УДК 611.018.74+616.1/.4+616.12-008+612.062+616.423

ЭНДОТЕЛИЙ — КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ТАК ИЛИ НЕТ?

© Андрей Сергеевич Галенко, Кристина Александровна Лосева, Евгений Владимирович Рыбин

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Андрей Сергеевич Галенко — доцент кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: asgalenko@mail.ru

Поступила: 27.09.2021 ***Одобрена: 20.10.2021*** ***Принята к печати: 17.11.2021***

РЕЗЮМЕ. В статье освещается роль эндотелия как важнейшего регуляторного и эндокринного органа, осуществляющего координацию и оптимальное протекание различных метаболических и физиологических процессов в сердечно-сосудистой системе. Кратко затрагивается история изучения эндотелия и роль в ней отечественных ученых. Обозначены основные функции сосудистого эндотелия в норме и при различных патологических процессах, методы диагностики эндотелиальной дисфункции, а также средства и методы ее немедикаментозной и фармакологической коррекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндотелий; история изучения эндотелия; функции эндотелия; эндотелиальная дисфункция; диагностика эндотелиальной дисфункции; коррекция эндотелиальной дисфункции.

IS ENDOTHELIUM THE KEY TO SOLVING A CARDIOVASCULAR DISEASES PROBLEM, YES OR NO?

© Andrey S. Galenko, Kristina A. Loseva, Eugeny V. Rybin

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Andrey S. Galenko — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: asgalenko@mail.ru

Received: 27.09.2021 ***Revised: 20.10.2021*** ***Accepted: 17.11.2021***

SUMMARY. The article highlights the role of the endothelium as the most important regulatory and endocrine organ that coordinates and optimizes different metabolic and physiological processes in the cardiovascular system. The history of the study of the endothelium and the role of Russian scientists are briefly described. The main functions of the vascular endothelium in normal condition and in pathological processes, methods for diagnosing endothelial dysfunction, as well as routes and methods of its pharmacological and non-pharmacological correction are indicated.

KEY WORDS: endothelium; endothelial studying history; endothelial functions; diagnosing endothelial dysfunction; correction endothelial dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития медицины не вызывает сомнения важнейшая роль, которую играет сосудистый эндотелий в координации и регулировании различных метаболических и физиологических процессов в сердечно-сосудистой системе. Нарушение функционального состояния эндотелия, или эндотелиальная дисфункция, лежит у самых

истоков сердечно-сосудистого континуума, итогом которого является развитие сердечной недостаточности и смерть пациента [12, 43].

Ученые во всем мире проводят исследования, направленные на выяснение тонких механизмов физиологических и патологических процессов, протекающих на поверхности и внутри эндотелиоцитов, чтобы найти подходы к решению проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В нашей статье мы постараемся кратко рассмотреть вопросы особенностей функций эндотелия в норме и при патологии, познакомить читателя с основными методами их диагностики, а также осветить способы медикаментозной и нефармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции.

ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Эндотелий — клеточная выстилка поверхности кровеносных, лимфатических сосудов и эндокарда. Впервые термин «эндотелий» был предложен в 1865 году швейцарским анатомом, гистологом и эмбриологом Вильгельмом Гисом (Wilhelm His Sr.), который подробно изучал клетки, выстилающие «внутренние полости» организма [15].

Первоначально эндотелий считался инертным внутрисосудистым покрытием, не оказывающим никакого влияния на процессы, происходящие в сосудистом русле, и только начиная с 20-х годов прошлого века эти представления начали меняться. Нельзя не отметить, что одними из первых значимость эндотелия как одного из важнейших регуляторных факторов распознали отечественные ученые. Еще век назад, в 1922 году, Михаил Владимирович Яновский, профессор кафедры диагностики и общей терапии Военно-медицинской академии, разработал теорию «периферического сердца», согласно которой сосудистая сеть является гемодинамическим фактором, способствующим периферической гемоциркуляции, по сути, предвосхитив идею автономной вазорегулирующей функции эндотелия [14].

Огромный вклад в изучение эндотелия внес один из учеников М.В. Яновского, Виктор Александрович Вальдман — основатель и первый заведующий кафедрой факультетской терапии Ленинградского педиатрического медицинского института. В его работах (1933) появляется первое упоминание об эндокардите как заболевании всего эндотелиального аппарата сердца и сосудов. Изучая патологию сосудов, В.А. Вальдман в 1936 году предложил эндотелиальную баночную пробу — метод выявления гиперергического набухания эндотелия сосудов (эндотелиоза), ставший предшественником других диагностических способов оценки эндотелиальной дисфункции. В 1960 году в своей работе «Сосудистый тонус. Лимфатический, капиллярный, венозный» В.А. Вальдман утверждал, что сосудистая сеть представляет собой «важнейший гемодинамический фактор, не менее важный и совершенный, чем сердце». Выделив группу симптоматических артериальных гипертензий, В.А. Вальдман отметил нервную регуляцию капилляров, но еще тогда ученый указывал на наличие и гуморального характера регуляции, по сути, предвосхищая открытие эндотелиальных вазорегулирующих факторов, обнаруженных десятилетиями позднее [7].

Окончательно же мировое научное сообщество восприняло концепцию эндотелия как важнейшего регуляторного органа благодаря исследованиям австралийского фармаколога и патолога Говарда Флори (Howard Florey). В своей работе (The endothelial cell, 1966) Флори описывает особенности транспорта молекул через стенки эндотелия, участие внутриклеточных кавеол в трансмембранном переносе веществ, дает характеристику межэндотелиальным клеточным соединениям, их реакции на воспаление и действие вазоактивных веществ, описывает структуру и роль базальных мембран, указывает на участие эндотелиальных клеток в воспалительном процессе, а также их роль в формировании начальных фаз развития атеросклероза [44].

В настоящее время к наиболее важным функциям, выполняемым эндотелием, относят [4, 16]:

- регуляцию сосудистого тонуса;
- контроль адгезии и агрегации тромбоцитов, участие в фибринолизе;
- регуляцию адгезии лейкоцитов, участие в воспалительных процессах;
- регуляцию ангиогенеза.

Реализация данных функций опосредуется через секрецию эндотелием веществ, выполняющих определенную роль.

В 70-х годах прошлого века была открыта способность эндотелия к выработке простациклина, подавляющего агрегацию тромбоцитов и вызывающего расслабление сосудов [68].

Полное распознание эндотелия как важнейшего вазорегуляторного и эндокринного органа произошло в 1980 году. R.F. Furchgott

и J.V. Zawadzki путем воздействия на спиральную полоску нисходящей грудной аорты и других кровеносных сосудов кролика ацетилхолином выявили, что некоторые участки препаратов не реагировали на данное воздействие. Как выяснилось позже, поверхность данных сосудистых участков была повреждена в результате подготовки препарата. Это позволило понять, что для релаксации отдельных препаратов грудной аорты под действием ацетилхолина требуется присутствие эндотелиальных клеток. Ацетилхолин, воздействуя на мускариновые рецепторы эндотелиоцитов, стимулирует высвобождение вещества, вызывающего расслабление гладких мышц сосудов. Это вещество был названо эндотелийзависимым релаксирующим фактором (EDRF) [45]. Позднее, в 1987 году, в процессе изучения высвобождения EDRF и оксида азота (NO) из эндотелиальных клеток в культуре, была выяснена идентичность EDRF и NO с точки зрения биологической активности, и тем самым доказана химическая структура вещества, открытого Furchgott и Zawadzki [73]. Кроме того, была определена роль NO в подавлении адгезии тромбоцитов [76].

