

М.І. Загородний, І.А. Свінцицький

*Національний
медичний університет
ім. О.О. Богомольця*

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРИЧИНИ Й МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ДІАГНОСТИКУ ТА КОРЕКЦІЮ

Резюме

В оглядовій статті узагальнено результати експериментальних і клінічних досліджень, що стосуються вивчення причин і механізмів розвитку, діагностики, немедикаментозної корекції та впливу антигіпертензивних препаратів на ендотеліальну дисфункцію в пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Незважаючи на значний прогрес у цьому напрямі за останні десятиліття, деякі питання досі залишаються невирішеними і потребують подальшого всебічного вивчення.

Ключові слова

Артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, оксид азоту, ендотелійзалежна вазодилатація, медикаментозна корекція.

Неінфекційні хвороби є одним із основних викликів розвитку людства у XXI столітті та створюють загрозу для соціально-економічного благополуччя в усьому світі. Чільне місце серед них посідають серцево-судинні захворювання (ССЗ), які за показниками захворюваності, поширеності, спричиненої ними первинної інвалідизації та смертності, особливо в осіб працездатного віку, протягом останніх десятиліть впевнено втримують лідерство в більшості країн, зокрема й в Україні.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – найпоширеніше захворювання системи кровообігу. На сьогодні про неї можна говорити як про неінфекційну епідемію. Приблизно третина всього дорослого населення нашої планети страждає від підвищеного артеріального тиску (АТ). Ця проблема посідає перше місце за внеском у смертність від ССЗ та формує основу для розвитку багатьох хвороб та їх ускладнень [2, 30, 102].

Згідно із сучасними поглядами, основна роль у формуванні та прогресуванні ССЗ, зокрема й АГ, належить нейрогормональним порушенням. З одного боку на чаші терезів нейрогормонального балансу знаходяться нейрогормони – компоненти ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпато-адреналової систем, ендотелін і вазопресин, що викликають вазоконстрикцію (спазм судин), ремоделювання та антидіурез. Протидіють їм гор-

мони з вазодилатуючим і діуретичним ефектами – оксид азоту (NO), натрійуретичні пептиди, калікреїн-кінінова система і простагліциклін, що блокують процеси ремоделювання. Різностямований вплив вазоконстрикторів та вазодилаторів підтримує тонус судинної стінки, який, у свою чергу, визначає загальний периферійний опір, а отже, і показники центральної гемодинаміки [7, 17, 24, 39, 117].

Артеріальна стінка складається з трьох шарів: інтими, медії та адвентиції. Основним компонентом інтими є ендотелій – багатофункціональна, гетерогенна, динамічна, метаболічно та секреторно активна система, що являє собою моношар спеціалізованих клітин мезенхімального походження, які вистилають внутрішню поверхню серця, кровоносних і лімфатичних судин. Ендотелій відіграє важливу роль у контролі судинного тону, забезпечуючи регуляцію просвіту судини залежно від швидкості кровотоку й тиску крові на судинну стінку, метаболічних потреб відповідної ділянки тканини тощо [26, 84, 134].

Термін «ендотелій», або «несправжній епітелій», вперше був запропонований у 1865 році в трактаті «Оболонки й порожнини організму» швейцарським патоморфологом Вільгельмом Гісом, який ним позначив епітелій, утворений із середнього зародкового листка. Французький ана-

том та ембріолог Луї-Антоні Ранв'є згодом зробив уточнення про те, що ендотелієм слід називати будь-який одношаровий плоский епітелій, незалежно від його походження. Таке трактування цього терміну зберігалося ще понад півстоліття.

Новий етап у розумінні та вивченні функції ендотелію почався з робіт австралійського патолога Говарда Флорі в 1945 році. За допомогою електронної мікроскопії він встановив, як макромолекули дифундують через стінки артерій і вен різних органів. Вчений вперше виявив мембранні мікроструктури ендотелію та міжклітинні з'єднання, що беруть участь у процесах транспорту; з'ясував його місце у формуванні атеросклеротичних змін судин [6, 40].

