

© Н.И. БУЛАЕВА, Е.З. ГОЛУХОВА, 2013

УДК 611-018.74-008:616.1/14:577.121.7

## **Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии сердечно-сосудистой патологии**

*Н.И. Булаева, Е.З. Голухова*

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) РАМН; Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Булаева Наида Ибадулаевна, e-mail: naida\_bulaeva@yahoo.com;

Голухова Елена Зеликовна

Результаты многочисленных исследований последних десятилетий подтверждают ключевую роль эндотелия в регуляции сосудистого гомеостаза. Нормальная функция эндотелия заключается в балансе между такими процессами, как вазоконстрикция и вазодилатация, выработке факторов воспаления и пролиферации сосудов, участии в тромбообразовании и ремоделировании сосудов. Известно, что с увеличением оксидативного стресса и накоплением свободнорадикальных соединений функция эндотелия нарушается, происходит прогрессирование атеросклероза и других сердечно-сосудистых осложнений [1, 2, 3, 4]. Целью данного обзора явилось обобщение и анализ ряда работ, посвященных изучению эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и их несомненной роли в развитии сердечно-сосудистой патологии [5].

*Ключевые слова:* эндотелиальная дисфункция; оксидативный стресс; оксид азота; активные формы кислорода.

## **Endothelial dysfunction and oxidant stress: the role in cardiovascular pathology**

*N.I. Bulaeva, E.Z. Golukhova*

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences; Roublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Bulaeva Naida Ibadulaevna, e-mail: naida\_bulaeva@yahoo.com;

Golukhova Elena Zelikovna

The results of numerous studies of last decades have confirmed the key role of endothelium in regulation of vascular homeostasis. The normal endothelial function involves the balance of processes such as vasoconstriction and vasodilation, production of factors of inflammation and vessel proliferation, participation in blood clotting and vessel remodeling. It is known that with increasing oxidative stress and accumulation of free radical combinations the endothelial function can impair, atherosclerosis progress as well as other cardiovascular complications [1, 2, 3, 4]. The purpose of this review has been to summarize and analyse a number of works relating to endothelial dysfunction, oxidative stress and their obvious role in development of cardiovascular pathology [5].

*Key words:* endothelial dysfunction; oxidative stress; nitric oxide; reactive oxygen species.

На протяжении последних десятилетий взгляд на роль эндотелия существенно изменился. Действительно, ранее эндотелий рассматривался лишь как слой клеток, осуществляющий барьерную функцию с избирательной проницаемостью между кровотоком и сосудистой стенкой. На сегодняшний день эндотелий признан важнейшим органом, играющим ключевую роль в регуляции гомеостаза, сосудистого тонуса и его структуры. Клетки эндотелия синтезируют

и секретируют огромный спектр биологически активных веществ, которые являются мощными вазоконстрикторами, вазодилататорами, участвуют в процессах воспаления, тромбообразования, пролиферации и ремоделирования сосудистой стенки, что в свою очередь значительно влияет на прогрессирование сердечно-сосудистой патологии [6–10].

Ряд клинических исследований свидетельствует о том, что наличие традиционных

факторов риска развития атеросклероза предрасполагает к возникновению дисфункции эндотелия. Например, у больных сахарным диабетом снижение биодоступности оксида азота (NO) вследствие инсулинорезистентности в сочетании с гиперпродукцией эндотелина-1 (ET-1) (стимулируется гиперинсулинемией или гипергликемией) может привести к развитию эндотелиальной дисфункции [11, 12]. Эти сведения интересны не только в качестве научного факта. Эндотелиальная дисфункция имеет глубокое прогностическое значение и считается ранним маркером атеросклероза, что предшествует ультразвуковым и ангиографическим доказательствам и визуализации атеросклеротических бляшек [1, 6, 13, 14]. Этот обзор посвящен анализу и обсуждению механизмов, подчеркивающих взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса, их влияние на сосудистую функцию и в конечном итоге на роль в развитии кардиоваскулярных заболеваний.