Участие эндотелия в вазоконстрикторных реакциях было отмечено P. Vanhoutte с соавт. (1981), обнаруживших, что в эндотелии синтезируются вещества пептидной природы — «эндотелиальный констрикторный фактор». R. O'Brien, R. Robbins и I. McMurtry (1987), выделив данный фактор из эндотелиальных клеток бычьей аорты и легочной артерии, вызывали устойчивое сужение сосудистых колец, полученных из коронарных и легочных артерий крупного рогатого скота, а также легочных артерий и аорт крыс и морских свинок, чем подтвердили роль эндотелия в регуляции тонуса сосудов [71]. Фактор изначально получил название «эндотелин», а несколько позднее — эндотелин-1 (ЭТ-1).

В эндотелиальных клетках также происходит секреция ангиотензина-II (АТ-II), который является одним из наиболее сильных вазоконстрикторов [83]. Определена роль АТ-II в усилении процессов пролиферации и подавления апоптоза клеточных элементов стенки сосуда, увеличении синтеза экстрацеллюлярного матрикса [74], индукции роста гладкомышечных клеток сосудов [36].

В 1983 году описано высвобождение фактора, активирующего тромбоциты (PAF) из стимулированных человеческих эндотелиальных клеток [30]. PAF, взаимодействуя со специфическими рецепторами на тромбоцитах, вызывает активацию адгезии и агрегации тромбоцитов [55].

Фактор Виллебранда (vWF), синтезирующийся и хранящийся в эндотелиальных клетках, после высвобождения опосредует агрегацию и адгезию тромбоцитов к эндотелию сосудов. Поскольку высвобождение фактора увеличивается при повреждении эндотелиальных клеток, было предложено использовать его в качестве индикатора эндотелиального нарушения или дисфункции [2, 62].

Трансформация поверхности эндотелия из антикоагулянтной в прокоагулянтную при его повреждении происходит путем экспрессии тканевого фактора, запускающего «внешний» путь свертывания крови [8]. С другой стороны, этот процесс ограничивают антикоагулянтные эндотелиальные факторы: ингибитор тканевого фактора, тромбомодулин и протеогликаны [56].

В эндотелии также синтезируются вещества, принимающие участие в процессе фибринолиза: тканевой и плазменный активатор плазминогена и их ингибиторы [45].

Выяснено, что эндотелий играет важную роль в адгезии лейкоцитов и воспалительных реакциях. В 1987 году M.P. Bevilacqua и соавт. определили эндотелиальный белок клеточной поверхности, регулирующий адгезию лейкоцитов, и назвали его «молекулой адгезии эндотелиального лейкоцита-1» (ELAM-1, E-селектин) [27]. На современном этапе известно, что данную функцию эндотелиальные клетки осуществляют посредством адгезивных молекул нескольких разновидностей: межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1), сосудистой клеточной молекулы адгезии (VCAM-1), P-селектина, E-селектина [48], ve-кадгерина [60].

Эндотелий принимает непосредственное участие в активации роста сосудов в условиях гипоксии и при повреждении тканей. Под действием ангиогенных факторов происходит пролиферация эндотелиоцитов, которая заканчивается их дифференцировкой и реэндотелизацией сосудов [1]. Основными ангиогенными факторами, образующимися в эндотелии, являются эндотелиальный фактор роста (фактор роста фибробластов, FGF) [43] и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), обладающий важной проангиогенной активностью, митогенным и антиапоптотическим действием на клетки эндотелия, повышающий проницаемость сосудов и способствующий миграции клеток [67].

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И МЕТОДЫ ЕЕ ДИАГНОСТИКИ

Под эндотелиальной дисфункцией понимают дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов [8]. В настоящее время эндотелиальная дисфункция рассматривается как один из основных патогенетических механизмов, лежащих в основе патогенеза множества заболеваний, причем не только сердечно-сосудистой системы, но и эндокринной, дыхательной и других. Так, нарушения функционального состояния эндотелия выявляются на ранних этапах развития гипертонической болезни [79], при атеросклерозе [45] и ишемической болезни сердца [84], при остром коронарном синдроме [29], хронической сердечной недостаточности различной этиологии [26], кальцинированном аортальном стенозе [23], сахарном диабете [27], бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких [47] и других заболеваниях. Кроме того, дисфункция эндотелия определяется и у клинически здоровых людей, имеющих те или иные факторы кардиоваскулярного риска: у курильщиков [70], людей с ожирением и другими проявлениями метаболического синдрома [82], при дислипидемии [19, 85].

Что особенно важно, степень выраженности эндотелиальной дисфункции может служить количественным маркером прогрессирования некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, в частности гипертонической болезни [18].

Если говорить о патогенетических механизмах формирования дисфункции эндотелия, то в самых общих чертах можно выделить три основные ее составляющие: дисбаланс между процессами вазоконстрикции и вазодилатации, нарушение выработки факторов воспаления и пролиферации сосудов и нарушения в системе гемостаза. Все это приводит в конечном итоге к ремоделированию сосудистой стенки [22]. А непосредственной причиной возникновения ремоделирования служит нарушение секреции эндотелиоцитами соответствующих регуляторных факторов.

Методы диагностики эндотелиальной дисфункции условно можно разделить на три группы: морфологические, инструментальные и лабораторные [21].

Морфологические методы исследования позволяют визуально оценить количество эндотелиоцитов или их частиц в крови, которое существенно возрастает при повреждении эндотелия. В настоящее время морфологические методы имеют достаточно ограниченное применение в практике. Их прообразом может служить предложенная В.А. Вальдманом еще в 30-х годах прошлого века эндотелиальная баночная проба [6]. В 1978 году J. Hladovec внедрил способ оценки эндотелиальной дисфункции путем исследования уровня циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦДЭ), представляющих собой клетки, отделяющиеся от стенки сосуда в процессе его повреждения [50]. В среднем количество ЦДЭ у взрослого человека в норме колеблется от 2 до 4 кл/100 мкл плазмы [13]. У пациентов с ССЗ предложено выделять степени эндотелиальной дисфункции по концентрации ЦДЭ. Умеренная степень нарушения функции эндотелия расценивается при количестве ЦДЭ от 6 до 10 клеток, средняя степень — от 11 до 25, выраженная степень — 26 и выше [3].

В последнее время повышенное внимание уделяется эндотелиальным апоптотическим микрочастицам (ЭАМ) как новым маркерам эндотелиальной дисфункции. ЭАМ представляют собой мембранные везикулы, высвобождающиеся во внеклеточное пространство при активации или апоптозе эндотелиальных клеток [34]. Их концентрацию определяют с помощью проточной цитофлоуметрии, а морфологию и размер путем криотрансмиссионной электронной микроскопии с использованием рецепторспецифической метки [59].

Инструментальные методы исследования функций эндотелия основаны на измерении степени изменения диаметра сосудов на различные механические (напряжение сдвига) или фармакологические (химические) стимулы [8].

В качестве одной из первых инструментальных методик для оценки вазорегулирующей функции эндотелия было предложено проведение коронарографии с введением ацетилхолина для оценки эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и нитрупруссида натрия для оценки эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) [80].

