АД, уменьшению гипергликемии, коррекции дислипидемии. Причем в исследованиях показано также положительное влияние физических нагрузок на функцию эндотелия независимо от влияния на факторы риска ССЗ.

Больному рекомендуется *снизить вес* до оптимального. Для оценки оптимального веса принято пользоваться показателем индекса массы тела (ИМТ=вес в кг/рост в м²). Нормальный ИМТ находится в пределах 18,5-24,9 кг/м². В настоящее время для оценки избыточного веса или ожирения прибегают к измерению окружности талии. В норме у мужчин она не должна превышать 94 см, у женщин 80 см. Превышение окружности талии у мужчин

свыше 102 см, у женщин 88 см – показатель абдоминального ожирения (Диагностика и коррекция нарушений..., 2004).

Медикаментозные методы коррекции дисфункции эндотелия.

Статины. В многочисленных клинических исследованиях демонстрируется высокая эффективность статинов по снижению общего холестерина и ЛПНП, а также уменьшение частоты осложнений ИБС и риска инсульта на фоне приема статинов на 25-40% (Byington et al., 2001; Heart Protection Study..., 2002).

Статины обладают также плейотропными эффектами, не связанными с гиполипидемической активностью. Они улучшают функцию эндотелия, повышая активность eNOS, снижают экспрессию кавеолина-1 в эндотелиальных клетках, в результате чего повышается продукция NO. Установлено, что при лечении статинами их влияние на эндотелиальную функцию проявляется раньше, чем гиполипидемическое действие (Sorrentino, Landmesser, 2005).

Современные исследования представляют данные о влиянии статинов на увеличение количества клеток-предшественников эндотелиоцитов, что способствует регенерации эндотелия и неоваскуляризации в зонах ишемии (Walter et al., 2002). Кроме того, статины ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, оказывают антиоксидантный эффект, активируя СОД и снижая активность NADPH-оксидазы. Статины способствуют снижению уровней С-РБ и молекул клеточной адгезии у пациентов с гиперхолестеринемией, что способствует повышению продукции NO. В литературе также имеются данные о стабилизирующем эффекте статинов на атеросклеротическую бляшку (Sorrentino, Landmesser, 2005).

Ингибиторы АПФ (и-АПФ). Способность и-АПФ улучшать эндотелиальную функцию (уменьшение вазоконстрикторных реакций коронарных артерий на 10-20%) и тормозить процессы атерогенеза впервые продемонстрирована в исследовании TREND, оценивающем 6-месячную терапию квинаприлом у больных с ИБС. Благоприятный эффект и-АПФ связывают с увеличением уровня брадикинина, стимулирующего образование NO. Другим механизмом воздействия и-АПФ на эндотелиальную функцию является блокада образования АТ II, который является индуктором оксидантного стресса (Sowers, 2002).

Антагонисты кальция. По экспериментальным данным, антагонисты кальция уменьшают экспрессию преэндотелина-1 в кардиомиоцитах, регулируют экспрессию eNOS, что приводит к клинически значимому улучшению эндотелиальной функции. В исследованиях показано увеличение эндотелийзависимой вазодилатации на фоне терапии нифедипином у пациентов с артериальной гипертензией (Berkels et al, 2001), регуляция прандипином активности супероксидзависимого разрушения NO.

Из литературы известно, что к модуляторам дисфункции эндотелия относят также *суперселективный β-адреноблокатор III поколения*. Клинические исследования доказали вазодилатирующее действие препарата за счет активации системы L-аргинин/NO, стимуляции активности NO-синтазы в

эндотелиальных клетках, увеличения продукции NO, а также уменьшения системного оксидантного стресса при его назначении (Parenti et al., 2000).

Доказаны положительные эффекты *эстрогенов* на эндотелиальную функцию: посредством коррекции липидного спектра крови, улучшения ацетилхолиновой сосудистой реактивности на фоне назначения эстрадиола, стимуляции активности NO-синтазы и увеличения базального уровня NO (Simon, Jailon, 2000). Однако в литературе имеются неоднозначные данные о клинической эффективности ГЗТ. Исследование HERS (Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study) показало, что антиишемический эффект эстрогенов связан с улучшением эндотелиальной функции, однако не доказало благоприятного влияния ГЗТ на первичную профилактику ИБС (Simon et al., 2001). Кроме того, эстрогены оказывают протромботическое и провоспалительное действие, что может нейтрализовать другие положительные эффекты.