Зміна поглядів на роль ендотелію у функціонуванні судинної системи відбулася в 1980 році, коли Джон Завадські, співробітник лабораторії Роберта Ферчготта, відмітив, що сегменти магістральних артерій кролика по-різному реагували на ацетилхолін: одні під дією низьких його концентрацій розслаблялися, тоді як інші були здатні лише скорочуватися у відповідь на дію високих концентрацій цього агента. Досліджуючи цей феномен, Р. Ферчготт з'ясував, що розслабляються при дії низьких концентрацій ацетилхоліну лише сегменти зі збереженим ендотелієм. Якщо ж у процесі підготовки препарату відбувалося пошкодження ендотелію, то такий сегмент судини втрачав здатність розслаблятися при реакції на ацетилхолін. Спеціальними дослідженнями автори встановили, що у відповідь на активацію М-холінорецепторів ендотеліоцити виділяють речовину – «ендотеліальний чинник релаксації» (ЕЧР), що знижує тонус гладеньких м'язів [80].

Наприкінці 70-х і на початку 80-х років минулого століття Луїс Ігнаро у співпраці з Феридом Мюрредом з'ясували, що розслаблююча дія оксиду азоту на кровеносні судини та здатність до гальмування агрегації тромбоцитів пов'язана з активацією гуанілатциклази. Цей результат дав можливість зрозуміти механізми дії різноманітних нітрозоз- та нітросполук (зокрема, нітрогліцерину), здатних продукувати в організмі людини й тварини NO.

Підкреслюючи важливість даних відкриттів, Шведська королівська академія наук присудила Роберту Ферчготту, Луїсу Ігнаро та Фериду Мюрреду Нобелівську премію з фізіології та медицини 1998 року «за встановлення ролі оксиду азоту як сигнальної молекули в регуляції серцево-судинної системи» [6, 40].

На сьогодні остаточно з'ясовано, що ендотеліальні клітини (ЕК) виконують функції транспортного бар'єра, беруть участь у фагоцитозі та регуляції багатьох біологічно активних субстанцій – чинників росту, вазоактивних речовин, гормонів, анти- й прокоагулянтних медіаторів (табл. 1) [14, 173]. Крім того, вони контролюють дифузію води, іонів, продуктів метаболізму, забезпечуючи тим самим гомеостаз [33].

Отже, основними **функціями ендотелію** є:

- участь у синтезі та вивільненні вазоактивних речовин;
- перешкода коагуляції;
- участь у фібринолізі;
- імунні функції;
- ферментативна активність;
- участь у регуляції росту гладеньком'язових клітин та їх захист від вазоконстрикторних впливів [4, 31, 152, 163, 165, 173].

Виділяють три основні чинники, що стимулюють ЕК:

1. Швидкість кровотоку.
2. Циркулюючі та/або «внутрішньостінкові» нейрогормони (катехоламіни, вазопресин, ацетилхолін, брадикінін, аденозин, гістамін тощо).
3. Чинники тромбоцитарного походження, що виділяються з тромбоцитів при їх активації (серотонін, АДФ, тромбін).

Дія медіаторів і нейрогормонів здійснюється через специфічні рецептори на поверхні ЕК, однак деякі речовин (арахідонова кислота) здатні впливати безпосередньо через клітинну мембрану, оминаючи рецепторний апарат.

У нормі у відповідь на стимуляцію ЕК реагують

Таблиця 1. Чинники, що синтезуються в ендотелі та регулюють його функції [14, 173]