### **Регуляторная функция эндотелия**

Нормальный, здоровый эндотелий регулирует тонус и структуру сосудов, а также имеет антикоагулянтное, антиагрегантное и фибринолитическое свойства. Контроль сосудистого тонуса осуществляется путем высвобождения ряда вазодилаторов и вазоконстрикторов. Основным вазодилатором является NO, первоначально обозначенный как эндотелиальный фактор релаксации (Р.Ф. Ферчготт, Дж.К. Завадский, 1980). Помимо NO, к вазодилаторам, синтезируемым в эндотелии, относятся простаглицлин и брадикинин [13, 15, 16]. Простаглицлин, взаимодействуя с NO, ингибирует агрегацию тромбоцитов [6]. Брадикинин стимулирует высвобождение NO, простаглицлина и эндотелиального фактора гиперполяризации, также обладающего сосудорасширяющим эффектом, что способствует подавлению агрегации тромбоцитов [13]. Кроме того, брадикинин стимулирует выработку тканевого активатора плазминогена (ТАП), принимая тем самым участие в фибринолизе.

Эндотелий также продуцирует вазоконстрикторы, к которым относятся эндотелин (самый мощный из известных на сегодняшний день [17, 18]) и ангиотензин II. Ангиотензин II выступает не только в роли вазоконстриктора, но и в качестве прооксиданта [13, 19], обладает протромбогенным и антифибринолитическим действием, потенцирует экспрессию молекул адгезии, выработку провоспалительных и проатерогенных цитокинов. Также ангиотензин II стимулирует превращение эндотелина из его предшественника – большого эндотелина [17]. Эндотелин и ангиотензин II способствуют росту и пролиферации гладкомышечных клеток и формированию бляшки [16]. Типичные клеточные компоненты, входящие в состав атеросклеротической бляшки, синтезируют большое количество эндотелина [6, 12, 13, 20].

Повреждение эндотелия приводит к дисбалансу между вазоконстрикцией и вазодилатацией, увеличению проницаемости эндотелия, агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и высвобождению цитокинов, что влечет за собой прогрессирование атеросклероза [21]. Основным показателем функционального состояния эндотелия является эндотелийзависимая вазодилатация, которая регулируется NO. Доказано, что снижение синтеза и биодоступности NO, которое поначалу может проявляться в виде нарушения вазодилатации, считается основным механизмом эндотелиальной дисфункции и может служить одним из ранних предикторов развития атеросклероза [13].

### **Оксид азота**

Одним из ключевых звеньев нормального функционирования эндотелия является NO – эндогенный газ и свободный радикал [6, 12]. Оксид азота, пожалуй, самая известная и привлекающая внимание молекула XX столетия. Ее изучению посвящено огромное количество работ, значимость которых подтверждается тем фактом, что в 1998 г. трем ученым из США (Роберт

ту Ф. Ферчготту, Луису Дж. Игнаро и Фериду Мураду) была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины «За открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы».

Оксид азота синтезируется в клетках эндотелия из L-аргинина под влиянием фермента NO-синтазы (eNOS). Под действием различных медиаторов происходит увеличение концентрации внутриклеточного Ca, где он, связываясь, образует комплекс Ca-кальмодулин, который, выступая в роли кофактора, активирует eNOS. Реакция синтеза NO протекает при участии ряда кофакторов, таких как никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ-Н), флавинадениндинуклеотид (ФАД), флавиномононуклеотид (ФМН), тетрагидробиоптерин (BH4), гем- и кальмодулин. Оксид азота проникает в гладкомышечные клетки и вызывает релаксацию путем активации гуанилатциклазы, тем самым увеличивая концентрацию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который в свою очередь опосредует эффекты NO [13, 22]. Однако существует ряд веществ, являющихся аналогами L-аргинина, как например, асимметричный диметиларгинин (ADMA) [21], L-N-монометиларгинин (L-NMMA) и L-нитроаргинина метиловый эфир (L-NAME), выступающих в роли антагонистов синтеза NO. Повышенный уровень ADMA также является показателем эндотелиальной дисфункции [23]. BH4 является необходимым кофактором для синтеза NO. Недостаток BH4 может привести к нарушению образования NO и накоплению супероксидного аниона ( $O_2^-$ ). Даже при нормальном синтезе NO при выраженном окислительном стрессе происходит очень быстрая его инактивация.