В дисфункциональном или поврежденном эндотелии ацетилхолин вызывает либо слабую вазодилатацию, либо даже вазоконстрикцию [65]. Изменение диаметра артерий регистрируется с помощью систем цифровой количественной обработки изображений, а также с помощью внутрисосудистых ультразвуковых катетеров [17]. Данная методика, несмотря на непосредственную оценку сосудистой реактивности коронарных артерий,

имеет ограничения в силу инвазивности процедуры и высокой стоимости, хотя и является наиболее точным методом оценки вазорегуляторной функции эндотелия.

D.S. Celermajer и соавт. (1992) разработали неинвазивный метод диагностики функционального состояния эндотелия путем оценки постокклюзионного изменения диаметра плечевых артерий с помощью ультразвука высокого разрешения [31]. Данный способ оценки функции эндотелия носит название «кровоток-опосредованное расширение» (Flow Mediated Dilatation, FMD). Во время проведения пробы происходит эндотелийопосредованное выделение NO, что приводит к расширению сосудов, которое можно количественно определить как показатель вазомоторной функции [52]. Преимуществом данного метода является его неинвазивный характер, что позволяет проводить повторные измерения для оценки эффективности различных вмешательств, которые могут оказывать влияние на состояние сосудистого эндотелия.

T. Anderson и соавт. (1995) в своей работе продемонстрировали тесную связь показателей между ЭЗВД, полученной при коронарографическом исследовании с ацетилхолином, и при ультразвуковом исследовании плечевой артерии, что позволило использовать плечевую артерию как универсальную модель для дальнейших оценок влияния различных факторов на функциональное состояние эндотелия [37].

T. Gori и соавт. (2008) описали новый неинвазивный метод — «вазоконстрикция, вызываемая низкоскоростным потоком» (Low-flow-mediated constriction, L-FMC), позволяющий оценивать артериальный тонус в состоянии покоя. L-FMC заключается в сужении плечевой артерии, обусловленном снижением кровотока после окклюзии артерии с помощью дистально расположенной манжеты. L-FMC является простым и быстрым методом, дополняющим FMD и расширяющим диагностические возможности [46].

Лабораторные методы оценки эндотелиальной функции заключаются в определении концентрации определенных факторов, синтезируемых эндотелием и выполняющих различные функции. В настоящее время именно лабораторные методики имеют приоритетное значение в оценке функционального состояния как эндотелия в целом, так и отдельных его функций [21].

Для оценки вазомоторной функции в первую очередь используют определение уровня NO и его метаболитов [80]. Поскольку NO имеет период полураспада всего 0,1 секунды, обычно определяют уровень конечных продуктов окисления NO — нитритов и нитратов (NO_x). Материалом для исследования может служить плазма, сыворотка крови, культуральные жидкости [11].

Для оценки вазоконстрикторной функции определяют уровень эндотелина-1 (ЕТ-1), который в высоких концентрациях способствует развитию эндотелиальной дисфункции. ЕТ-1 увеличивает выработку эндотелиального супероксида, что приводит к нарушению ЭЗВД и запуску провоспалительных процессов [32].

Оценка функции эндотелия также подразумевает определение концентрации и функциональной активности фактора фон Виллебранда (vWF), который опосредует агрегацию тромбоцитов и их адгезию к эндотелию сосудов. Проведенные исследования указывают на значимость повышения концентрации vWF в качестве предиктора риска развития повторного инфаркта миокарда [25].

Для анализа антикоагулянтной функции эндотелия исследуют уровень тромбомодулина (ТМ), который представляет собой трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый на поверхности эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. В месте повреждения эндотелия тромбин связывается с ТМ, образуя комплекс тромбин–ТМ, способствующий активации протеина С, который осуществляет расщепление факторов Va и VIIIa, тем самым предотвращая чрезмерное образование фибринового сгустка. Концентрация ТМ в плазме здоровых людей относительно низкая. При повреждении эндотелия, сопровождающегося протеолизом, концентрация ТМ в плазме крови увеличивается в 1,5–2 раза. Уровень тромбомодулина в крови определяют методом иммуноферментного анализа [39].

Для оценки фибринолитической функции исследуют уровень тканевого активатора плазминогена (tPA), образующегося в эндотелиальных клетках. tPA обеспечивает внешний путь активации плазминогена путем образования тройного комплекса (фибрин + плазминоген + tPA), за счет чего образующийся плазмин обеспечивает протеолитическую деградацию фибрина. Концентрацию tPA также определяют с помощью иммуноферментного анализа [10, 20].

Как уже упоминалось ранее, эндотелий играет важную роль в адгезии и миграции лейкоцитов посредством секреции адгезивных молекул: ICAM-1, VCAM-1, P-селектина,

Е-селектина и ve-кадгерина. Изменение концентрации данных веществ свидетельствует о повреждении эндотелия, указывает на тяжесть воспаления и может использоваться для определения прогноза течения заболевания [77].

Одним из важнейших регуляторов ангиогенеза является VEGF, который используется в качестве маркера эндотелиальной дисфункции. Наиболее значимо определение концентрации VEGF для диагностики онкологических процессов, поскольку рост кровеносных сосудов в опухоли способствует ее активизации, быстрому росту и метастазированию. VEGF, который взаимодействует с рецепторами эндотелия сосудов, является самым мощным медиатором этого процесса [77].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Не подлежит сомнению тот факт, что нарушение функций эндотелия лежит в самом основании сердечно-сосудистого континуума, нередко определяясь уже на доклиническом уровне. При этом данные функциональные нарушения зачастую являются обратимыми, а нефармакологические и медикаментозные воздействия по коррекции эндотелиальной дисфункции способны остановить и обратить вспять ее развитие, тем самым отсрочив (и даже предотвратив) клинический дебют того или иного заболевания [40].

На сегодняшний день известно о положительном воздействии на эндотелий различных факторов, как медикаментозных, так и нефармакологических, реализующихся путем улучшения его функциональных показателей. Постараемся в нашем обзоре кратко их рассмотреть.

К основным нефармакологическим методам коррекции эндотелиальной дисфункции относят компоненты здорового образа жизни: отказ от табакокурения, нормализацию и поддержание нормальной массы тела, адекватную двигательную активность и соблюдение «здоровой» диеты, которые также являются и средствами первичной профилактики ССЗ [35].

Отказ от курения является наиболее простым, экономически выгодным и в то же время крайне эффективным методом первичной и вторичной профилактики ССЗ. За счет воздействия табачного дыма эндотелий сосудов теряет свои антитромбогенные свойства, что усиливает тромбогенность уже имеющихся атероматозных бляшек у курильщиков. Экстракты сигаретного дыма также способствуют повышенному образованию фактора фон Виллебранда, активации тромбоцитов и каскада коагуляции со снижением фибринолиза, сокращению времени образования фибрина и увеличению прочности свертка [49].

Помимо этого, никотин оказывает прямое действие на сосудистую стенку, угнетая активность синтазы оксида азота (eNOS), а также активируя перекисное окисление. Употребление как легких, так и тяжелых сигарет одинаково негативно влияет на снижение показателей ЭЗВД [24].