Чинники, що впливають на тонус гладеньких м'язів судин	
Констриктори	Дилататори
<ul style="list-style-type: none"> • ендотелін-1; • ангіотензин II; • тромбосан A₂; • простагландин H₂. 	<ul style="list-style-type: none"> • оксид азоту; • простациклін; • ендотеліальний чинник гіперполяризації; • ангіотензин I; • адреномедулін.
Чинники гемостазу	
Протромбогенні	Антитромбогенні
<ul style="list-style-type: none"> • тромбоцитарний чинник росту; • інгібітор тканинного активатора плазміногену; • фактор Віллебранда; • ангіотензин IV; • ендотелін-1; • фібронектин; • тромбоспондин; • чинник активації тромбоцитів. 	<ul style="list-style-type: none"> • оксид азоту; • тканинний активатор плазміногену; • простациклін; • тромбомодулін.
Чинники, що впливають на ріст судин і гладеньком'язових клітин	
Стимулятори	Інгібітори
<ul style="list-style-type: none"> • ендотелін-1; • ангіотензин II; • супероксидні радикали; • ендотеліальний чинник росту. 	<ul style="list-style-type: none"> • оксид азоту; • простациклін; • С-натрійуретичний пептид; • гепариноподібні інгібітори росту.
Чинники, що впливають на запалення	
Стимулятори	Інгібітори
<ul style="list-style-type: none"> • фактор некрозу пухлини-α (ФНП-α); • супероксидні радикали; • С-реактивний протеїн. 	<ul style="list-style-type: none"> • оксид азоту; • С-натрійуретичний пептид.

посиленням синтезу речовин, що викликають розслаблення гладеньком'язових клітин судинної стінки – оксиду азоту, простацикліну, ендотеліального чинника гіперполяризації (ЕЧГ). Але в певних кровоносних судинах (периферійні вени й магістральні церебральні артерії) нормальний ендотелій схильний до вивільнення судинозвужувальних речовин – супероксиданіону, тромбоксану A_2 [39, 122].

Основним гуморальним чинником ендотелію, що відіграє провідну роль у регуляції тонуусу судин, є оксид азоту. NO утворюється з амінокислоти L-аргініну за допомогою ферменту NO-синтази (NOS). При розщепленні L-аргініну беруть участь O_2 та НАДФ•Н. NH_2 -група L-аргініну перетворюється на NOH-групу, з якої вивільняється NO в процесі утворення L-цитруліну. Запаси L-аргініну поповнюються шляхом надходження його з позаклітинного середовища або внутрішньоклітинно синтезу [11, 19, 51, 74, 113, 128, 146].

Існує декілька ізоформ NOS, названих за типом клітин, де вони були вперше виділені: нейрональна (nNOS, NOS I), ендотеліальна (eNOS, NOS III) і макрофагальна (iNOS, NOS II). Перші дві є конститутивними ізоформами, тобто рівень їхньої експресії залишається відносно стабільним протягом життя організму. Вони каталізують утворення незначної кількості NO – приблизно нано- та пікомолі. Експресія ж iNOS непостійна й змінюється під впливом екзогенних та ендогенних чинників: прозапальних цитокінів, гіпоксії тощо. Вона має властивість активувати синтез NO у значних кількостях [45, 79].

NO є ефективним вазодилатором, а його вплив не обмежується дилатацією локальної ділянки. Він інгібує проліферативну відповідь гладеньком'язових клітин судинної стінки, блокує агрегацію тромбоцитів, окислення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), експресію молекул адгезії. У певних ситуаціях (наприклад, гостра гіпоксія або кровотеча) ЕК, навпаки, стають «причиною» вазоконстрикції як за рахунок зниження продукції NO, так і внаслідок посиленого синтезу вазоконстрикторів – ендотеліну-1 (ЕТ-1), супероксидних аніонів, протанодів типу тромбоксану A_2 тощо [60, 63, 78, 146, 159, 160].

При тривалому впливі різних ушкоджуючих чинників (ксенобіотики, гіпоксія, інтоксикація, запалення, гемодинамічне перевантаження) розвивається ендотеліальна дисфункція (ЕД) [1, 10, 37, 114, 136, 161].

Ключова роль в її виникненні відводиться оксидативному стресу – процесу, що полягає в накопиченні всередині клітин вільних радикалів, які несприятливо впливають на функцію та цілісність клітини (крім нього, самостійний вплив можуть мати ЛПНЩ, нікотин). NO швидко взаємодіє із супероксидним аніоном з утворенням пероксинітриду, який вступає в реакцію з тирозином, уна-

слідок чого утворюється нітротирозин. У щурів зі спонтанною АГ порівняно із нормотензивними тваринами та у хворих з АГ порівняно з людьми, в яких АТ знаходиться на фізіологічному рівні, спостерігається підвищена продукція супероксидного аніону. Це свідчить про постійну швидку інактивацію NO та, як наслідок, про підвищення тонуусу артеріол [11, 36, 58, 96, 130, 131, 138, 142, 162].