#### *Действие оксида азота*

Оксид азота является медиатором эндотелийзависимой вазодилатации, благодаря ингибирующему действию на такие вазоконстрикторы, как ангиотензин II

и эндотелин. Помимо этого, NO тормозит агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов, инфильтрацию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов; NO препятствует окислительной модификации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [24]. Известно, что окисление ЛПНП играет значительную роль в прогрессировании атеросклероза [13, 25, 26]. Также известно, что уровень содержания окисленных ЛПНП в плазме и макрофагах атеросклеротических бляшек коррелирует с тяжестью острого коронарного синдрома [27].

Таким образом, при нарушении синтеза или активности NO создаются условия для прогрессирования атеросклероза, в частности вазоконстрикции, повышения агрегации тромбоцитов, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, адгезии лейкоцитов и окислительного стресса [28, 29]. В условиях окислительного стресса выработка и функция NO нарушается благодаря ряду механизмов. Во-первых, окисленные ЛПНП стимулируют синтез кавеолина-1, который подавляет образование NO путем инактивации eNOS [30]. Помимо ЛПНП, в условиях окислительного стресса отрицательную роль в системе NO играют и другие активные формы кислорода, например супероксидный анион – высокотоксичный радикал, который очень быстро инактивирует NO и разрушает BH4, как известно, являющийся необходимым кофактором для синтеза NO.

#### **Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс**

Большое количество работ (в том числе на экспериментальных моделях атеросклероза) доказывает, что окислительный стресс, при котором происходит накопление в крови большого количества активных форм кислорода – свободнорадикальных соединений, таких как пероксинитрит, супероксидный анион и др., значительно стимулирует прогрессирование эндотелиальной дисфункции [2, 4, 7, 21].

В ряде исследований подтвержден тот факт, что оксидативный стресс меняет многие функции эндотелия, оказывая влияние в том числе и на тонус сосудов. При наличии артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, сахарном диабете и т. д. происходит инактивация NO и накопление супероксидного аниона и других активных форм кислорода. Недостаточное количество NO у лиц с традиционными факторами риска в некоторой степени объясняет, почему они предрасположены к атеросклерозу [26]. В ряде лабораторных исследований на клетках сосудов было изучено множество ферментных систем, в частности ксантиноксидазы, НАДФ/НАДФН-оксидазы и eNOS, которые способны производить активные формы кислорода [31].

Активные формы кислорода (АФК) представляют собой семейство молекул, включая молекулярный кислород и его производные, которые образуются во всех аэробных клетках и обладают высокой реактивной способностью с другими биологическими молекулами. Такие продукты окисления, как супероксидный анион ( $O_2^-$ ), пероксид водорода ( $H_2O_2$ ), гидроксильный радикал ( $HO\cdot$ ), оксид азота ( $NO\cdot$ ), пероксинитрит ( $ONOO^-$ ), гипохлорная кислота ( $HOCl$ ) и липидные радикалы, являются следствием нормального аэробного метаболизма [32].

Большинство АФК имеют неспаренный электрон, благодаря чему обладают высокой химической активностью. К ним относятся супероксидный анион ( $O_2^-$ ), гидроксильный радикал ( $HO\cdot$ ), оксид азота ( $NO\cdot$ ) и липидные радикалы. Другие АФК, такие как перекись водорода ( $H_2O_2$ ), пероксинитрит ( $ONOO^-$ ), гипохлорная кислота ( $HOCl$ ), по сути, не свободные радикалы, но они обладают высокой окислительной активностью, которая способствует развитию оксидативного стресса. Внутриклеточная продукция одного из видов АФК может привести к запуску цепной реакции окисления с образованием уже нескольких других видов.

В нормальных физиологических условиях производство АФК сбалансировано эффективной антиоксидантной системой, молекулы которой в состоянии нейтрализовать их и тем самым предотвратить оксидативное повреждение. Присутствие в тканях таких ферментативных антиоксидантов, как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза, играет важную роль в превращении АФК в кислород и воду. Существуют и неферментативные антиоксиданты, в их числе жирорастворимые витамины E и  $\beta$ -каротин, а также водорастворимый витамин C, который в частности защищает липиды плазмы от перекисного окисления, инактивирует супероксидный анион и играет роль в переработке витамина E [17, 33]. В ряде патологических состояний происходит чрезмерное образование АФК, подавляющих эндогенные механизмы антиоксидантной защиты, этот сдвиг приводит к окислению биологических макромолекул (ДНК, белков, углеводов и липидов), оказывает пагубное воздействие на функции клеток и тканей – такое состояние называется «оксидативный стресс».