В классических работах D.S. Celermajer и соавт. (1993) и D.J. Higman и соавт. (1994) было продемонстрировано, что вызываемая курением дисфункция эндотелия является потенциально обратимой, поскольку через несколько месяцев после прекращения курения показатели ЭЗВД возвращаются к норме [49]. В исследовании H.Jr. Moreno и соавт. (1998) отмечалось восстановление нормальной венодилатации, вызванной брадикинином, всего лишь в течение 24 часов после прекращения курения [69].

По данным других исследований, уже через неделю после отказа от курения наблюдается улучшение базальной продукции NO [78]. Таким образом, отказ от курения, независимо от его стажа и возраста пациента, способен оказать положительный вклад в профилактику ССЗ, в том числе за счет улучшения функционального состояния эндотелия.

Во время физических упражнений происходит увеличение «напряжения сдвига» на эндотелии, опосредованного потоком, что приводит к повышению экспрессии eNOS. В свою очередь eNOS индуцирует секрецию NO, который способствует снижению периферического сопротивления и увеличению перфузии. Регулярные физические упражнения улучшают функцию сосудов также за счет снижения клеточных активных форм кислорода и повышения биодоступности NO [42].

Отец медицины Гиппократ говорил: «Наши пищевые вещества должны быть лечебным средством, а наши лечебные средства должны быть пищевыми веществами», — и это его утверждение не утратило своей актуальности даже спустя тысячелетия.

В настоящее время доказано позитивное влияние на функциональное состояние эндотелия некоторых нутриентов (рыба [58], орехи [64]) и напитков (чай [57], различные

алкогольные напитки [72, 86]) за счет содержащихся в их составе полиненасыщенных жирных кислот и различных антиоксидантов [53, 86]. Своеобразной квинтэссенцией полезных нутриентов, оказывающих положительное влияние на эндотелий и способствующих первичной профилактике ССЗ, может служить известная средиземноморская диета. Особенность ее заключается в высоком содержании фруктов, овощей, бобовых, цельнозерновых продуктов, рыбы, оливкового масла, умеренного употребления красного вина во время еды, ограничения красного мяса и молочных продуктов [5].

На современном этапе развития медицины накоплена большая доказательная база, свидетельствующая о положительном воздействии на эндотелий тех или иных фармакологических препаратов различных групп. Их действие в общем можно объяснить следующими механизмами [66]:

- замещение недостатка эндотелиальных факторов;
- предотвращение действия медиаторов, вызывающих дисфункцию эндотелия;
- влияние на активность eNOS;
- прямое воздействие на рецепторы сосудистого эндотелия;
- опосредованный эффект через влияние на факторы риска ССЗ.

Первыми препаратами, применение которых для коррекции эндотелиальной дисфункции было теоретически обосновано сразу же после идентификации химической структуры эндотелиального релаксирующего фактора NO, стали донаторы NO, L-аргинин [61] и нитропруссид натрия [28], однако в дальнейшем широкого клинического применения эти препараты не получили.

Из препаратов, распространенных в современной клинической практике, наиболее выраженными эндотелийпротективными эффектами обладают различные статины (симвастатин [41], аторвастатин [9], розувастатин [51] и другие), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл [63], квинаприл [8], периндоприл [38] и другие) и блокаторы рецепторов к ангиотензину (валсартан [81], телмисартан [54] и другие), а также некоторые блокаторы кальциевых каналов (амлодипин и лацидипин [33]) и бета-адреноблокаторы (небиволол) [75]. Наличие эндотелийпротективных свойств придает вышеперечисленным препаратам дополнительную ценность и целесообразность применения с точки зрения патогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей статье были упомянуты лишь основные и наиболее изученные функции и процессы, регуляцию которых осуществляет сосудистый эндотелий. Как было продемонстрировано, дисфункция эндотелия является важнейшим патологическим процессом, лежащим в основе развития различных заболеваний, и применение широкого спектра современных диагностических методик позволяет выявить эти нарушения еще на доклиническом, потенциально обратимом уровне. А фармакологические и немедикаментозные воздействия на сосудистый эндотелий как на ключевой элемент сердечно-сосудистого континуума позволят оптимизировать существующие и разработать новые подходы к первичной и вторичной профилактике ССЗ (и не только их), тем самым уменьшая глобальное бремя данных заболеваний на систему здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агабеков А.И., Рзаева Т.Ш. Биологическая роль эндотелия в условиях нормы. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017; 7 (6): 1046–8.
2. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
3. Асташев П.Е., Гудымович В.Г. Маркеры эндотелиальной дисфункции как прогностический признак течения внутрисердечного инфекционного процесса. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2011; 6(3): 3–8.
4. Бабичев А.В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза. Педиатр. 2013; 4(1): 122–7. DOI: 10.17816/PED41122-127.
5. Бубнова М.Г. Современные возможности изменения образа жизни и терапии статинами в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. CardioСоматика. 2017; 3: 39–48.
6. Вальдман В.А. Эндотелиит и «баночная проба». Клиническая медицина. 1938; 16(3): 313–8.
7. Галенко А. С., Захаров Д.В., Лосева К.А. Роль и функции эндотелия — краткая характеристика вопроса и вклад отечественных ученых в его изучение. University Therapeutic Journal. 2020; 2(2): 46–54.
8. Галенко А.С. Оценка эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца и возможности ее фармакологической коррекции. Дисс. ... канд. мед. наук. СПб.; 2005.
9. Галенко А.С., Шуленин С.Н. Применение аторвастатина в комплексной терапии стабильной стено-

