

Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сосудистых катастроф при сердечно-сосудистых заболеваниях

С. Г. Котюжинская, Д. А. Уманский

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Представлены современные данные о механизмах участия эндотелия в возникновении и развитии сосудистых катастроф при сердечно-сосудистых заболеваниях. Известно, что сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия), приводящие к внезапной смерти, возникают как следствие острого сосудистого спазма, образования тромба, разрыва атеросклеротической бляшки. Однако понимание основных причин возникновения сосудистых событий оставляет спорными некоторые из механизмов их патогенеза, в том числе и роль нарушений функции эндотелия.

Цель работы – анализ научной литературы для обобщения данных о современных взглядах на роль эндотелиальной дисфункции в механизмах развития сосудистых катастроф. Дефект сосудистой стенки является важным начальным звеном сердечно-сосудистого континуума, по существу определяющего непрерывное развитие патологии – от факторов риска до развития патологического состояния и смертельного исхода. Механизм участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний многогранен и связан с регуляцией сосудистого тонуса, целостностью сосудистой стенки, процессами атерогенеза и системой гемостаза. Эндотелиальная дисфункция, вызванная любым патогенным фактором, приводит к увеличению проницаемости липопротеинов и нарушению липид-транспортной системы в целом. Функциональные нарушения липид-транспортной системы сопряжены с липолитической активностью плазмы крови. Представлены новые данные о роли дефицита гепарина в патогенезе прогрессирующей эндотелиальной функции на фоне активной коррекции реологических свойств крови при атерогенезе.

Выводы. Эндотелиальная дисфункция в современном понимании – это не только патология стенки сосудов, но и глубокая, сложно организованная система нарушений и компенсаторно-приспособительных реакций, которая берёт начало на молекулярно-генетическом уровне. Поиски и изучение пусковых механизмов дисрегуляции эндотелиальной функции в развитии сосудистых катастроф могут быть перспективным направлением современной медицины. Дальнейшие исследования природы первичного повреждающего фактора, который вызывает внезапную смерть, позволят не только успешно воздействовать на патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и прогнозировать и предупреждать внезапную смерть, увеличивая продолжительность жизни больных.

Ключевые слова:

эндотелий, сосудистый, сердечно-сосудистые функциональные нарушения, гепарин, липидный обмен.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 4(103). – С. 525–530

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.4.105305

E-mail: sveta67kot@gmail.com

Ендотеліальна дисфункція в патогенезі судинних катастроф при серцево-судинних захворюваннях

С. Г. Котюжинська, Д. О. Уманський

Представлені сучасні дані щодо механізмів участі ендотелію у виникненні та розвитку судинних катастроф при серцево-судинних захворюваннях. Відомо, що судинні катастрофи, як-от інфаркт міокарда, інсульт, нестабільна стенокардія, котрі призводять до раптової смерті, виникають як наслідок гострого судинного спазму, утворення тромбу або розриву атеросклеротичної бляшки. Однак розуміння основних причин виникнення судинних подій залишає дискусійними деякі з механізмів їхнього патогенезу, в тому числі й роль порушень функції ендотелію.

Мета роботи – аналіз наукової літератури для узагальнення даних щодо сучасних поглядів на роль ендотеліальної дисфункції в механізмах розвитку судинних катастроф. Дефект судинної стінки є важливою початковою ланкою серцево-судинного континууму й по суті визначає безперервний розвиток патології – від факторів ризику до розвитку патологічного стану та смертельного вироку. Механізм участі ендотелію у виникненні та розвитку різних патологічних станів багатогранний і пов'язаний із регуляцією судинного тонусу, цілісністю судинної стінки, процесами атерогенезу та системою гемостазу. Ендотеліальна дисфункція, що викликана будь-яким патогенним фактором, призводить до збільшення проникності ліпопротеїнів і порушення ліпідтранспортної системи загалом. Функціональні порушення ліпідтранспортної системи пов'язані з ліполітичною активністю плазми крові. Представлені нові дані стосовно ролі дефіциту гепарину в патогенезі прогресуючої ендотеліальної функції на тлі активної корекції реологічних властивостей крові при атерогенезі.

Висновки. Ендотеліальна дисфункція в сучасному розумінні – це не тільки патологія стінки судин, але й глибока, складно організована система порушень і компенсаторно-приспосовувальних реакцій, що бере початок на молекулярно-генетичному рівні. Пошуки та вивчення пускових механізмів дисрегуляції ендотеліальної функції в розвитку судинних катастроф можуть бути перспективним напрямом сучасної медицини. Надалі дослідження природи первинного пошкоджувального фактора, що викликає раптову смерть, дадуть можливість не тільки успішно впливати на патогенетичні механізми розвитку серцево-судинних захворювань, але й прогнозувати, запобігати раптовій смерті, збільшуючи тривалість життя хворих.

Ключові слова:

ендотелій судинний, серцево-судинні функціональні порушення, гепарин, ліпідний обмін.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 4(103). – С. 525–530

Endothelial dysfunction in the pathogenesis of vascular accidents in cardiovascular diseases

S. G. Kotiuzhynska, D. A. Umanskiy

Modern data about mechanism of endothelium contribution to onset and development of vascular failures in cardio-vascular diseases are represented in the article. Development of vascular failures – myocardial infarction, stroke, unstable angina, which lead to sudden death, can be as a result of acute vascular spasm, thrombus' forming and rupture of atherosclerotic plaque.

Key words:

endothelium vascular, cardiovascular deconditioning, heparin, lipid metabolism.