Основними проявами ЕД є:

1. Порушення біодоступності NO через:
 - пригнічення експресії/інактивації ендотеліальної NO-синтази і зниження синтезу NO;
 - зниження щільності на поверхні ЕК рецепторів (зокрема, мускаринових), подразнення яких у нормі призводить до утворення NO;
 - підвищення деградації NO – руйнування NO настає раніше, ніж речовина досягне свого місця дії.
2. Підвищення активності ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) на поверхні ЕК.
3. Збільшення синтезу ЕК ЕТ-1 та інших вазоконстрикторних субстанцій.
4. При важкому ураженні ендотелію порушується його цілісність, і в інтимі з'являються ділянки, позбавлені ендотеліальної вистилки (деендотелізація). Це призводить до того, що нейрогормони, оминаючи ендотелій і, тим самим, безпосередньо взаємодіючи з гладеньком'язовими клітинами, зумовлюють їх скорочення [8, 12, 75, 92, 114, 148, 166].

ЕД при АГ у людини була доведена для периферійної, коронарної мікро- і макроциркуляції та ниркового кровообігу. Хронічне інгібування NO-синтази в експерименті швидко призводить до всіх органічних наслідків важкої та тривалої АГ, включаючи атеросклероз і судинні органи ураження [9, 12, 20, 29, 104, 175].

Важливе значення в патогенезі АГ мають алельні поліморфізми (варіації геному, що визначають індивідуальні особливості особи й полягають у наявності точкових змін у генах або тандемних повторів у різних кількостях) генів NOS. Лише в гені ендотеліальної NO-синтази зараз відомо 15 алельних варіантів, причому поліморфізми виявляють у промоторі (регуляторних ділянках), екзонах (інформативних ділянках) та інтронах (неінформативних ділянках) [28].

Специфічна інактивація гена ендотеліальної NOS супроводжується збільшенням середнього АТ на 15-20 мм рт.ст. Установлено наявність ураження ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) при АГ, яка зумовлена порушенням синтезу та вивільненням NO [83].

Крім прямої дії на гладеньком'язові клітини, оксид азоту реалізує свій вплив на тонуус судин і через автономну нервову систему. NO має двояку роль у регуляції автономного контролю судинного тонуусу, в основному пригнічуючи активність сим-

патичного відділу й спричиняючи депресорний вплив. Однак, у деяких ділянках центральної нервової системи оксид азоту має симпатозактивуючу та пресорну дію [11, 94].

N-монометил-L-аргінін при внутрішньовенному введенні підвищував АТ у щурів за умови денервації синокаротидної зони, що вказує на те, що симпатозактивуючий ефект інгібіторів NOS у цілісному організмі нівелюється барорефлексом [135]. У щурів зі спонтанною АГ вже з народження експресія нейрональної NO-синтази підвищена порівняно з нормотензивними [94].

В експериментах на цій же моделі АГ з'ясовано, що підвищення експресії NO-синтази, а отже збільшення виділення NO в гіпоталамусі, стимулює вивільнення адренкортикотропного гормону гіпофізом, що, у свою чергу, активує надниркові залози, секреторна активність яких зростає, сприяючи підвищенню тону периферійних судин [52, 94, 168].

На моделі АГ у сільчутливих щурів, які отримували високосольовий корм, не виявлено підвищення вазоконстрикторних протанодів, що доводить зменшення продукції NO. У клінічних дослідженнях встановлено, що при АГ ЕД викликана одночасним пошкодженням у системі L-аргінін-NO та продукцією констрикторних простагландинів [151, 159].