кардии напряжения II и III функциональных классов и его влияние на функциональное состояние эндотелия. ФАРМиндекс®ПРАКТИК: журнал по клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. 2005; 9: 19–26.
10. Глыбочко П.В., Захарова Н.Б., Понукалин А.Н. и др. Диагностическое значение показателей ангиогенеза при раке почки. Онкоурология. 2011; (3): 25–31.
11. Лапшина Л.А., Кравчун П.Г., Титова А.Ю., Глебова О.В. Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии. Украинский медицинский журнал. 2009; 6: 49–53.
12. Лопатин З.В., Василенко В.С., Карповская Е.Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта. Педиатр. 2018; 9(6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657-62.
13. Миронов А.В., Торчинов А.М., Умаханова М.М. и др. Оценка степени тяжести эндотелиальной дисфункции при осложнениях беременности. Трудный пациент. 2018; 16 (8–9): 30–6.
14. Обрезан А.Г., Шункевич Т.Н. Теория «периферического сердца» профессора М.В. Яновского: классические и современные представления. Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. 2008; (3): 14–23.
15. Он первый сказал: «Эндотелий!» Редакционная статья. Артериальная гипертензия. 2008; 14 (4): 408–9.
16. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. В кн.: Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.: СПбГМУ; 2003: 4–38.
17. Полонецкий О.Л., Полонецкий Л.З. Дисфункция эндотелия и атеросклероз. Медицинские новости. 2012; (6): 6–11.
18. Самолюк М.О., Григорьева Н.Ю. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология. 2019; 59(3S): 4–9.
19. Трашков А., Брус Т., Васильев А. и др. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени у крыс и методы ее коррекции. Russian Biomedical Research. 2017; 2(4): 11–7.
20. Тульцева С.Н. Использование рекомбинантного тканевого активатора плазминогена в лечении окклюзий вен сетчатки. Офтальмологические ведомости. 2010; 3(1): 42–50.
21. Шабров А.В., Галенко А.С., Успенский Ю.П., Лосева К.А. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. Бюллетень сибирской медицины. 2021; 20 (2): 202–9.
22. Шевченко Ю.Л., Асташев П.Е., Матвеев С.А., Гудымович В.Г. Эндотелий — структурная основа системы кровообращения: история проблемы. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2011; 6(2): 9–15.
23. Ястребов С.Г., Гуляев Н.И., Галенко А.С. и др. Нанокластеры гидроксиапатита в субэндотелиальных структурах полулуний аорты у пациентов с кальцинированным аортальным стенозом. Письма в Журнал технической физики. 2019; 45(4): 46–8. DOI: 10.21883/pjtf.2019.04.47338.17595.
24. Amato M., Frigerio B., Castelnuovo S. Effects of smoking regular or light cigarettes on brachial artery flow-mediated dilation. Atherosclerosis. 2013; 228(1): 153–60.
25. Bernardo A., Ball C., Nolasco L. et al. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. Blood. 2004; 104(1):100–6. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0107.
26. Bertoluci M.C., da Silva A.M., Wainstein M.V. et al. Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular disease in type 1 diabetes. World J. Diabetes. 2015; 6(5): 679−92.
27. Bevilacqua M.P., Pober J.S., Mendrick D.L. et al. Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule. Proc Natl AcadSci USA. 1987; 84(24): 9238–42.
28. Buzinari T.C., Oishi J.C., De Moraes T.F. et al. Treatment with sodium nitroprusside improves the endothelial function in aortic rings with endothelial dysfunction. Eur J Pharm Sci. 2017; 105: 144–9. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.04.022.
29. Campo G., Pavasini R., Malagu M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. Cardiovasc. Drugs Ther. 2015; 29(2): 147−57.
30. Camussi G., Aglietta M., Malavasi F. et al. The release of platelet-activating factor from human endothelial cells in culture. The Journal of Immunology. 1983; 131(5): 2397–2403.
31. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992; 340(8828): 1111–5.
32. Cerrato R., Cunnington C., Crabtree M.J. et al. Endothelin-1 increases superoxide production in human coronary artery bypass grafts. Life Sci. 2012; 91(13-14): 723–8.
33. Chen Q., Guo F., Liu S. et al. Calcium channel blockers prevent endothelial cell activation in response to necrotic trophoblast debris: possible relevance to pre-eclampsia. Cardiovascular Research. 2012; 96(3): 484–93.
34. Chironi G.N., Boulanger C.M., Simon A. et al. Endothelial microparticles in diseases. Cell Tissue Res. 2009; 335(1): 143–51.

35. Clinical practice guideline. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Journal of the American college of cardiology. 2019; 74(10): 177–232.
36. Cody R.J. The integrated effects of angiotensin II. The American Journal of Cardiology. 1997; 79 (5A): 9–11.
37. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 39(2): 257–65.
38. Danilogorskaya Y., Zheleznyk, E., Privalova, E. et al. Effects of 12 months therapy with perindopril on endothelial function and arterial stiffness in patients with essential arterial hypertention and diabetes mellitus type 2. Journal of Hypertension. 2019; 37: 151. DOI: 10.1097/01.hjh.0000571924.44874.70.
39. Demeulenaere M., Devreese K., Vanbelleghem H. et al. Thrombomodulin and endothelial dysfunction: A disease- modifier shared between malignant hypertension and atypical hemolytic uremic syndrome. Nephron. 2018; 140(1): 63–73.
40. Djordjevic D., Cubrilo D., Macura M. et al. The influence of training status on oxidative stress in young male hand- ball players. Molecular and Cellular Biochemistry. 2011; 351(1–2): 251–9. DOI: 10.1007/s11010-011-0732-6.
41. Duman D., Sahin S., Esertas K., Demirtunc R. Simvastatin improves endothelial function in patents with subclinical hypothyroidism. Heart Vessels. 2007; 22(2): 88–93. DOI: 10.1007/s00380-006-0950-0.
42. Durand M.J., Gutterman D.D. Exercise and vascular function: how much is too much? Can J Physiol Pharmacol. 2014; 92(7): 551–7.
43. Dzau V.J., Gibbons G.H. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. Hypertension. 1991; 18(5): 115–21.
44. Florey H. The endothelial cell. British Medical Journal. 1966; 2 (5512): 487–90.
45. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980; 288 (5789): 373–6. DOI: 10.1038/288373a0.
46. Gori T., Dragoni S., Lisi M. et al. Conduit artery constriction mediated by low flow a novel noninvasive method for the assessment of vascular function. J. Am. Coll. Cardiol. 2008; 51(20): 1953–8.
47. Green C.E., Turner A.M. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir Res. 2017; 18(1): 20. DOI: 10.1186/s12931-017-0505-1.
48. Harlan J.M., Winn R.K. Leukocyte-endothelial interactions: clinical trials of anti-adhesion therapy. Critical Care Medicine. 2002; 30(5): 214–9.
49. Higman D.J., Strachan A.M., Powell J.T. Reversibility of smoking-induced endothelial dysfunction. Br. J. Surg. 1994; 81(7): 977–8.
50. Hladovec J., Prerovský I., Staněk V., Fabián J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. Klin. Wochenschr. 1978; 56(20): 1033–6.
51. Ikdahl E., Hisdal J., Rollefstad S. et al. Rosuvastatin improves endothelial function in patients with inflammatory joint diseases, longitudinal associations with atherosclerosis and arteriosclerosis: results from the RORA-AS statin intervention study. Arthritis Res Ther. 2015; 17: 279. DOI: 10.1186/s13075-015-0795-y.
52. Joannides R., Haefeli W.E., Linder L. et al. Role of nitric oxide in flow-dependent vasodilation of human peripheral arteries in vivo. Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 1994; 87 (8): 983–5.
53. Joosten M.M., Beulens J.W., Kersten S. et al. Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomised, crossover trial. Diabetologia. 2008; 51(8): 1375–81.
54. Jung A.D., Kim W., Park S.H. et al. The effect of telmisartan on endothelial function and arterial stiffness in patients with essential hypertension. Korean Circ J. 2009; 39(5): 180–4. DOI: 10.4070/kcj.2009.39.5.180.
55. Kamata K., Numazawa T., Kasuya Y. Characteristics of vasodilatation induced by acetylcholine and platelet-activating factor in the rat mesenteric arterial bed. Eur J Pharmacol. 1996; 298(2): 129–36.
56. Komori K., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor. Blood Vessels. 1990; 27 (2–5): 238–45.
57. Kromhout D., Bosschieter E., de Lezenne-Coulander C. Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. Circulation. 2001; 104(2): 151–6.
58. Kromhout D., Bosschieter E., de Lezenne-Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. N Engl J Med. 1985; 12(19): 1205–9.
59. Lacroix R., Judicone C., Mooberry M. et al. Standardization of pre-analytical variables in plasma microparticle determination: results of the International Society on Thrombosis and Haemostasis SSC Collaborative workshop. J. Thromb. Haemost. 2013; 10: 12207.
60. Lampugnani M.G., Caveda L., Breviario F. et al. Endothelial cell-to-cell junctions. Structural characteristics and functional role in the regulation of vascular permeability and leukocyte extravasation. Baillière's Clinical Haematology. 1993; 6(3): 539–58.
61. Lekakis J.P., Papathanassiou S., Papaioannou T.G. et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. Int J Cardiol.