Aim – to analyze scientific literature to summarize data about contemporary views on the role of endothelial dysfunction in the mechanisms of vascular events. Key pathogenesis mechanisms, including the role of endothelium's dysfunction, are arguable. Vascular wall defect is an important initial part of cardio-vascular pathology development – from risk factors to the death. Mechanism are multifaceted and associated with vascular tonus regulation, intactness of vascular wall, atherogenesis processes and hemostasis system. Endothelial dysfunction, determined by any pathogenic factor, leads to increased lipoproteins' permeability and disturbance of lipid-transport system in general. Functional lipid-transport system disorders are associated with blood plasma's lipolytic activity. New data about contribution of heparin deficiency in progressive endothelial dysfunction's pathogenesis along with active correction of blood reologic properties in atherogenesis are represented.

Conclusions. Endothelial dysfunction in modern understanding is not only pathology of vascular wall, but a deep and complex system of disturbances and compensatory-adaptive reactions, which originates on molecular-genetic level. Study of the initial mechanisms of endothelial function dysregulation in vascular failures can be the prospective direction of modern medicine. Further researches of the primary injuring factor's nature, which causes the vascular failures, can give not only the possibility to effect on pathogenetic mechanisms of cardio-vascular diseases development, but foresee and prevent the sudden death, increase the life expectancy.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всём мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от сердечно-сосудистых заболеваний. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2030 году болезни сердца и инсульт останутся практически единственными причинами смерти [1].

Несмотря на существование многочисленных международных и национальных программ по борьбе с болезнями сердечно-сосудистой системы, заболеваемость инфарктом и инсультом в течение последних десятилетий сохраняет устойчивую тенденцию к росту. Ситуация усугубляется вопреки очевидным достижениям последних лет в области их диагностики и лечения. Этот парадокс можно объяснить только отсутствием достаточно полных, всесторонних и взаимосвязанных представлений о механизмах возникновения и развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Цель работы

Анализ научной литературы для обобщения данных о современных взглядах на роль эндотелиальной дисфункции в механизмах развития сосудистых катастроф.

Известно, что развитие сосудистых катастроф – инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии, приводящее к внезапной смерти, в основном реализуется вследствие острого сосудистого спазма, образования тромба, разрыва атеросклеротической бляшки [2]. Несмотря на понимание основных причин развития сосудистых катастроф, многие из патогенетических звеньев, приводящие к их развитию, на сегодняшний день остаются дискуссионными, в том числе и роль нарушений функции эндотелия.

По современным представлениям эндотелий – это активная метаболическая система, которая поддерживает сосудистый гомеостаз путём осуществления целого ряда важнейших функций. Это – модулирование тонуса сосудов, регуляция транспорта растворённых веществ в клетки сосудистой стенки и рост этих клеток, формирование внеклеточного матрикса и защита сосудов от возможного неблагоприятного действия, регуляция поддержания агрегатного состояния крови, хемотаксических, воспалительных и репаративных процессов в ответ на локальное повреждение [3–5]. Нарушения каждой из указанных составляющих функции эндотелия прямо или косвенно связаны с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистой патологии и её осложнений.

Выполняя большое количество функций посредством множества медиаторов, эндотелий становится уязвимым для повреждающих воздействий различных факторов, что приводит к эндотелиальной дисфункции.

Под термином «эндотелиальная дисфункция» следует в первую очередь понимать обратимые изменения в функциональном статусе эндотелия, являющиеся ответом на внешние стимулы и носящие при этом защитные функции [4,6,7]. Однако при длительном воздействии патогенных факторов происходит постепенное развитие дисфункции эндотелия, выражающееся в дисбалансе между медиаторами, которые обеспечивают в норме оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов [8,9].

Эндотелиальная дисфункция как универсальный дефект сосудистой стенки является важным начальным звеном сердечно-сосудистого континуума, по существу определяющего непрерывное развитие патологии – от факторов риска до развития патологического состояния и смертельного исхода [10].

Дисфункция эндотелия проявляется отсутствием адекватной реакции сосудистой стенки в ответ на раздражители и регуляторные воздействия и характеризуется, прежде всего, ухудшением способности сосудов расширяться [3,10,11].

Основным звеном патогенеза эндотелиальной дисфункции является нарушение синтеза эндотелиальных факторов в ответ на повреждение эндотелиоцитов различными токсическими факторами. Одними из важнейших эндотелиальных факторов являются оксид азота (NO) и эндотелин-1, дисбаланс которых приводит к дисфункции эндотелия [12–14].

Представление об эндотелиальной дисфункции, прежде всего, как о нарушениях NO-зависимой регуляции сложилось потому, что оксид азота принимает непосредственное участие в регуляции практически всех функций эндотелия, а система его синтеза к тому же является наиболее чувствительной к повреждению любой природы. Так, известно, что NO регулирует активность и последовательность запуска всех остальных биологически активных веществ, продуцируемых эндотелиоцитами. NO не только вызывает расширение сосудов, но и блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствует адгезии клеток крови и обладает антиагрегантными свойствами [15,16].

Эндотелин-1, будучи мощным вазоконстриктором со сложной системой регуляции, посредством увеличения

освобождения различных митогенных факторов увеличивает пролиферацию гладкомышечных клеток. Описано, через уменьшение синтеза NO и простациклина, путём увеличения освобождения тканевого активатора плазминогена и фактора активации тромбоцитов, активирует тромбоциты и лейкоциты [14, 17, 18].