Как уже упоминалось ранее, наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний способствует прогрессированию оксидативного стресса [17]. В свою очередь, оксидативный стресс участвует в патогенезе ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, сахарного диабета и сердечной недостаточности [1, 34].

К примеру, внутриклеточное накопление свободных радикалов способствует перекисному окислению липидов, когда в результате взаимодействия с полиненасыщенными жирными кислотами образуются пероксильные радикалы, которые вовлекают в процесс другие жирные кислоты, в результате чего образуются новые липидные радикалы. Липидные радикалы, продуцируемые в этой цепочке, накапливаются в клеточной мембране и могут иметь множество нежелательных эффектов, в том

числе нарушение целостности плазмолеммы и дисфункции мембрансвязывающих белков. Исходно нативные молекулы ЛПНП не участвуют в воспалении и образовании пенистых клеток [17, 27]. В условиях оксидативного стресса молекулы ЛПНП, особенно маленькие и плотные, легко подвергаются окислению. Окисленные ЛПНП связываются со скавенджер-рецепторами, что приводит к образованию пенистых клеток, которые участвуют в формировании атеросклеротических бляшек [35, 36].

Следует также отметить, что конечные продукты перекисного окисления липидов, в том числе ненасыщенных альдегидов и прочих метаболитов оказывают мутагенное и цитотоксическое действие на клетку [1].

#### **Клиническая оценка функции эндотелия**

Первые методики оценки функции эндотелия были инвазивными. Интракоронарно вводили препараты, индуцирующие высвобождение NO (ацетилхолин, метахолин, папаверин и др.), затем проводили измерения степени вазодилатации. В своих экспериментах P.L. Ludmer и соавт. выявили, что введение ацетилхолина при выполнении коронароангиографии вызывает эндотелийзависимую вазодилатацию у здоровых лиц, в то время как при наличии атеросклеротических повреждений выявлялся парадоксальный вазоспазм, свидетельствовавший в пользу эндотелиальной дисфункции [37]. Однако в силу дороговизны и сложности выполнения инвазивный метод исследования не имеет в настоящее время широкого применения.

На сегодняшний день «золотым стандартом» оценки функционального состояния эндотелия является неинвазивное определение потокзависимой вазодилатации (flow-mediated vasodilation, FMD). Методика, описанная D.S. Celermajer и соавт. в 1992 г., заключается в исследовании плечевой или лучевой артерии при ультразвуковом сканировании. Благодаря доступно-

сти, простоте исполнения, достоверности, высокой чувствительности и специфичности она получила широкое распространение и используется в фундаментальных научных исследованиях [17]. Суть метода заключается в том, что после прекращения давления в манжетке скорость кровотока возрастает. При увеличении скорости кровотока в плечевой артерии увеличивается напряжение сдвига, воздействующее на эндотелий, в результате чего повышается синтез NO эндотелиоцитами, происходит местная вазодилатация. В результате при помощи ультразвукового исследования регистрируется потокзависимая вазодилатация артерии. Степень вазодилатации прямо пропорциональна количеству выработанного NO, что и характеризует функцию эндотелия [17, 38].

Для оценки состояния эндотелия неинвазивным способом также исследуют скорость пульсовой волны при выполнении фотоплетизмографии. Кроме того, разрабатывают новые методы исследования состояния эндотелия. Существует метод периферической артериальной тонометрии или пальцевой плетизмографии, который представляет собой модифицированную пробу Celermajer. Лазерная доплер-флоуметрия также относится к неинвазивным методикам диагностики эндотелиальной функции, суть которой заключается в оптическом зондировании тканей и анализе сигнала, отраженного от эритроцитов, количественно характеризующего кровотоки в микрососудах [17]. Оценка функции эндотелия возможна также при помощи позитронно-эмиссионной томографии, которая дает возможность оценить коронарный резерв перфузии, однако данный метод является дорогостоящим, поэтому проведение такого исследования возможно не в каждой клинике.