Слід зазначити, що судинорухові властивості ендотелію досить суттєво залежать від рівня простацикліну, який не відіграє такої значної ролі в підтримці рівня АТ, має набагато менший порівняно з NO ендотеліозалежний релаксуючий вплив

Таблиця 2. Методи визначення ступеня вираженості ЕД [27, 44, 46, 47, 59, 65, 77, 115]

Назва методу	Методики
Оцінка ЕЗВД	<ul style="list-style-type: none"> • інвазивні дослідження коронарних артерій: <ul style="list-style-type: none"> - коронарна ангіографія, - внутрішньосудинна доплерографія; • інвазивні дослідження периферійних артерій: <ul style="list-style-type: none"> - дуплексна ехографія, - венозна оклюзійна плетизмографія; • неінвазивні дослідження коронарних артерій: <ul style="list-style-type: none"> - позитронно-емісійна томографія; • неінвазивні дослідження периферійних артерій: <ul style="list-style-type: none"> - ультразвуковий метод.
Визначення циркулюючих маркерів ЕД	<ul style="list-style-type: none"> • маркери системної біодоступності NO (нітрит/нітрат-аніони), • ET-1, • асиметричний диметиларгінін, • фактор Віллебранда, • тканинний активатор плазміногену, • інгібітор активатора плазміногену-1, • адгезивні молекули: <ul style="list-style-type: none"> - адгезивна молекула судинної стінки - 1, - ендотеліально-лейкоцитарна адгезивна молекула - 1 (Е-селектин), - міжклітинна адгезивна молекула - 1, - Р-селектин.

на судини, однак при цьому в коронарних судинах підсилює ефект NO й стимулює його вивільнення з ЕК. Основним джерелом простацикліну є ендотелій. Механізм його клітинної дії пов'язаний із підвищенням рівня циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) у гладеньком'язових клітинах і тромбоцитах, шляхом активації аденілатциклази та виражається в релаксації судин і перешкоді активації тромбоцитів. Простациклін секретується клітинами у відповідь на збільшення напруги зсуву, гіпоксію і дію вазоактивних речовин [21, 88, 111, 167].

Існують різні погляди щодо первинності ЕД при АГ. На думку одних дослідників, ЕД є наслідком АГ, а не її причиною. Інші вчені вважають, що порушення ЕЗВД при АГ є первинним феноменом, оскільки, по-перше, виявляється в нащадків пацієнтів з АГ без підвищеного АТ, по-друге, відсутня чітка кореляція з величиною АТ, по-третє, не нормалізується при зниженні АТ [12, 140, 164].

Вивчення ендотеліальної функції у хворих з АГ різного віку показало, що вазодилатація зі збільшенням віку зменшується, причому ця динаміка більш виражена в жіночій популяції, ніж у чоловічій [25, 95, 156].

При дослідженні статевих відмінностей ЕД виявлено, що вона в жінок із АГ в постменопаузі реєструвалася з тією ж частотою, що й у пацієнтів чоловічої статі. У пременопаузі в жінок із підвищеним рівнем АТ ЕД виявлялася рідше, ніж у пацієнтів-чоловіків. В осіб жіночої статі з нормальним АТ у пременопаузі ЕД не реєструвалася. Дані результати пояснюються протективною дією естрогенів на судинну стінку [170].

Цікаві дані отримані при добовому моніторингу АТ. Так, профіль «non-dipper» (відсутність характерного ритму зниження АТ) більш несприятливий щодо тяжкості ЕД порівняно з пацієнтами, які мають збережену добову динаміку АТ. Навіть короткотермінові підйоми АТ, які розцінювалися як «АГ білого халата», можуть призводити до розвитку ЕД [34].

Новий аспект ендотеліальної функції встановлено при дослідженні ЕК-попередників. Це спочатку клітини червоного кісткового мозку, які мають здатність дозрівати до ЕК і можуть відіграти фізіологічну роль у відновленні ушкоджень ендотелію. Рівні циркулюючих ЕК-попередників оберненопропорційні ступеню ЕД у людей при різному серцево-судинному ризику. Експресія оксиду азоту та його дериватів клітинами строми червоного кісткового мозку відіграє важливу роль у виділенні ЕК-попередників. Також встановлено, що еритропоетин є сильним фізіологічним стимулом для їх мобілізації [41].