При длительном воздействии повреждающих факторов (гемодинамическая перегрузка, гипоксия, интоксикация, воспаление) происходит истощение и извращение функции эндотелия. Снижение концентрации оксида азота обуславливает вазоконстрикцию сосудов, стимуляцию агрегации тромбоцитов, адгезию тромбоцитов и лейкоцитов, рост и пролиферацию гладкомышечных клеток [15, 19]. При этом интенсивная продукция перекисных радикалов нарушает баланс между защитными и повреждающими воздействиями на стенку сосуда, которые реализуют своё повреждающее действие через усиление процессов оксидативного стресса [20]. Следствием этого является образование супероксид-аниона и эндотелина-1 [21]. При этом свободные радикалы являются своеобразной ловушкой для молекул NO, блокируя их физиологическое воздействие на сосуды [22].

Все эти изменения провоцируют развитие локальных и системных осложнений, приводят к развитию сосудистых катастроф [3, 10].

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

Факторы, вызывающие повреждение эндотелия (окись углерода, повышение артериального давления, дислипидемии, сахарный диабет и другие) приводят к дисфункции эндотелия, которая позволяет липидам накапливаться в субэндотелиальном пространстве, где может происходить химическая модификация липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [23, 24]. Модифицированные ЛПНП привлекают внутрь сосудистой стенки моноциты, где они превращаются в макрофаги, поглощающие модифицированные липопротеины. Нерегулируемый захват модифицированных ЛПНП приводит к образованию крупных пенных клеток, характерных для жировых полосок [9, 17, 25].

Рядом исследований было установлено, что структурные изменения в стенке артериальных сосудов в зонах, которые характерны для развития атеросклероза, возникают в значительной степени независимо от нарушений липидного обмена, и в их основе лежат гидродинамические факторы, прежде всего, увеличение пристеночного напряжения [7, 26]. Это приводит к снижению экспрессии эндотелиальной NO-синтазы [27], уменьшению продукции оксида азота [13], возрастанию экспрессии эндотелина-1 [21], ангиотензинпревращающего фермента [28], усиленной миграции в стенку сосуда форменных элементов крови и развитию локального воспаления. Развитие атеросклероза с самых начальных этапов осуществляется при взаимодействии клеток ряда типов, прежде всего, моноцитов и Т-лимфоцитов, с вовлечением иммунной системы [29].

Известно, что функциональные нарушения липидтранспортной системы сопряжены с эндотелиальной дисфункцией, в дальнейшем приводят к развитию

либо прогрессирующему атеросклерозу. Доказано, что с возрастом и при повреждении эндотелия активность плазматических ферментов снижается [30, 31]. В наших исследованиях показано, что липолитическая активность стенки сосудов зависит от функционального состояния самого эндотелия. Так, у больных кардиосклерозом на фоне дефицита гепарина в плазме крови ($4,92 \pm 0,97$ МО/мл при $6,03 \pm 0,54$ МО/мл у здоровых добровольцев) снижались количественные и качественные показатели работы липопротеинлипазы. Отмечали высокий коэффициент эффективности липолиза ($0,137 \pm 0,003$ против $0,034 \pm 0,001$ ед.) на фоне низкой активности фермента ($5,63 \pm 1,03$ против $9,16 \pm 0,54$ ммоль/л/ч, $p \leq 0,05$), что свидетельствовало о дефиците самого фермента у больных кардиосклерозом и тем самым не позволяло обеспечить адекватный гидролиз липопротеинов [32, 33].

В сложной системе механизмов, способствующих развитию атеросклеротических изменений сосудов, определённую роль играет и несостоятельность системы гемостаза [34]. Атеросклеротическое и связанное с ним воспалительное поражение сосудов повышает активность тромбоцитов, их готовность к агрегации и адгезии, а также активизирует плазменные факторы свёртывания крови, такие как фибриноген, и угнетает антикоагулятивную систему и фибринолиз [3, 35].

В научной литературе имеются данные о том, что окислено-модифицированные ЛПНП усиливают секрецию эндотелина-1, тормозят активность NO-синтазы и тем самым способствуют спазмированию артерий [13, 16, 36]. При повышенном уровне ЛПНП нарушается продукция простациклина – мощного вазодилатора и ингибитора агрегации тромбоцитов; в то же время липопротеины высокой плотности усиливают его синтез и секрецию [6, 37]. Модифицированные ЛПНП снижают активность фибринолиза, ингибируя секрецию эндотелиальными клетками тканевого активатора плазминогена и стимулируя продукцию этими же клетками его ингибитора, таким образом, усиливая тромбообразование [38, 39].

Гиперкоагуляция является одним из факторов, повышающих риск сосудистых катастроф, в том числе и вторичных. Так, нами в исследованиях отмечено повышение количества фибриногена в среднем в 2,37 раза при дефиците антитромбина III в среднем на 35,18% на фоне развития стойкой гипогепаринемии ($4,62 \pm 0,37$ МЕ/мл против $6,03 \pm 0,34$ МЕ/мл) у пациентов с кардиосклерозом в сочетании с артериальной гипертензией либо сахарным диабетом [40].

Мы считаем, что данные изменения системы гемостаза во всех группах больных обусловлены нейтрализацией активированных факторов свёртывания крови, которые вырабатываются непосредственно самим повреждённым эндотелием сосудов при атеросклеротических процессах. При этом более активная коррекция реологических свойств крови на фоне эндотелиальной дисфункции, в свою очередь, обуславливает истощение функциональных возможностей тучных клеток. Гипогепаринемия может быть вызвана также непосредственно гибелью или повреждением тучных клеток на фоне прогрессирующей эндотелиальной дисфункции при атеросклерозе [41].

С другой стороны, выявленная нами низкая активность липопротеинлипазы на фоне повышенной

эффективности липолиза у больных кардиосклерозом свидетельствовала о дефиците самого фермента при системном повреждении эндотелиальных клеток, что не позволяет обеспечить адекватный гидролиз липопротеинов и приводит к развитию дислипидемии, нарушению функционирования липидтранспортной системы и дисфункции эндотелия [32,41].