Существует множество параметров оценки эндотелиальной дисфункции, в частности определение уровня биохимических и молекулярно-генетических маркеров (циркулирующих в крови молекул адгезии,

проатерогенных веществ, антифибринолитиков), оценка состояния маркеров воспаления и др. Все вышеперечисленные показатели в той или иной степени относятся к маркерам эндотелиальной функции, его способности к защите от новых атеросклеротических повреждений или возможных неблагоприятных сосудистых событий при уже имеющихся поражениях [17, 38, 39].

### **Коррекция эндотелиальной дисфункции**

Мероприятия, направленные на восстановление нормальной функции эндотелия, включающие в себя назначение гиполипидемических препаратов, ингибиторов АПФ, антиоксидантов, нормализацию уровня глюкозы крови, сбалансированную диету, регулярные физические упражнения и др., имеют важное клиническое значение [12, 13]. Однако, несмотря на широкий спектр препаратов, оказывающих положительный эффект на эндотелиальную функцию и систему NO, этот вопрос остается дискуссионным. Остановимся кратко лишь на некоторых группах препаратов, в частности ингибиторах АПФ и ингибиторах 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статинах).

Большое внимание в последние годы сосредоточено на такой группе гиполипидемических препаратов, как статины. Существуют убедительные доказательства в пользу того, что снижение уровня холестерина ЛПНП увеличивает показатель эндотелийзависимой вазодилатации [15]. Это связано с тем, что, помимо снижения уровня холестерина в крови, они обладают холестериннезависимым — плейотропным эффектом, в основе которого лежит стабилизация сосудистой стенки, что также подтверждено многочисленными исследованиями [31, 40]. Таким образом, рассматривается положительная роль данной группы препаратов в отношении прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и различных клинических исходов [30].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) на сегодняшний день

являются препаратами, положительный эффект которых не вызывает сомнений. Так же, как и статины, иАПФ доказали свое положительное действие на систему коронарного и периферического кровообращения, очень важно, что эти эффекты очевидны даже после кратковременного лечения [12, 41, 42]. Положительный эффект иАПФ достигается с помощью различных механизмов: они снижают уровень ангиотензина II, обладают антиоксидантными свойствами, увеличивают содержание брадикинина, благоприятно воздействуют на фибринолиз и т. д.

Несмотря на тот факт, что четкой связи между иАПФ-индуцированным улучшением функции эндотелия и снижением сердечно-сосудистых событий не установлено, большое количество данных все же свидетельствует в пользу того, что эндотелиальная функция играет значимую роль.

### **Заключение**

За последние десятилетия накопилось множество доказательств того, что эндотелиальная дисфункция является важным звеном прогрессирования кардиоваскулярной патологии. Нормальная функция эндотелия, включающая синтез и баланс разнообразных биологически активных веществ, является залогом здоровья сосудов. Значимая роль принадлежит системе NO, которая участвует в инициации, прогрессировании и осложнениях атеросклеротической болезни. Не удивительно, что дефицит NO в коронарных артериях является значимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. На сегодняшний день изучены основные механизмы, участвующие в развитии эндотелиальной дисфункции, и возможны многие точки приложения для их коррекции [13]. В частности, большое внимание уделяют терапии, положительному влиянию статинов, ингибиторов АПФ, различных антиоксидантов, на все эти препараты возлагают большие надежды. Но, несмотря на все достижения в этой области, остается много

вопросов, решение которых, возможно, станет залогом успешного прогнозирования, профилактики и лечения эндотелиальной дисфункции.