2002; 86(2-3): 317–23. DOI: 10.1016/s0167-5273(02)00413-8.
62. Lip G.Y., Blann A.D. Von Willebrand factor and its relevance to cardiovascular disorders. British Heart Journal. 1995; 74(6): 580–3.
63. López-Jaramillo P., Casas, J. Endothelial dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. J Hum Hypertens. 2002; (16): 34–7. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001339.
64. Lou H., Yuan H., Yamazaki Y. Alkaloids and flavonoids from peanut skin. Planta Med. 2001; 67(4): 345–9.
65. Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. N. Engl. J. Med. 1986; 315 (17): 1046–51.
66. Lüscher T.F., Noll G. The Endothelium as a Regulator of Vascular Tone and Growth. In: Lüscher T.F. (eds) The Endothelium in Cardiovascular Disease. Springer, Berlin, Heidelberg. 1995: 1–24. https://doi.org/10.1007/978-3-642-79803-0_1.
67. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. Romanian Journal of Morphology and Embryology. 2018; 59(2): 455–67.
68. Moncada S., Vane J.R. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A2, and prostacyclin. Pharmacological Reviews. 1978; 30(3): 293–331.
69. Moreno H. Jr., Chalon S., Urae A. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. Am J Physiol; 1998; 275 (3): 1040–5.
70. Münzel T., Hahad O., Kuntic M. et al. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. Eur Heart J. 2020; 41 (41): 4057–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa460.
71. O'Brien R.F., Robbins R.J., McMurtry I.F. Endothelial cells in culture produce a vasoconstrictor substance. Journal of cellular physiology. 1987; 132(2): 263–70.
72. Padro T., Muñoz-García N., Vilahur G. Moderate Beer Intake and Cardiovascular Health in Overweight Individuals. Nutrients. 2018; 10(9): 1237.
73. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature. 1987; 327(6122): 524–6.
74. Pepine C.J. The effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial dysfunction: potential role in myocardial ischemia. The American Journal of Cardiology. 1998; 82 (10A): 23–7.
75. Perros F., Ranchoux B., Izikki M. et al. Nebivolol for improving endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling, and right heart function in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(7): 668–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.05.
76. Radomski M.W., Palmer R.M., Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. The Lancet. 1987; 2 (8567): 1057–8.
77. Reinhart K., Bayer O., Brunkhorst F., Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. Crit. Care Med. 2002; 30(5): 302–12.
78. Robbins R.A., Millatmal T., Lassi K. Smoking cessation is associated with an increase in exhaled nitric oxide. Chest. 1997; 112(2): 313–8.
79. Taddei S., Virdis A., Mattei P. et al. Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans. Hypertension. 1997; 29(3): 736–43. DOI: 10.1161/01.hyp.29.3.736.
80. Tsikas D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological fluids. Free Radic. Res. 2005; 39(8): 797–815.
81. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Valsartan improves endothelial dysfunction in hypertension: a randomized, double-blind study. Cardiovasc Ther. 2009; 27(3): 151–8. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2009.00085.x.
82. Tziomalos K., Athyros V.G., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: prevalence, pathogenesis and management. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2010; 20(2): 140–6. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.08.006.
83. Vane J.R., Botting R.M. Secretory functions of the vascular endothelium. Journal of Physiology and Pharmacology. 1992; 43(3): 195–207.
84. Werns S.W., Walton J.A., Hsia H.H. et al. Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. Circulation. 1989; 79(2): 287–91.
85. Winnik S., Auwerx J., Sinclair D.A., Matter C.M. Protective effects of sirtuins in cardiovascular diseases: from bench to bedside. Eur Heart J. 2015; 36(48): 3404–12. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv290.
86. Wollny T., Aiello L., Di Tommaso D. Modulation of haemostatic function and prevention of experimental thrombosis by red wine in rats: a role for increased nitric oxide production. Br J Pharmacol. 1999; 127(3): 747–55.

REFERENCES

1. Agabekov A.I., RzaevaT.Sh. Biologicheskaya rol' endoteliya v usloviyakhnormy [Biological role of the endothelium in normal conditions]. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy. 2017; 7 (6): 1046–8. (in Russian).
2. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii [Medical laboratory technologies]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013 (in Russian).

3. Astashev P.E., Gudymovich V.G. Markery jendotelial'noj disfunkcii kak prognosticheskij priznak techenija vnutriserdechnogo infekcionnogo processa [Markers of endothelial dysfunction as a prognostic sign of the course of the intracardiac infectious process]. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova. 2011; 6(3): 3–8. (in Russian).
4. Babichev A.V. Rol' endoteliya v mekhanizmah gemostaza [The role of the endothelium in the mechanisms of hemostasis]. Pediatr. 2013; 4(1): 122–7. DOI: 10.17816/PED41122-127 (in Russian).
5. Bubnova M.G. Sovremennye vozmozhnosti izmenenija obraza zhizni i terapii statinami v profilaktike serdechno-sosudistyh zabolevanij. [Modern possibilities of lifestyle change and statin therapy in the prevention of cardiovascular diseases]. CardioSomatika. 2017; 3: 39–48. (in Russian).
6. Val'dman V.A. Jendoteliit i «banochnaja proba». [Endotheliitis and the «jar test»]. Klinicheskaja medicina. 1938; 16(3): 313–8. (in Russian).
7. Galenko A.S., Zaharov D.V., Loseva K.A. Rol' i funkcii jendotelija — kratkaja harakteristika voprosa i vklad otechestvennyh uchenyh v ego izuchenie. [The role and functions of the endothelium — a brief description of the issue and the contribution of domestic scientists to its study]. University Therapeutic Journal. 2020; 2(2): 46–54. (in Russian).
8. Galenko A.S. Otsenka endotelial'noy disfunktsii u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa I vozmozhnosti ee farmakologicheskoy korrektsii. [Evaluation of endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease and the possibility of its pharmacological correction]. PhD thesis. Sankt-Peterburg; 2005. (in Russian).
9. Galenko A.S., Shulenin S.N. Primenenie atorvastatina v kompleksnoj terapii stabil'noj stenokardii naprjazhenija II i III funkcional'nyh klassov i ego vlijanie na funkcional'noe sostojanie jendotelija. [The use of atorvastatin in the complex therapy of stable exertional angina of functional classes 2 and 3 and its effect on the functional state of the endothelium.]. FARMindeks®PRAKTIK: zhurnal po klinicheskoj farmakologii i racional'noj farmakoterapii. 2005; (9): 19–26. (in Russian).
10. Glybochko P.V., Zaharova N.B., Ponukalin A.N. i dr. Diagnosticheskoe znachenie pokazatelej angiogeneza pri rake pochki. [Diagnostic value of indicators of angiogenesis in kidney cancer]. Onkourologija. 2011; (3): 25–31. (in Russian).
11. Lapshina L.A., Kravchun P.G., Titova A.Ju., Glebova O.V. Znachenie opredelenija nitritov-nitratov kak markerov disfunkcii jendotelija pri serdechno-sosudistoj patologii. [The value of determining nitrite-nitrates as markers of endothelial dysfunction in cardiovascular pathology]. Ukrainskij medicinskij zhurnal. 2009; (6): 49–53. (in Russian).
12. Lopatin Z.V., Vasilenko V.S., Karpovskaya E.B. Rol' povrezhdayushchih endotelij faktorov v patogeneze kardiomiopatii perenapryazheniya u sportsmenov igrovyh vidov sporta [The role of endothelial damaging factors in the pathogenesis of cardiomyopathy of overstrain in athletes of game sports]. Pediatr. 2018; 9(6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657-62 (in Russian).
13. Mironov A.V., Torchinov A.M., Umahanova M.M. i dr. Ocenka stepeni tjazhesti jendotelial'noj disfunkcii pri oslozhnenijah beremennosti. [Assessment of the severity of endothelial dysfunction in complications of pregnancy]. Trudnyj pacient. 2018; 16 (8-9): 30–6. (in Russian).
14. Obrezan A.G., Shunkevich T.N. Teoriya «perifericheskogo serdtsa» professora M.V. Yanovskogo: klassicheskie I sovremennye predstavleniya. [The theory of the "Peripheral heart" by Professor M.V. Yanovsky: classical and modern concepts]. VestnikSPbGU. Number 11. Meditsina publishers. 2008; (3): 14–23. (in Russian).
15. On pervyyskazal: «Endoteliy»! (Redaktsionnaya stat'ya). [He was the first to say "Endothelium"!]. Arterial'naya gipertenziya. 2008; 14(4): 408–9. (in Russian).
16. Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Fiziologiya I patofiziologiyaendoteliya [Physiology and pathophysiology of the endothelium]. In: Disfunktsiya endoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya [Dysfunction of endothelium. Etiology, mechanisms, pharmacological correction]. Sankt-Peterburg: SPbGMU publishers; 2003: 4–38. (in Russian).
17. Poloneckij O.L., Poloneckij L.Z. Disfunkcija jendotelija i ateroskleroz. [Endothelial dysfunction and atherosclerosis]. Medicinskie novosti. 2012; (6): 6–11. (in Russian).
18. Samoljuk M.O., Grigor'eva N.Ju. Ocenka jendotelial'noj disfunkcii i vozmozhnosti ee korrekcii na sovremennom jetape u bol'nyh serdechno-sosudistymi zabolevanijami. [Assessment of endothelial dysfunction and the possibility of its correction at the present stage in patients with cardiovascular diseases]. Kardiologija. 2019; 59 (3S): 4–9. (in Russian).
19. Trashkov A., Brus T., Vasil'ev A. i dr. Endotelial'naya disfunkciya v patogeneze nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni u krys i metody ee korrekcii [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in rats and methods of its correction]. Russian Biomedical Research. 2017; 2(4): 11–7 (in Russian).
20. Tul'ceva, S.N. Ispol'zovanie rekombinantnogo tkanevogo aktivatora plazminogena v lechenii okkljuzij ven setchatki. [Use of recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of retinal vein occlusions]. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2010; 3(1): 42–50. (in Russian).
21. Shabrov A.V., Galenko A.S., Uspenskij Ju.P., Loseva K.A. Metody diagnostiki jendotelial'noj disfunkcii.