Активно изучается эффективность *антагонистов ET рецепторов* при различных ССЗ. Их положительный эффект продемонстрирован при легочной гипертензии. Однако доказанной клинической эффективности использования блокаторов ET рецепторов при гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности не выявлено (Rich, McLaughlin, 2003).

Таким образом, согласно современным представлениям, эндотелиальная дисфункция занимает ключевое место в патогенезе атеросклероза. Все факторы риска ССЗ приводят к нарушению эндотелий-зависимой вазорегуляции, что предшествует органическому повреждению сосудистой стенки. В связи с этим, оправдано использование показателей функции эндотелия в качестве маркеров ранних атеросклеротических изменений, а также для выявления нарушенной функции эндотелия у лиц с факторами риска атеросклероза, еще до появления клинических признаков заболевания. Назначение патогенетической терапии на этом этапе позволит значительно улучшить прогноз пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бахтияров Р.З. Современные методы исследования функции эндотелия // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 2. – С. 76–79.
2. Вихирева О.В. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: актуальность проблемы и возможности ее контроля путем лечения никотиновой зависимости (обзор литературы) // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2003. – № 4. – С. 21–27.
3. Воробьева Е.Н., Бубликов Д.С., Молчанов А.В. и др. Современные представления о роли факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в атерогенезе // Известия АГУ. – 2012. – №3, т. – С. 24–28.
4. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2003 году // Здравоохранение Российской Федерации. – 2005. – № 5. – С. 3–19.

5. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендации разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2004. – № 5. – С. 7–33.
6. Дудкова В.А., Карпов Р.С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. – Томск: STT. – 2002. – 416 с.
7. Полонецкий О.Л., Плонецкий Л.З. Дисфункция эндотелия и атеросклероз// Медицинские новости. – 2012. – №6. – С. 6–11.
8. Behrendt D., Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications // Am J Cardiol. – 2002. – Vol. 90. – P. 40–48.
9. Berkels R., Egink G., Marsen T.A., Bartels H. et al. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms // Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – P. 240–245.
10. Byington R.P., Davis B.R., Plehn J.F., White H.D. Reduction of stroke events with pravastatin: The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 387–392.
11. Chobanian A.V., Barcis G.I., Black H.R. et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 1206–1252.
12. Cook A.B., Toli E., Gomez Y. et al. From rest to stressed: endothelin-1 levels in young healthy smokers and non-smokers // Metabolism, 2015 Sep; 64(9):1103-11
13. Corretti M., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery // J Am Coll Cardiol. – 2000. – Vol. 39. – P. 257–265.
14. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // Circulation. – 2004. – Vol. 109 (suppl III). – P. III27–III32.
15. Fornoni A., Raj L. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction // Current Hypertension Reports. – 2005. – Vol. 7. – P. 88–95.
16. Green D.J., Maiorana A., O'Driscoll G., Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans // J Physiol. – 2004. – Vol. 256. – P. 1–25.
17. Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 2696–2698.
18. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 7–22.
19. Herrmann J., Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond // Journal of Nuclear Cardiology. – 2001. – Vol. 8. – P. 197–206.
20. Hink U., Mollnau H. et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus // Circ Res. – 2001. – Vol. 88. – P. E14–E22.
21. John S., Schmieder R.E. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences // J Hypertens. – 2000. – Vol. 18. – P. 363–374.

22. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and coronary heart disease: A Prospective Follow-Up Study of 14786 Middle-Aged Men and Women in Finland // *Circulation*. – 1999. Vol. 99. – P. 1465–1472.

23. Koschinsky M.L. Lipoprotein(a) and atherosclerosis: New perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2005. – Vol. 7. – P. 389–395.

24. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 27–33.

25. Lee W.H., Kim S.H., Lee Y. et al. Tumor necrosis factor receptor superfamily 14 is involved in atherogenesis by inducing proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases // *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. – 2001. – Vol. 21. – P. 2004–2010.

26. Libby P., Ridker P.M. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment // *Am J Med*. – 2004. – Vol. 116. – P. 9–16.

27. Malik I., Danesh J., Whincup P. et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 971–976.

28. Oliveira G.H. Novel serologic markers of cardiovascular risk // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2005. – Vol. 7. – P. 148–154.