В этой связи эндотелиальная дисфункция, вызванная любым патогенным фактором, приводит к увеличению проницаемости липопротеинов и нарушению липидтранспортной системы в целом. По сути дела, обнаруживается своеобразный «порочный круг»: плазменные липопротеины, проникая и накапливаясь в артериальной стенке, вызывают в ней развитие атеросклероза: поражённая атеросклерозом стенка «захватывает» всё большие количества плазменных липопротеинов [42].

К настоящему времени имеются многочисленные подтверждения того, что эндотелиальная дисфункция может быть связана с первичным генетическим дефектом.

Так, доказано, что полиморфизм в промоторе eNOS приводит к уменьшению транскрипции этого гена и, как следствие, образованию недостаточного количества молекул eNOS, которых не хватает для синтеза дополнительного количества оксида азота в условиях оксидативного стресса [43,44]. В результате этого сосуды расширяются меньше, адгезию и агрегацию тромбоцитов не удаётся предупредить, а другие механизмы ангио- и кардиопротекторного действия NO оказываются недостаточными [45,46].

Следовательно, дефект генов, кодирующих продукцию и интенсивность деградации эндотелий-релаксирующих факторов, может способствовать формированию дисфункции эндотелия.

Выводы

Эндотелиальная дисфункция в современном понимании – это не только патология стенки сосудов, но и глубокая, сложно организованная система нарушений и компенсаторно-приспособительных реакций, которая берёт начало на молекулярно-генетическом уровне. Данные научной литературы свидетельствуют о том, что в её развитии принимают участие возраст, курение, дислипидемия, дефицит L-аргинина и NO, оксидативный стресс и генетические дефекты, воспаление и ишемическо-реперфузионные повреждения эндотелия [17,28,47]. Все эти факторы тесно взаимосвязаны, и их влияние на развитие дисфункции эндотелия трудно разделить. Несмотря на многочисленные достижения последних десятилетий в этой области, доказавшие, что нарушение функции эндотелия – это универсальный патологический процесс, многие аспекты остаются до конца изученными. По-прежнему остаётся открытым вопрос о главном патогенетическом факторе и пусковых механизмах дисрегуляции эндотелиальной функции в развитии сосудистых катастроф. Дальнейшие исследования должны стать залогом решения вопроса природы первичного повреждающего фактора, успешного лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, прогнозирования и предупреждения внезапной смерти вследствие сосудистых катастроф.

Список литературы

- [1] Шерашов В.С. Современные научные представления о факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (по материалам Всемирного конгресса Кардиологии, г. Дубаи, ОАЭ) / В.С. Шерашов, Н.В. Шерашова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – №2. – С. 96–100.
- [2] Кадыков А.С. Сосудистая катастрофа / А.С. Кадыков, Н.В. Шапаронова // Справочник поликлинического врача. – 2007. – №2. – С. 74–77.
- [3] Булаева Н.И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н.И. Булаева, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2013. – №1. – С. 14–22.
- [4] Максименко А.В. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии / А.В. Максименко, А.Д. Турашев // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – №2. – С. 4–17.
- [5] Segmental coronary endothelial dysfunction in patients with minimal atherosclerosis is associated with necrotic core plaques / S. Lavi, J.H. Bae, C.S. Rihal, et al. // Heart. – 2009. – Vol. 95. – P. 1525–1530.
- [6] Титов В.Н. Функциональная роль интимы артерий. Эндогенные, экзогенные патогены и специфичность атероматоза как воспаления / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – №2. – С. 23–37.
- [7] Касаткина С.Г. Влияние ряда атерогенных факторов риска на состояние комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных сахарным диабетом 2 типа / С.Г. Касаткина, Т.Н. Панова // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6. – №2. – С. 66–69.
- [8] Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции / Н.Ш. Загидуллин, К.Ф. Валеева, Н. Гасанов и др. // Кардиология. – 2010. – №5. – С. 54–60.
- [9] Libby P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // Nature. – 2002. – Vol. 420. – P. 868–874.
- [10] Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy / S.A. Sorrentino, C. Besler, L. Rohrer et al. // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – №1. – P. 110–122.
- [11] Mohandas R. Endothelial progenitor cells and endothelial vesicles – what is the significance for patients with chronic kidney disease / R. Mohandas, M.S. Segal // Blood. Purif. – 2010. – Vol. 29. – P. 158–162.
- [12] Habib S. Biochemistry of nitric oxide / S. Habib, A. Ali // Ind. J. Clin. Biochem. – 2011. – Vol. 26. – P. 3–17.
- [13] Марков Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза / Х.М. Марков // Кардиология. – 2009. – Т. 49. – №11. – С. 64–74.
- [14] Atherosclerosis: new achievements and failures / A. Gozhenko, L. Kovalevskaya, S. Kotiuzhynskaya et al. // J. of Health Sciences. – 2014. – Vol. 4. – №4. – P. 101–114.
- [15] Proinflammation and preconditioning protection are part of a common nitric oxide mediated process / G. Stefano, T. Esch, T. Bilfinger et al. // Med. Sci. Monit. – 2010. – Vol. 16(6). – P. 125–130.
- [16] Bogdan C. Regulation of lymphocytes by nitric oxide / C. Bogdan // Methods Mol. Biol. – 2011. – Vol. 677. – P. 375–393.
- [17] Генетические аспекты формирования нарушения функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа / И.А. Хрипун, С.В. Воробьев, М.Н. Моргунов и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10. – №4. – С. 339–343.
- [18] Inducible nitric oxide synthase expression and cardiomyocyte dysfunction during sustained moderate ischemia in pigs / F.R. Heinzel, P. Gres, K. Boengler et al. // Circ. Res. – 2008. – Vol. 103. – P. 1120–1127.
- [19] Коррекция эндотелиальной дисфункции у пациентов с терминальной почечной недостаточностью / А.Н. Федосеев, А.С. Ваулина, В.В. Смирнов, К.В. Овсянников // Клиническая практика. – 2014. – №2. – С. 30–34.
- [20] Системний характер порушень метаболізму, активності запалення, оксидантного стресу та атерогенності плазми у хворих на ішемічну хворобу серця / В.В. Братусь, Т.В. Талаева, В.В. Амброסקіна та ін. // Український кардіологічний журнал. – 2007. – №2. – С. 8–19.
- [21] Endothelin-1 accentuates the proatherosclerotic effects associated with C-reactive protein / D. Ramzy, V. Rao, L.C. Tumati et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2007. – Vol. 133. – P. 1137–1146.
- [22] Förstermann U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Förstermann, W. Sessa // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 829–837.
- [23] Волкова Н.И. Артериальная гипертензия и метаболические нарушения / Н.И. Волкова, И.С. Джериева // Клиническая медицина. – 2010. – №2. – С. 4–8.
- [24] Xu Y. Alterations of HDL subclasses in hyperlipidemia / Y. Xu, M. Fu // Clin. Chim. Acta. – 2003. – Vol. 332. – P. 95–102.
- [25] Goberdhan S. Tender Endothelium Syndrome: Combination of Hypotension, Bradycardia, Contrast Induced Chest Pain, and Microvascular Angina / S. Goberdhan, S.K. Chiew, J. Syed // Case Reports in Cardiology. – 2016. – Vol. 2016. – P. 101–104.