[Methods for the diagnosis of endothelial dysfunction]. Bjulleten' sibirskoj mediciny. 2021; 20(2): 202–9. (in Russian).
22. Shevchenko Yu.L., Astashev P.E., Matveev S.A., Gudymovich V.G. Endoteliy — strukturnaya osnova sistemy krovoobrashcheniya: istoriya problemy [Endothelium is the structural basis of the circulatory system: the history of the problem]. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentraim N.I. Pirogova [Vestnik of National medico-surgical Centre N.I. Pirogova]. 2011; 6 (2): 9–15. (in Russian).
23. Jastrebov S.G., Guljaev N.I., Galenko A.S. i dr. Nanoklastery gidroksiapatita v subjendotelial'nyh strukturah polulunij aorty u pacientov s kal'cinirovannym aortal'nym stenozom. [Hydroxyapatite nanoclusters in subendothelial structures of the aortic crescent moon in patients with calcified aortic stenosis]. Pis'ma v zhurnal tehnicheskoj fiziki. 2019(4): 46–8. (in Russian).
24. Amato M., Frigerio B., Castelnuovo S. Effects of smoking regular or light cigarettes on brachial artery flow-mediated dilation. Atherosclerosis. 2013; 228(1): 153–60.
25. Bernardo A., Ball C., Nolasco L. et al. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. Blood. 2004; 104 (1):100–6. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0107.
26. Bertoluci M.C., da Silva A.M., Wainstein M.V. et al. Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular disease in type 1 diabetes. World J. Diabetes. 2015; 6(5): 679−92.
27. Bevilacqua M.P., Pober J.S., Mendrick D.L. et al. Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule. Proc Natl AcadSci USA. 1987; 84(24): 9238–42.
28. Buzinari T.C., Oishi J.C., De Moraes T.F. et al. Treatment with sodium nitroprusside improves the endothelial function in aortic rings with endothelial dysfunction. Eur J Pharm Sci. 2017; 105: 144–9. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.04.022.
29. Campo G., Pavasini R., Malagu M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. Cardiovasc. Drugs Ther. 2015; 29(2): 147−57.
30. Camussi G., Aglietta M., Malavasi F. et al. The release of platelet-activating factor from human endothelial cells in culture. The Journal of Immunology. 1983; 131(5): 2397–2403.
31. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992; 340(8828): 1111–5.
32. Cerrato R., Cunnington C., Crabtree M.J. et al. Endothelin-1 increases superoxide production in human coronary artery bypass grafts. Life Sci. 2012; 91(13-14): 723–8.
33. Chen Q., Guo F., Liu S. et al. Calcium channel blockers prevent endothelial cell activation in response to necrotic trophoblast debris: possible relevance to pre-eclampsia. Cardiovascular Research. 2012; 96(3): 484–93.
34. Chironi G.N., Boulanger C.M., Simon A. et al. Endothelial microparticles in diseases. Cell Tissue Res. 2009; 335(1): 143–51.
35. Clinical practice guideline. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Journal of the American college of cardiology. 2019; 74(10): 177–232.
36. Cody R.J. The integrated effects of angiotensin II. The American Journal of Cardiology. 1997; 79 (5A): 9–11.
37. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 39(2): 257–65.
38. Danilogorskaya Y., Zheleznyk, E., Privalova, E. et al. Effects of 12 months therapy with perindopril on endothelial function and arterial stiffness in patients with essential arterial hypertention and diabetes mellitus type 2. Journal of Hypertension. 2019; 37: 151. DOI: 10.1097/01.hjh.0000571924.44874.70.
39. Demeulenaere M., Devreese K., Vanbelleghem H. et al. Thrombomodulin and endothelial dysfunction: A disease-modifier shared between malignant hypertension and atypical hemolytic uremic syndrome. Nephron. 2018; 140(1): 63–73.
40. Djordjevic D., Cubrilo D., Macura M. et al. The influence of training status on oxidative stress in young male hand- ball players. Molecular and Cellular Biochemistry. 2011; 351(1–2): 251–9. DOI: 10.1007/s11010-011-0732-6.
41. Duman D., Sahin S., Esertas K., Demirtunc R. Simvastatin improves endothelial function in patents with subclinical hypothyroidism. Heart Vessels. 2007; 22(2): 88–93. DOI: 10.1007/s00380-006-0950-0.
42. Durand M.J., Gutterman D.D. Exercise and vascular function: how much is too much? Can J Physiol Pharmacol. 2014; 92(7): 551–7.
43. Dzau V.J., Gibbons G.H. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. Hypertension. 1991; 18(5): 115–21.
44. Florey H. The endothelial cell. British Medical Journal. 1966; 2 (5512): 487–90.
45. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980; 288 (5789): 373–6. DOI: 10.1038/288373a0.
46. Gori T., Dragoni S., Lisi M. et al. Conduit artery constriction mediated by low flow a novel noninvasive