Реакція ендотелію на різні вазодилатуючі стимули лягла в основу розробки та впровадження в клінічну практику тестів з оцінки ступеня вираженості ЕД (табл. 2) [27, 44, 46, 47, 59, 77, 115].

Оцінка ЕЗВД проводиться за допомогою визначення змін діаметра магістральної артерії або об'ємного кровотоку по ній або в дрібних резистивних судинах частини тіла у відповідь на стимуляцію ендотелію, яка досягається за рахунок підвищення швидкості току в магістральній артерії або при інфузії в артерію ендотеліозалежних вазодилаторів. Порівнюють реакцію судин на ендотеліозалежний стимул з реакцією на ендотелінезалежний вазодилатор [46, 59, 68, 171].

Найчастіше в клінічній практиці з цією метою використовується неінвазивний ультразвуковий метод Целермайєра-Соренсена, який заснований на тому, що в периферійних артеріях тимчасове збільшення «напруги зсуву» може бути викликано посиленням локального кровообігу. Це досягається оклюзією (зазвичай на 5 хв) передпліччя манжетою, розташованою дистальніше досліджуваної ділянки. У ній створюється тиск на 50 мм рт.ст. вище висхідного, що призводить до різкого зниження периферійного опору судин. Згодом компресія усувається, у проксимальному сегменті збільшуються кровонаповнення та швидкість кровообігу, тобто створюється реактивна гіперемія. Діаметр плечової артерії вимірюється на початку й через 30-60 с після декомпресії за допомогою ультразвукового датчика з високою роздільною здатністю. ЕЗВД виражається у відсотках як відношення між діаметром артерії після декомпресії та висхідним артеріальним діаметром. Для оцінки ендотелінезалежної вазодилатації вимірюють ступінь збільшення діаметру плечової артерії після введення малої дози нітроглицерину – ендотелінезалежного гладеньком'язового релаксанту. Нормальною реакцією плечової артерії в пробі з реактивною гіперемією вважається її дилатація на понад 10% від початкового рівня; вазодилатація менше 10% або вазоконстрикція є патологічними реакціями. На думку вчених, плечова артерія є адекватною моделлю для вивчення функціонального стану ендотелію, оскільки вираженість порушень її ЕЗВД відображає ступінь атеросклеротичного ураження коронарних артерій [33, 62, 77].

Окрім оцінки ЕЗВД, для визначення ступеня вираженості ЕД досліджують відповідні **циркулюючі маркери** [65].

Маркери системної біодоступності NO. Нестабільність NO робить неможливим його визначення за допомогою стандартних методів. Оскільки велика частка NO окислюється в нітрит і нітрат, то продукція NO оцінюється за їх вмістом у плазмі крові та в сечі при хемілюмінісцентному аналізі або газовій хроматографії. Вимірювання циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) дозволяє оцінити частку NO, що має функціональний вплив на ЕК, і відрізнити знижену продукцію NO від підвищеної деградації. Концентрації цих речовин дуже малі, є значна залежність від інших джерел нітри-

ту й нітрату, що робить клінічне застосування цього методу доволі обмеженим [64, 100].

ЕТ-1 – пептид, який викликає ангіоспазм практично всіх артерій і вен, однак найбільш чутливі до його дії ниркові та легеневі артерії. Ендотеліни ідентифіковані в легенях, нирках, мозку, периферійних ендокринних тканинах, плаценті. Синтез ЕТ-1 починається з неактивного поліпептидного попередника препроендотеліну, що шляхом відщеплення олігопептидних фрагментів перетворюється у «великий ендотелін» (Big-ET), молекула якого налічує 38 амінокислотних залишків. У свою чергу, із нього в результаті обмеженого протеолізу під впливом ендотелінперетворюючого ферменту утворюється безпосередньо ЕТ-1. Фізіологічне значення розщеплення Big-ET в ЕТ полягає в тому, що вазоконстрикторна активність ЕТ в 140 разів вище порівняно з активністю Big-ET [145].