- [26] Перцева Н.О. Взаємозв'язок гіперглікемії з ендотеліальною функцією, функцією нирок, ліпідемічним профілем і морфологічними змінами формених елементів крові у хворих із недостатньою компенсацією цукрового діабету 2 типу з артеріальною гіпертензією / Н.О. Перцева // Запорозький медичний журнал. – 2014. – №6. – С. 11–17.
- [27] Lei J. Nitric oxide, a protective molecule in the cardiovascular system / J. Lei, Y. Vodovotz, E. Tzeng, T.R. Billiar // Nitric Oxide. – 2013. – Vol. 35. – P. 175–185.
- [28] Rerian M.K. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors / M.K. Rerian, L.O. Lerman, A. Lerman // Biomark. Med. – 2010. – Vol. 4(3). – P. 351–360.
- [29] Аутоиммунные реакции в патогенезе атеросклероза / А.А. Санникова, И.В. Меньшиков, И.В. Бедулева и др. // Иммунология. – 2010. – Т. 31. – №5. – С. 242–246.
- [30] Yasuda T. Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis / T. Yasuda, T. Ishida, D.J. Rader // Circ. J. – 2010. – Vol. 74. – P. 2263–2270.
- [31] Ким Л.Б. Роль гепарина в регуляції транскрипційного обміну і перекисного окислення ліпідів у больных ішемічної болізнею серця / Л.Б. Ким, В.Ю. Куликов, В.Н. Мельников // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 22. – №1. – С. 72–77.
- [32] Котюжинская С.Г. Патогенетические механизмы функционирования липидтранспортной системы при гиперлипидемии / С.Г. Котюжинская, А.И. Гоженко // Вісник морфології. – 2014. – Т. 20. – №2. – С. 441–444.
- [33] Особенности липопротеинлипазной активности у больных с гипогепаринемическими состояниями / А.И. Гоженко, С.Г. Котюжинская, В.Л. Васюк // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Т. 17. – №1. – С. 29–32.
- [34] Братусь В.В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / В.В. Братусь, Т.В. Талаева, В.А. Шумаков; под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Четверта хвиля, 2009. – 416 с.
- [35] Кондашевская М.В. Современные представления о роли гепарина в гемостазе и регуляции ферментативной и гормональной активности / М.В. Кондашевская // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2010. – №7. – С. 35–43.
- [36] Cole J.E. The expression and functions of toll-like receptors in atherosclerosis / J.E. Cole, E. Georgiou, C. Monaco // Mediators of Inflammation. – 2010. – Vol. 2010. – P. 1–18.
- [37] Особливості ліпідного та ліпопротеїдного спектрів крові у підлітків із різними формами артеріальної гіпертензії / М.М. Коренев, О.М. Носова, Л.Ф. Богмат та ін. // Современная педиатрия. – 2010. – №6. – С. 50–53.
- [38] Побережна А.В. Роль ліпопротеїду (А) та алопротеїнів В і А-1 в оцінці атерогенного ризику в хворих на ішемічну хворобу серця / А.В. Побережна, В.К. Серкова // Вісник проблем біології та медицини. – 2010. – Вип. 3. – С. 177–181.
- [39] Modulation of paraoxonase (PON1) activity / L.G. Costa, A. Vitalone, T.B. Cole, S.E. Furlong // Biochem. Pharmacol. – 2005. – Vol. 69. – P. 541–550.
- [40] Котюжинская С.Г. Характеристика липидтранспортной системы при гипогепаринемии / С.Г. Котюжинская, А.И. Гоженко // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18. – №2. – С. 57–59.
- [41] Котюжинская С.Г. Роль гепарина в патології липидтранспортної системи / С.Г. Котюжинская, Д.А. Уманский // Клінічна та експериментальна медицина. – 2016. – №2. – С. 112–118.
- [42] Гоженко А.И. Предикторы атеросклерозу: нові досягнення / А.И. Гоженко, С.Г. Котюжинская, Л.А. Ковалевська // Лікарська справа. – 2014. – №11. – С. 18–25.
- [43] Молекулярно-генетические маркеры для прогноза течения ишемической болезни сердца у больных старших возрастных групп / Н.А. Малыгина, А.С. Мелентьев, И.С. Мелентьев и др. // Российский кардиологический журнал. – 2009. – №4. – С. 68–72.
- [44] Association between the -786T>C1 polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis / D. Liu, Z. Jiang, L. Dai et al. // Gene. – 2014. – Vol. 545. – №1. – P. 175–183.
- [45] Бебьякова Н.А. Взаимосвязь периферической вазоконстрикции с полиморфизмом T-786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота / Н.А. Бебьякова, А.В. Хромова, О.М. Феликсова // Фундаментальные исследования. – 2013. – №12. – Ч. 2. – С. 176–179.
- [46] Niu W. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension / W. Niu, Y. Qi // Plos. One. – 2011. Vol. 6. – №9. – E24266.
- [47] The endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary artery disease: A meta-analysis / J. Li, X. Wu, X. Li et al. // Cardiology. – 2010. – Vol. 116. – P. 271–278.
- [2] Kadykov, A. S., & Shakhparonova, N. V. (2007). Sosudistaya katastrofa [The vascular catastrophe]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*, 2, 74–77. [in Russian].
- [3] Bulaeva, N. I., & Golukhova, E. Z. (2013). Endotelial'naya disfunkciya i oksidativnyj stress: rol' v razvitiі kardiovaskulyarnoj patologii [Endothelial dysfunction and oxidant stress: the role in cardiovascular pathology]. *Kreativnaya kardiologiya*, 1, 14–22 [in Russian].