method for the assessment of vascular function. J. Am. Coll. Cardiol. 2008; 51(20): 1953–8.
47. Green C.E., Turner A.M. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir Res. 2017; 18(1): 20. DOI: 10.1186/s12931-017-0505-1.
48. Harlan J.M., Winn R.K. Leukocyte-endothelial interactions: clinical trials of anti-adhesion therapy. Critical Care Medicine. 2002; 30(5): 214–9.
49. Higman D.J., Strachan A.M., Powell J.T. Reversibility of smoking-induced endothelial dysfunction. Br. J. Surg. 1994; 81(7): 977–8.
50. Hladovec J., Prerovský I., Staněk V., Fabián J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. Klin. Wochenschr. 1978; 56(20): 1033–6.
51. Ikdahl E., Hisdal J., Rollefstad S. et al. Rosuvastatin improves endothelial function in patients with inflammatory joint diseases, longitudinal associations with atherosclerosis and arteriosclerosis: results from the RORA-AS statin intervention study. Arthritis Res Ther. 2015; 17: 279. DOI: 10.1186/s13075-015-0795-y.
52. Joannides R., Haefeli W.E., Linder L. et al. Role of nitric oxide in flow-dependent vasodilation of human peripheral arteries in vivo. Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 1994; 87 (8): 983–5.
53. Joosten M.M., Beulens J.W., Kersten S. et al. Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomised, crossover trial. Diabetologia. 2008; 51(8): 1375–81.
54. Jung A.D., Kim W., Park S.H. et al. The effect of telmisartan on endothelial function and arterial stiffness in patients with essential hypertension. Korean Circ J. 2009; 39(5): 180–4. DOI: 10.4070/kcj.2009.39.5.180.
55. Kamata K., Numazawa T., Kasuya Y. Characteristics of vasodilatation induced by acetylcholine and platelet-activating factor in the rat mesenteric arterial bed. Eur J Pharmacol. 1996; 298(2): 129–36.
56. Komori K., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor. Blood Vessels. 1990; 27 (2–5): 238–45.
57. Kromhout D., Bosschieter E., de Lezenne-Coulander C. Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. Circulation. 2001; 104(2): 151–6.
58. Kromhout D., Bosschieter E., de Lezenne-Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. N Engl J Med. 1985; 12(19): 1205–9.
59. Lacroix R., Judicone C., Mooberry M. et al. Standardization of pre-analytical variables in plasma microparticle determination: results of the International Society on Thrombosis and Haemostasis SSC Collaborative workshop. J. Thromb. Haemost. 2013; 10: 12207.
60. Lampugnani M.G., Caveda L., Breviario F. et al. Endothelial cell-to-cell junctions. Structural characteristics and functional role in the regulation of vascular permeability and leukocyte extravasation. Baillière's Clinical Haematology. 1993; 6(3): 539–58.
61. Lekakis J.P., Papathanassiou S., Papaioannou T.G. et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. Int J Cardiol. 2002; 86(2-3): 317–23. DOI: 10.1016/s0167-5273(02)00413-8.
62. Lip G.Y., Blann A.D. Von Willebrand factor and its relevance to cardiovascular disorders. British Heart Journal. 1995; 74(6): 580–3.
63. López-Jaramillo P., Casas, J. Endothelial dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. J Hum Hypertens. 2002; (16): 34–7. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001339.
64. Lou H., Yuan H., Yamazaki Y. Alkaloids and flavonoids from peanut skin. Planta Med. 2001; 67(4): 345–9.
65. Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. N. Engl. J. Med. 1986; 315 (17): 1046–51.
66. Lüscher T.F., Noll G. The Endothelium as a Regulator of Vascular Tone and Growth. In: Lüscher T.F. (eds) The Endothelium in Cardiovascular Disease. Springer, Berlin, Heidelberg. 1995: 1–24. https://doi.org/10.1007/978-3-642-79803-0_1.
67. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. Romanian Journal of Morphology and Embryology. 2018; 59(2): 455–67.
68. Moncada S., Vane J.R. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A2, and prostacyclin. Pharmacological Reviews. 1978; 30(3): 293–331.
69. Moreno H. Jr., Chalon S., Urae A. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. Am J Physiol; 1998; 275 (3): 1040–5.
70. Münzel T., Hahad O., Kuntic M. et al. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. Eur Heart J. 2020; 41 (41): 4057–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa460.
71. O'Brien R.F., Robbins R.J., McMurtry I.F. Endothelial cells in culture produce a vasoconstrictor substance. Journal of cellular physiology. 1987; 132(2): 263–70.
72. Padro T., Muñoz-García N., Vilahur G. Moderate Beer Intake and Cardiovascular Health in Overweight Individuals. Nutrients. 2018; 10(9): 1237.
73. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature. 1987; 327(6122): 524–6.

74. Pepine C.J. The effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial dysfunction: potential role in myocardial ischemia. The American Journal of Cardiology. 1998; 82 (10A): 23–7.
75. Perros F., Ranchoux B., Izikki M. et al. Nebivolol for improving endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling, and right heart function in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(7): 668–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.05.
76. Radomski M.W., Palmer R.M., Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. The Lancet. 1987; 2 (8567): 1057–8.
77. Reinhart K., Bayer O., Brunkhorst F., Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. Crit. Care Med. 2002; 30(5): 302–12.
78. Robbins R.A., Millatmal T., Lassi K. Smoking cessation is associated with an increase in exhaled nitric oxide. Chest. 1997; 112(2): 313–8.
79. Taddei S., Virdis A., Mattei P. et al. Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans. Hypertension. 1997; 29(3): 736–43. DOI: 10.1161/01.hyp.29.3.736.
80. Tsikas D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological fluids. Free Radic. Res. 2005; 39(8): 797–815.
81. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Valsartan improves endothelial dysfunction in hypertension: a randomized, double-blind study. Cardiovasc Ther. 2009; 27(3): 151–8. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2009.00085.x.
82. Tziomalos K., Athyros V.G., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: prevalence, pathogenesis and management. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2010; 20(2): 140–6. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.08.006.
83. Vane J.R., Botting R.M. Secretory functions of the vascular endothelium. Journal of Physiology and Pharmacology. 1992; 43(3): 195–207.
84. Werns S.W., Walton J.A., Hsia H.H. et al. Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. Circulation. 1989; 79(2): 287–91.
85. Winnik S., Auwerx J., Sinclair D.A., Matter C.M. Protective effects of sirtuins in cardiovascular diseases: from bench to bedside. Eur Heart J. 2015; 36(48): 3404–12. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv290.
86. Wollny T., Aiello L., Di Tommaso D. Modulation of haemostatic function and prevention of experimental thrombosis by red wine in rats: a role for increased nitric oxide production. Br J Pharmacol. 1999; 127(3): 747–55.