29. Parenti A., Fillipi S., Amerini S., Granger H.J. et al. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2000. – Vol. 292. – P. 698–703.

30. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A., Ventura G. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 191–196.

31. Prescott E., Scharling H., Osler M., Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all-cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study // *J Epidemiol Community Health*. – 2002. – Vol. 56. – P. 702–706.

32. Rich S., McLaughlin V.V. Endothelial receptors blockers in cardiovascular disease // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 218–2190.

33. Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 491–495.

34. Roberts C.K., Vaziri N.D., Wang X.Q., Barnard R.J. Enhanced NO inactivation and hypertension induced by a high-fat, refined-carbohydrate diet // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36. – P. 423–429.

35. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N Engl J Med*. – 1999. – Vol. 340. – P. 115–126.

36. Schulze P.C., Lee R.T. Oxidative stress and atherosclerosis // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2005. – Vol. 7. – P. 242–248.

37. Simon J.A., Hsia J., Cauley J.A., Richards C., Harris F. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS) // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 638–642.
38. Simon T, Jailon P. Hormone replacement therapy in postmenopausal women at cardiovascular risk: epidemiology and clinical trials // *Eur Heart J. – Suppl*. 2000. – P. G2–G6.
39. Sorrentino S., Landmesser U. Nonlipid-lowering effects of statins // *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. – 2005. – Vol. 7. – P. 459–466.
40. Sowers J.R. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress // *N Engl J Med*. – 2002. – Vol. 346. – P. 1999–2001.
41. Teerlink J.R. Endothelins: Pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure // *Current Heart Failure Reports*. – 2005. – Vol. 2. – P. 191–197.
42. Walter D.H., Rittig K., Bahlmann F.H. et al. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 3017–3024.

REFERENCES

- Bahtiyarov, R.Z. (2004). *Sovremennyye metody issledovaniya funktsii ehndoteliya*. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2, 76–79. (in Russian).
- Behrendt, D., Ganz, P. (2002). Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*. 90, 40–48.
- Berkels, R., Egink, G., Marsen, T.A., Bartels, H. (2001). Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms. *Hypertension*. 37, 240–245.
- Byington, R.P., Davis, B.R., Plehn, J.F., White, H.D. (2001). Reduction of stroke events with pravastatin: The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation*. 103, 387–392.

- Chobanian, A.V., Barcis, G.I., Black, H.R. (2003). Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 42, 1206–1252.
- Cook, A.B., Toli, E., Gomez, Y. (2015). From rest to stressed: endothelin-1 levels in young healthy smokers and non-smokers. *Metabolism*. 64(9), 1103-11
- Corretti, M., Anderson, T.J., Benjamin, E.J. (2000). Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol*. 39, 257–265.
- Davignon, J., Ganz, P. (2004). Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 109 (suppl III), III27–III32.
- Diagnostika i korrekciya narushenij lipidnogo obmena s cel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rekomendacii razrabotany Komitetom ehkspertov Vserossijskogo nauchnogo obshchestva kardiologov (2004). Profilaktika zabolevanij i ukreplenie zdorov'ya. 5, 7–33. (in Russian).
- Dudkova, V.A., Karpov, R.S. (2002). *Ateroskleroz sosudov serdca i golovnogo mozga*. Tomsk: STT. (in Russian).
- Fornoni, A., Rajj, L. (2005). Metabolic syndrome and endothelial dysfunction. *Current Hypertension Reports*. 7, 88–95.
- Gosudarstvennyj doklad o sostoyanii zdorov'ya naseleniya Rossijskoj Federacii v 2003 godu. (2005). *Zdravooohranenie Rossijskoj Federacii*. 5, 3–19. (in Russian).
- Green, D.J., Maiorana, A., O'Driscoll, G., Taylor, R. (2004). Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol*. 256, 1–25.

- Grundy, S.M. (2002). Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation*. 105, 2696–2698.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial (2002). *Lancet*. 360, 7–22.
- Herrmann, J., Lerman, A. (2001). The endothelium: Dysfunction and beyond. *Journal of Nuclear Cardiology*. 8, 197–206.
- Hink, U., Mollnau, H. et al. (2001). Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res*. 88, E14–E22.
- John, S., Schmieder, R.E. (2000). Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences. *J Hypertens*. 18, 363–374.
- Jousilahti, P., Vartiainen, E., Tuomilehto, J., Puska, P. (1999). Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and coronary heart disease: A Prospective Follow-Up Study of 14786 Middle-Aged Men and Women in Finland. *Circulation*. 99, 1465–1472.
- Koschinsky, M.L. (2005). Lipoprotein(a) and atherosclerosis: New perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. *Current Atherosclerosis Reports*. 7, 389–395.
- Landmesser, U., Hornig, B., Drexler, H. (2004). Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. 109, 27–33.