- [4] Maksimenko, A. V., & Turashev, A. D. (2011). Funkcii i sostoyanie e'ndotelial'nogo glikokaliksa v norme i patologii [Functions and state of endothelial glycocalyx in the norm and pathology conditions]. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2, 4–17. [in Russian].
- [5] Lavi, S., Bae, J. H., Rihal, C. S., Prasad, A., Barsness, G. W., Lennon, R. J., et al. (2009). Segmental coronary endothelial dysfunction in patients with minimal atherosclerosis is associated with necrotic core plaques. *Heart*, 95, 1525–1530. doi: 10.1136/hrt.2009.166017.
- [6] Titov, V. N. (2003). Funkcional'naya rol' intimy arterij. E'ndogennyye, e'kzogenyye patogenny i specifichnost' ateromatoza kak vospaleniya [Functional role of the intima of the arteries. Endogenous and exogenous pathogens and specificity of atheromatosis as an inflammation]. *Klinicheskaya laboratimaya diagnostika*, 2, 23–37 [in Russian].
- [7] Kasatkina, S. G., & Panova, T. N. (2011). Vliyaniye ryada aterogennykh faktorov riska na sostoyaniye kompleksa intima-media obshhej sonnoj arterii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa [The influence of atherogenic risk factors on the condition of intima-media complex of the general carotid artery in patients with diabetes mellitus of the second type]. *Astrakhanskij medicinskij zhurnal*, 6(2), 66–69 [in Russian].
- [8] Zagidullin, N. Sh., Valeeva, K. F., Gassanov, N., & Zagidullin, Sh. Z. (2010). Znacheniye disfunkcii e'ndoteliya pri serdechno-sosudistykh zabolevaniyakh i metody eyo medikamentoznoy korekicii [Value of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases and Methods of Its Correction With Drugs]. *Kardiologiya*, 5, 54–60 [in Russian].
- [9] Libby, P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420, 868–874. doi: 10.1038/nature01323.
- [10] Sorrentino, S. A., Besler, C., Rohrer, L., Meyer, M., Heinrich, K., Bahlmann, F. H. et al. (2010). Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation*, 121(1), 110–122. doi.org/10.1161/circulationaha.108.836346.
- [11] Mohandas, R. & Segal, M. S. (2010). Endothelial progenitor cells and endothelial vesicles – what is the significance for patients with chronic kidney disease. *Blood. Purif.*, 29, 158–162. doi: 10.1159/000245643.
- [12] Habib, S., & Ali, A. (2011). Biochemistry of nitric oxide. *Ind. J. Clin. Biochem*, 26, 3–17. doi: 10.1007/s12291-011-0108-4.
- [13] Markov, Kh. M. (2009) Oksid azota i ateroskleroz. Oksid azota, disfunkciya sosudistogo e'ndoteliya i patogenez ateroskleroza [Nitric oxide and atherosclerosis. Nitric oxide, dysfunction of the vascular endothelium and the pathogenesis of atherosclerosis]. *Kardiologiya*, 49(11), 64–74 [in Russian].
- [14] Gozhenko, A. I., Kovalevskaya, L. A., Kotyuzhinskaya, S. G., Vasyuk, V. L. & Zhukov, W. (2014). Atherosclerosis: new achievements and failures. *J. of Health Sciences*, 4(4), 101–114.
- [15] Stefano, G., Esch, T., Bilfinger, T., & Kream, R. M. (2010). Proinflammation and preconditioning protection are part of a common nitric oxide mediated process. *Med. Sci. Monit.*, 16(6), 125–130.
- [16] Bogdan, C. (2011). Regulation of lymphocytes by nitric oxide. *Methods Mol. Biol.*, 677, 375–393. doi: 10.1007/978-1-60761-869-0_24.
- [17] Khripun, I. A., Vorobyev, S. V., Morgunov, M. N., Belousov, I. I., Dzantieva, E. O., Gusova, Z. R., et al. (2015). Geneticheskie aspekty formirovaniya narusheniya funkcii e'ndoteliya u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa [Genetic aspects of formation of dysfunction of endothelium in patients with diabetes mellitus type 2]. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*, 10(4), 339–343. doi: http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2015.10083 [in Russian].
- [18] Heinzl, F. R., Gres, P., Boengler, K., Duschin, A., Konietzka, I., Rasaf, T. et al. (2008). Inducible nitric oxide synthase expression and cardiomyocyte dysfunction during sustained moderate ischemia in pigs. *Circ. Res.*, 103, 1120–1127. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.186015.
- [19] Fedoseev, A. N., Vaulina, A. S., Smirnov, V. V., & Ovsyannikov, K. V. (2014). Korrekciya e'ndotelial'noj disfunkcii u pacientov s terminal'noj pochechnoj nedostatochnost'yu [Correction of endothelial dysfunction in patients with terminal renal insufficiency]. *Klinicheskaya praktika*, 2, 30–34. [in Russian].
- [20] Bratus, V. V., Talaieva, T. V., Ambroskina, V. V., Kriachok, T. A., Kornienko, O. V., & Tretiak, I. V. (2007). Systemnyi kharakter porushen metabolizmu, aktyvnosti zapalenniya, oksydantnoho stresu ta aterohennosti plazmy u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia [Systemic metabolic disorders, of inflammation activity, oxidative stress and atherogenicity of plasma in patients with coronary heart disease]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 2, 8–19 [in Ukrainian].