### Литература

1. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ. Res.* 2000; 87: 840–4.
2. Keaney J.F., Vita J.A. Atherosclerosis, oxidative stress, and antioxidant protection in endothelium-derived relaxing factor action. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1995; 38: 129–54.
3. Ohara Y., Peterson T.E., Harrison D.G. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 2546–51.
4. Heitzer Th., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001; 104: 2673–8.
5. Radenkovic M., Stojanovic M., Potpara T., Prostran M. Therapeutic approach in the improvement of endothelial dysfunction: the current state of the art. *BioMed. Research International.* 2013; Article ID 750126. 12 p.
6. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997; 20: 3–10.
7. Taddei S., Ghiadoni L., Virdis A., Versari D., Salvetti A. Mechanisms of endothelial dysfunction: clinical significance and preventive non-pharmacological therapeutic strategies. *Curr. Pharm. Des.* 2003; 9: 2385–402.
8. Versari D., Daghini E., Virdis A. et al. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2009; 32: S.5314–21.
9. Lin Ch.-P., Lin F.-Y., Huang P.-H. et al. Endothelial progenitor cell dysfunction in cardiovascular diseases: role of reactive oxygen species and inflammation. *BioMed. Research. International.* Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/845037>.
10. Kinlay S., Libby P., Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 2001; 12: 383–9.
11. Mather K., Anderson T.J., Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J. Vasc. Res.* 2001; 38: 415–22.
12. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002; 105: 546–9.
13. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004; 109: 27–32.
14. Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000; 101: 1899–906.
15. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007; 115: 1285–95.
16. Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 3–4.
17. Esper R.J., Nordaby R.A., Vilarino J.O., Paragano A. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc. Diabetol.* 2006; 54: 1475–2840.
18. Kawano H., Do Y.S., Kawano Y. et al. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblast. *Circulation.* 2000; 101: 1130–7.
19. Sowers J.R. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1999–2001.
20. Kinlay S., Behrendt D., Wainstain M. et al. The role of endothelin-1 in the constriction of human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation.* 2001; 104: 1114–8.
21. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–26.
22. Behrendt D., Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 40–8.
23. Cooke J.P. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2032–7.
24. Rubbo H., Trostchansky A., Botti H. et al. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol. Chem.* 2002; 383: 547–52.
25. Бокерия Л.А., Голухова Е.З. (ред.) Клиническая кардиология: диагностика и лечение. В 3 т. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2011. Т. 3.
26. Steinberg D., Witztum J.L. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? *Circulation.* 2002; 105: 2107–11.
27. Ehara S., Ueda M., Naruko T. et al. Elevated levels of low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation.* 2001; 103: 1955–60.
28. Endres M., Laufs U., Huang Z. et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998; 95: 8880–5.
29. Patillo Ch.B., Bir Sh., Rajaram V., Kevil Ch.G. Inorganic nitrite and chronic tissue ischaemia: a novel therapeutic modality for peripheral vascular diseases. *Cardiovasc. Res.* 2011; 89: 533–41.
30. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Lancet.* 2012; 380: 581–90.
31. Forstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 829–37.
32. Nickening G., Harrison D.G. The AT1-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. Part I: oxidative stress and atherogenesis. *Circulation.* 2002; 105: 393–6.
33. Givertz M.M., Sawyer D.B., Colucci W.S. Antioxidants and myocardial contractility. Illuminating the «dark side» of  $\beta$ -adrenergic receptor activation. *Circulation.* 2001; 103: 782–3.

34. Sharma A., Bernatchez P.N., Haan J.B. Targeting endothelial dysfunction in vascular complications associated with diabetes. *Int. J. Vasc. Med.* 2012; ID 750126. 12.
35. Janeway C.A., Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition. *Ann. Rev. Immunol.* 2002; 20: 197–216.
36. Peiser L., Mukhopadhyay S., Gordon S. Scavenger receptors in innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2002; 14: 123–8.
37. Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L., Wayne R.R. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerosis coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 1046–51.
38. Уразовская И.Л. Взаимосвязь функционального состояния эндотелия и течения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2010: 118.
39. Gori T., Muxel S., Damaske A. et al. Endothelial function assessment: flow-mediated dilation and constriction provide different and complementary information on the presence of coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 363–71.
40. Takemoto M., Liao J.K. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 1712–9.
41. Anderson T.J., Elstein E., Haber H. et al. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (1): 60–6.
42. Mancini G.B., Henry G.C., Macaya C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation.* 1996; 94: 258–65.
7. Taddei S., Ghiadoni L., Virdis A., Versari D., Salvetti A. Mechanisms of endothelial dysfunction: clinical significance and preventive non-pharmacological therapeutic strategies. *Curr. Pharm. Des.* 2003; 9: 2385–402.
8. Versari D., Daghini E., Virdis A. et al. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2009; 32. S.5314–21.
9. Lin Ch.-P., Lin F.-Y., Huang P.-H. et al. Endothelial progenitor cell dysfunction in cardiovascular diseases: role of reactive oxygen species and inflammation. *BioMed. Research. International.* Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/845037>.
10. Kinlay S., Libby P., Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 2001; 12: 383–9.
11. Mather K., Anderson T.J., Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J. Vasc. Res.* 2001; 38: 415–22.
12. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002; 105: 546–9.
13. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004; 109: 27–32.
14. Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000; 101: 1899–906.
15. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007; 115: 1285–95.
16. Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 3–4.
17. Esper R.J., Nordaby R.A., Vilarino J.O., Paragano A. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc. Diabetol.* 2006; 54: 1475–2840.
18. Kawano H., Do Y.S., Kawano Y. et al. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblast. *Circulation.* 2000; 101: 1130–7.
19. Sowers J.R. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1999–2001.
20. Kinlay S., Behrendt D., Wainstain M. et al. The role of endothelin-1 in the constriction of human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation.* 2001; 104: 1114–8.
21. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–26.
22. Behrendt D., Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 40–8.
23. Cooke J.P. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2032–7.
24. Rubbo H., Trostchansky A., Botti H. et al. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol. Chem.* 2002; 383: 547–52.
25. Bockeria L.A., Golukhova E.Z. (ed.). Clinical Cardiology: diagnosis and treatment. In 3 Vols. Moscow: A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences; 2011; 3 (in Russian).