ЕТ-1, на відміну від ЕТ-2 і -3, продукується ЕК. ЕТ-3 вважається відносно специфічним для головного мозку, де він синтезується в найбільшій кількості. ЕТ-1 дуже швидко утворюється під дією багатьох чинників: адреналіну, ангіотензину II, вазопресину, тромбіну, цитокінів і механічних впливів [18, 73, 153]. Він секретується ЕК в навколишній простір, і його фармакодинамічні ефекти обмежуються біологічними об'єктами, що знаходяться поруч з ЕК. При підвищенні рівня ЕТ-1 відбувається стійка вазоконстрикція та проліферація медії. Існує 2 підтипи його рецепторів – А і В. Вважається, що В-рецептор опосередковує вазотонічний ефект. Видалення його з ЕК в експерименті на щурах призводило до ЕД (зменшення вивільнення оксиду азоту та збільшення ЕТ-1 в плазмі крові) [13, 57, 119]. Крім вазоконстрикторних властивостей, він володіє мітогенною активністю, що свідчить про його значення як проліферативного чинника при захворюваннях, які характеризуються ремоделюванням серцево-судинної системи. Її посилення відбувається в популяціях гладеньком'язових клітин і моноцитів. Вважається, що підвищений рівень ЕТ-1 пов'язаний з ушкодженням ЕК і може вважатися показником ЕД. У зв'язку зі значними коливаннями його вмісту в людей незалежно від судинного статусу, застосування ЕТ-1 як незалежного маркера відрізняється значною неточністю [33, 69].

Асиметричний диметиларгінін (АДМА) – ендогенний інгібітор NO-синтази, що запобігає перетворенню аргініну в цитрулін під її дією, тобто порушує синтез NO. Спостерігається кореляція між його концентрацією в плазмі крові та рівнем загальної продукції NO. АДМА є конкурентним інгібітором NOS, деградація якого відбувається за допомогою внутрішньоклітинного ферменту диметиларгінін-диметиламіногідролази (ДДАГ), що метаболізує його в цитрулін [48, 55, 121].

Внутрішньоартеріальне введення АДМА здатне викликати вазоконстрикцію у здорових осіб. Підви-

щення його рівня відзначається при зниженні клубочкової фільтрації, активності ДДАГ, посиленні гідролізу метильованих протеїнів [72, 103, 141, 143].

Фактор Віллебранда стимулює початок тромбоутворення: сприяє прикріпленню рецепторів тромбоцитів до колагену й фібронектину судин, посилює адгезію та агрегацію тромбоцитів. Синтез і виділення цього чинника зростає під впливом вазопресину. При багатьох захворюваннях, що супроводжуються гострим і хронічним ушкодженням ендотелію, рівень фактора Віллебранда в крові значно підвищується. Проте деяке його підвищення після фізичного навантаження, введення адреналіну або вазопресину, а також під час вагітності свідчить, ймовірно, про підвищену активацію ЕК, ніж про їх ушкодження [109, 144, 172].

Тканинний активатор плазміногену (ТАП) каталізує перетворення неактивного проферменту плазміногену в активний ензим плазмін і є важливим компонентом системи фібринолізу. Це один із ферментів, які найбільш часто залучаються до процесів деструкції базальної мембрани, позаклітинного матриксу та інвазії клітин. ТАП продукується ендотелієм і локалізований у стінці судин. Основними його функціями є ініціація активації зовнішнього механізму згортання крові [120].

Інгібітор тканинного активатора плазміногену-1 продукується ЕК, гладеньком'язими клітинами, мегакаріоцитами і мезотеліоцитами; депонується в тромбоцитах у неактивній формі. Його продукція стимулюється тромбіном, тромбоцитарним, інсуліноподібним й трансформуючим чинниками росту, ІЛ-1, ФНП- α , глюкокортикоїдами. Основною функцією цього маркера є блокування фібринолізу за рахунок інгібування ТАП. На місці ураження активовані тромбоцити виділяють надмірну його кількість, запобігаючи тим самим передчасному лізису фібрину [14, 50].

При ЕД відмічається підвищення рівнів як ТАП, так і його інгібітору [73].