References

- [1] Sherashov, V. S., & Sherashova, N. V. (2012). Sovremennyye nauchnyye predstavleniya o faktorakh riska razvitiya serdechno-sosudistykh

- [21] Ramzy, D., Rao, V., Tumiati, L. C., Xu, N., Sheshgiri, R., Jackman, J., et al. (2007). Endothelin-1 accentuates the proatherosclerotic effects associated with C-reactive protein. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 133, 1137–1146. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.11.034.
- [22] Förstermann, U. & Sessa, W. (2012) Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J.*, 33, 829–837. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304.
- [23] Volkova, N. I., & Dzheriyeva, I. S. (2010). Arterial'naya gipertenziya i metabolicheskie narusheniya [The arterial hypertension and metabolic disorders]. *Klinicheskaya medicina*, 2, 4–8 [in Russian].
- [24] Xu, Y., & Fu, M. (2003). Alterations of HDL subclasses in hyperlipidemia. *Clin. Chim. Acta*, 332, 95–102. https://doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00138-4.
- [25] Goberdhan, S., Chiew, S. K., Syed, J. (2016). Tender Endothelium Syndrome: Combination of Hypotension, Bradycardia, Contrast Induced Chest Pain, and Microvascular Angina. *Case Reports in Cardiology*, 2016, 101–104. doi: 10.1155/2016/8574025.
- [26] Pertseva, N. O. (2014). Vzaimozv'язok hiperhlikemii z endotelialnoiu funktsiieiu, funktsiieiu nyrok, lipidemichnym profilem i morfolohichnymy zminamy formenykh elementiv krovi u khvorykh iz nedostatnoiu kompensatsiieiu tsukrovoho diabetu 2 typu z arterialnoiu hipertenziiu [Relationship of hyperglycemia with endothelial function, renal function, lipidemic profile, and morphological changes of blood cells in patients with insufficient compensation of type 2 diabetes mellitus with hypertension]. *Zaporozhye medical journal*, 6, 11–17 [in Ukrainian]. doi: http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2014.6.35636.
- [27] Lei, J., Vodovotz, Y., Tzeng, E., & Billiar, T. R. (2013). Nitric oxide, a protective molecule in the cardiovascular system. *Nitric Oxide*, 35, 175–185. doi: 10.1016/j.niox.2013.09.004.
- [28] Rerian, M. K., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2010). Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors. *Biomark. Med.*, 4(3), 351–360. doi: 10.2217/bmm.10.61.
- [29] Men'shikov, I. V., Makarova, M. I., Bulatova, N. I., Beduleva, L. V., Abisheva, N. N., Pozdeeva, M. G., et al. (2010). Autoimmunnye reakcii v patogeneze ateroskleroza [The role of autoimmune reactions in pathogenesis of atherosclerosis]. *Immunologiya*, 31(5), 242–246 [in Russian].
- [30] Yasuda, T., Ishida, T., & Rader, D. J. (2010). Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis. *Circ. J.*, 74, 2263–2270.
- [31] Kim, L. B., Kulikov, V. Yu., & Mel'nikov, V. N. (2010). Rol' geparina v regulyatsii transkapillyarnogo obmena i perekisnogo okisleniya lipidov u bol'nykh ishemicheskoy bolezni yu serdca [The role of heparin in the regulation of transcapillary exchange and lipid peroxidation in patients with coronary heart disease]. *Byulleten' SO RAMN*, 1, 72–77 [in Russian].
- [32] Kotyuzhinskaya, S. G., & Gozhenko, A. I. (2014). Patogeneticheskie mekhanizmy funkcionirovaniya lipidtransportnoj sistemy pri giperlipidemii [Pathogenesis mechanisms of lipid transport system hyperlipidemia]. *Visnyk morfolohii*, 20(2), 441–444 [in Russian].
- [33] Gozhenko, A. I., Kotyuzhinskaya, S. G., & Vasyuk, V. L. (2014). Osobennosti lipoproteinlipaznoj aktivnosti u bol'nykh s gipogeparinemeskimi sostoyaniyami [The lipoproteinlipase activity in patients with hypoheparinemia states]. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*, 117(1), 29–32 [in Russian].
- [34] Bratus, V. V., Talaeva, T. V., & Shumakov, V. A. (2009). Ozhirenie, insulinorezistentnost', metabolicheskij sindrom: fundamental'nye i klinicheskie aspekty [Obesity, insulin resistance, metabolic syndrome: basic and clinical aspects]. V.N. Kovalenko (Ed.). Kyiv: Chetverta khvyliya [in Russian].
- [35] Kondashevskaya, M. V. (2010). Sovremennye predstavleniya o roli geparina v gemostaze i regulyatsii fermentativnoj i gormonal'noj aktivnosti [Modern views of the role of heparin in hemostasis and regulation of enzymatic and hormonal activities]. *Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskikh nauk*, 7, 35–43 [in Russian].