### References

1. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ. Res.* 2000; 87: 840–4.
2. Keaney J.F., Vita J.A. Atherosclerosis, oxidative stress, and antioxidant protection in endothelium-derived relaxing factor action. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1995; 38: 129–54.
3. Ohara Y., Peterson T.E., Harrison D.G. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 2546–51.
4. Heitzer Th., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001; 104: 2673–8.
5. Radenkovic M., Stojanovic M., Potpara T., Prostran M. Therapeutic approach in the improvement of endothelial dysfunction: the current state of the art. *BioMed. Research International.* 2013; Article ID 750126. 12 p.
6. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997; 20: 3–10.

26. Steinberg D., Witztum J.L. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? *Circulation*. 2002; 105: 2107–11.
27. Ehara S., Ueda M., Naruko T. et al. Elevated levels of low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001; 103: 1955–60.
28. Endres M., Laufs U., Huang Z. et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998; 95: 8880–5.
29. Pattillo Ch.B., Bir Sh., Rajaram V., Kevil Ch.G. Inorganic nitrite and chronic tissue ischaemia: a novel therapeutic modality for peripheral vascular diseases. *Cardiovasc. Res*. 2011; 89: 533–41.
30. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Lancet*. 2012; 380: 581–90.
31. Forstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J*. 2012; 33: 829–37.
32. Nickening G., Harrison D.G. The AT1-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. Part I: oxidative stress and atherogenesis. *Circulation*. 2002; 105: 393–6.
33. Givertz M.M., Sawyer D.B., Colucci W.S. Antioxidants and myocardial contractility. Illuminating the «dark side» of  $\beta$ -adrenergic receptor activation. *Circulation*. 2001; 103: 782–3.
34. Sharma A., Bernatchez P.N., Haan J.B. Targeting endothelial dysfunction in vascular complications associated with diabetes. *Int. J. Vasc. Med*. 2012; ID 750126. 12.
35. Janeway C.A., Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition. *Ann. Rev. Immunol*. 2002; 20: 197–216.
36. Peiser L., Mukhopadhyay S., Gordon S. Scavenger receptors in innate immunity. *Curr. Opin. Immunol*. 2002; 14: 123–8.
37. Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L., Wayne R.R. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerosis coronary arteries. *N. Engl. J. Med*. 1986; 315: 1046–51.
38. Urazovskaya I.L. Intercommunication of functional condition of endothelium and development of acute ST-elevation myocardial infarction. M. medicine Sc. Diss. Moscow; 2010. 118 p. (in Russian).
39. Gori T., Muxel S., Damaske A. et al. Endothelial function assessment: flow-mediated dilation and constriction provide different and complementary information on the presence of coronary artery disease. *Eur. Heart J*. 2012; 33: 363–71.
40. Takemoto M., Liao J.K. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2001; 21: 1712–9.
41. Anderson T.J., Elstein E., Haber H. et al. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000; 35 (1): 60–6.
42. Mancini G.B., Henry G.C., Macaya C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation*. 1996; 94: 258–65.

Поступила 09.07.2013