- Lee, W.H., Kim, S.H., Lee, Y. (2004). Tumor necrosis factor receptor superfamily 14 is involved in atherogenesis by inducing proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 21, 2004–2010.
- Libby, P., Ridker, P.M. (2004). Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med.* 116, 9–16.
- Malik, I., Danesh, J., Whincup, P. (2001). Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet.* 358, 971–976.
- Oliveira, G.H. (2005). Novel serologic markers of cardiovascular risk. *Current Atherosclerosis Reports.* 7, 148–154.
- Parenti, A., Fillipi, S., Amerini, S., Granger, H.J. (2000). Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol. *J Pharmacol Exp Ther.* 292, 698–703.
- Perticone, F., Ceravolo, R., Pujia, A., Ventura, G. (2001). Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation.* 104, 191–196.
- Poloneckij, O.L., Ploneckij, L.Z. (2012). Disfunkciya ehndoteliya i ateroskleroz. *Medicinskie novosti.* 6, 6–11. (in Russian).
- Prescott, E., Scharling, H., Osler, M., Schnohr, P. (2002). Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all-cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health.* 56, 702–706.

- Rich, S., McLaughlin, V.V. (2003). Endothelial receptors blockers in cardiovascular disease. *Circulation*. 108, 218–2190.
- Ridker, P.M., Buring, J.E., Rifai, N. (2001). Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 103, 491–495.
- Roberts, C.K., Vaziri, N.D., Wang, X.Q., Barnard, R.J. (2000). Enhanced NO inactivation and hypertension induced by a high-fat, refined-carbohydrate diet. *Hypertension*. 36, 423–429.
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 340, 115–126.
- Schulze, P.C., Lee, R.T. (2005). Oxidative stress and atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*. 7, 242–248.
- Simon, J.A., Hsia, J., Cauley, J.A., Richards, C., Harris, F. (2001). Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation*. 103, 638–642.
- Simon, T, Jailon, P. (2000). Hormone replacement therapy in postmenopausal women at cardiovascular risk: epidemiology and clinical trials. *Eur Heart J. Suppl.*, G2–G6.
- Sorrentino, S., Landmesser, U. (2005). Nonlipid-lowering effects of statins. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 7, 459–466.
- Sowers, J.R. (2002). Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med*. 346, 1999–2001.

Teerlink, J.R. (2005). Endothelins: Pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure. *Current Heart Failure Reports*. 2, 191–197.

Vihireva, O.V. (2003). Kurenje kak faktor riska serdechno-sosudistyh zabolevanij: aktual'nost' problemy i vozmozhnosti ee kontrolya putem lecheniya nikotinovoj zavisimosti (obzor literatury). *Profilaktika zabolevanij i ukreplenie zdorov'ya*. 4, 21–27. (in Russian).

Vorob'eva, E.N., Bubliko, D.S., Molchanov, A.V. (2012). Sovremennye predstavleniya o roli faktorov riska serdechno-sosudistyh zabolevanij v aterogeneze. *Izvestiya AGU*. 3, 24–28. (in Russian).

Walter, D.H., Rittig, K., Bahlmann, F.H. (2002). Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation*. 105, 3017–3024.

Поступила в редакцию 07.01.2016

Как цитировать:

Воробьева, Е.Н., Воробьев, Р.И., Шарлаева, Е.А., Фомичева, М.Л., Соколова, Г.Г., Казызаева, А.С., Батанина, И.А. (2016). Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. *Acta Biologica Sibirica*, 2 (1), 21-40. **crossref** <http://dx.doi.org/10.14258/abs.v2i1-4.923>

© Воробьева, Воробьев, Шарлаева, Фомичева, Соколова, Казызаева, Батанина, 2016

Users are permitted to copy, use, distribute, transmit, and display the work publicly and to make and distribute derivative works, in any digital medium for any responsible purpose, subject to proper attribution of authorship.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 3.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/)