- [36] Cole, J. E., Georgiou, E., & Monaco, C. (2010). The expression and functions of toll-like receptors in atherosclerosis. *Mediators of Inflammation*, 2011, 1–18. doi: 10.1155/2010/393946.
- [37] Koreniev, M. M., Nosova, O. M., Bohmat, L. F., Yakovleva, I. M., & Nikonova, V. V. (2010). Osoblyvosti lipidnoho ta lipoproteidnoho spektriv krovi u pidlitkiv iz riznymy formamy arterialnoi hipertenzii [The features of lipid and lipoprotein spectrum of the blood of adolescents with different forms of arterial hypertension]. *Sovremennaya pediatriya*, 6, 50–53 [in Ukrainian].
- [38] Poberezhna, A. V., & Sierkova, V. K. (2010). Rol lipoproteidu (A) ta aloproteiniv V i A-1 v otsintsi atherohehnoho ryzyku v khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia [The role of lipoprotein (A) and apoprotein B and A-1 in the assessment of atherogenic risk in patients with coronary heart disease]. *Visnyk problem biolohii ta medytsyny*, 3, 177–181 [in Ukrainian].
- [39] Costa, L. G., Vitalone, A., Cole, T. B., & Furlong, C. E. (2005). Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem. Pharmacol.*, 69, 541–550. doi: 10.1016/j.bcp.2004.08.027.
- [40] Kotyuzhynska, S. H., & Hozhenko, A. I. (2014). Charakteristika lipidtransportnoj sistemy pri gipogeparinemii [Characterization of lipid transport system in patients with hypoheparinemia]. *Bukovynskij medychnyj visnyk*, 18(2), 57–59 [in Russian].
- [41] Kotyuzhynska, S. G., & Umanskyi, D. A. (2016). Rol' geparina v patologii lipidtransportnoj sistemy [The role of heparin in the pathology of lipid transport system]. *Klinichna ta eksperymentalna medytsyna*, 2, 112–118 [in Russian].
- [42] Gozhenko, A. I., Kotyuzhynska, S. H., & Kovalevska, L. A. (2014). Predyktory ateroskleroza: novi dosiahnennia [The predictors of atherosclerosis: new developments]. *Likarska sprava*, 12, 18–25 [in Ukrainian].
- [43] Malygina, N. A., Kostomarov, I. V., Melentyev, I. A., Melentyev, A. S., Vershinin, A. A., & Serova, L. D. (2009). Molekulyarno-geneticheskie markery dlya prognoza techeniya ishemicheskoy bolezni serdca u bol'nykh starshikh vozrastnykh grupp [Molecular and genetic markers for coronary heart disease prognosis in elderly patients]. *Rossiiskij kardiolohicheskij zhurnal*, 4, 68–72 [in Russian].
- [44] Liu, D., Jiang, Z., Dai, L., Zhang, X., Yan, C., & Han, Y. (2014). Association between the -786T>C1 polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Gene*, 545(1), 175–183. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.099.
- [45] Bebyakova, N. A., Khromova, A. V., & Feliksova, O. M. (2013). Vzaimosv'яз' perifericheskoy vazokonstriksii s polimorfizmom T-786S gena e'ndotelial'noj sintazy oksida azota [The relationship of peripheral vasoconstriction with polymorphism T-786C of the gene of endothelial synthase nitric oxide]. *Fundamental'nyye issledovaniya*, 12(2), 176–179 [in Russian].
- [46] Niu, W., & Qi, Y. (2011). An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension. *Plos. One*, 6(9), 24266. doi: 10.1371/journal.pone.0024266.
- [47] Li, J., Wu, X., Li, X., Feng, G., He, L., & Shi, Y. (2010). The endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary artery disease: A meta-analysis. *Cardiology*, 116, 271–278. doi: 10.1159/000316063.

Сведения об авторах:

Котожинская С. Г., д-р мед. наук, декан медицинского факультета № 1, профессор каф. общей и клинической патологической физиологии, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Уманский Д. А., канд. мед. наук, доцент каф. судебной медицины, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Котожінська С. Г., д-р мед. наук, декан медичного факультету № 1, професор каф. загальної та клінічної патологічної фізіології, Одеський національний медичний університет, Україна.
Уманський Д. О., канд. мед. наук, доцент каф. судової медицини, Одеський національний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Kotyuzhynska S. G., MD, PhD, DSci, Professor, Department of General and Clinical Pathophysiology, Odesa National Medical University, Ukraine.

Umanskyi D. A., PhD, Associate Professor, Department of Forensic Medicine, Odesa National Medical University, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 23.03.2017

Після доопрацювання / Revised: 31.03.2017

Прийнято до друку / Accepted: 03.04.2017