До молекул адгезії відносяться адгезивна молекула судинної стінки – 1, ендотеліально-лейкоцитарна адгезивна молекула – 1 (Е-селектин), міжклітинна адгезивна молекула – 1, Р-селектин. Їх циркулюючі розчинні форми виявляються в плазмі, величини підвищені при запальних захворюваннях та вимірюються імунологічними методами.

Нормалізації функціонального стану ендотелію можна досягти за рахунок **корекції чинників ризику** атеросклерозу або **проведення фармакотерапії**, метою якої є усунення парадоксальної вазоконстрикції та формування захисного середовища щодо патологічних чинників впливу за допомогою підвищеної доступності NO у стінці судин [12, 16, 23, 97, 105, 110, 126, 174].

До **немедикаментозних методів** корекції ЕД відносяться:

- **Обмеження вживання їжі з високим вмістом**

жиру, яка призводить до розвитку АГ за рахунок підвищеного утворення вільних радикалів кисню [147, 169].

- **Приєм поліненасичених жирних кислот, антиоксидантних вітамінів (особливо токоферолу та аскорбінової кислоти), фолієвої кислоти, L-аргініну**, які покращують ЕЗВД як у пацієнтів із високим ризиком ССЗ, так і у здорових осіб [3, 56]. Вітамін С покращує функцію ендотелію за рахунок захисту ЛПНЩ від окислення та NO від дії вільнорадикальних продуктів. Вітамін Е попереджає окислення ЛПНЩ *in vivo*, його нетривале застосування призводить до поліпшення певних маркерів ЕД (наприклад, Р-селектину). У короткотермінових (до 4 міс.) дослідженнях із призначенням фолієвої кислоти відзначалося поліпшення ЕЗВД у пацієнтів із гіпергомоцистеїнемією [110, 148, 174].
- **Обмеження споживання солі у великих кількостях**. Недотримання цієї рекомендації призводить до пригнічення дії NO в периферійних резистивних судинах. У клінічних дослідженнях у пацієнтів із сільчутливою АГ показано зниження продукції NO [133, 147].
- **Ведення активного способу життя**. Фізичні вправи викликають збільшення NO як у нормотензивних осіб, так і в пацієнтів із АГ. В експериментальних дослідженнях виявлено, що після фізичних навантажень відбувається підвищення рівня ендотеліальної NO-синтази, збільшення продукції NO. Також на їх фоні показано існування зворотного зв'язку: збільшення NO стимулювало експресію супероксиддисмутази, яка захищає NO від руйнування вільними радикалами кисню [70, 86, 91, 93, 127].
- **Припинення паління**. В осіб із великим стажем паління відбувається порушення вазомоторної активності ендотелію коронарних артерій, її відновлення можливе при призначенні L-аргініну. При гіперхолестеринемії тривале паління підсилює ЕД за рахунок збільшення окислення ЛПНЩ [43, 87, 106, 149].

Медикаментозні методи. Сьогодні зусилля вчених спрямовані на пошуки найбільш оптимального фармакологічного агента, здатного (разом з антигіпертензивним ефектом) зменшувати вираженість та, за можливості, сприяти зворотному розвитку ЕД. Розглядається можливість здійснення фармакологічного контролю над швидкістю ремоделювання шляхом застосування різних лікарських засобів, що відновлюють функцію ендотелію [12, 15, 22, 38, 71, 85, 112, 150, 158].

Інгібітори АПФ (іАПФ) мають властивість запобігати розщепленню брадикініну, який є потужним стимулятором вивільнення ендотелійзалежних розслаблюючих чинників (NO, ЕЧГ і простагліну). Цим можна пояснити гострі вазодилатуючі ефекти іАПФ у хворих із гіперензівою АГ [98].

Іншим механізмом впливу іАПФ на ендотеліальну функцію є блокада утворення ангіотензину II. Його зниження призводить до зменшення оксидантного стресу. Ангіотензин II володіє протилежною дією по відношенню до NO й визнається практично його антагоністом. Інгибування АПФ може відновлювати баланс між двома вазоактивними системами ангіотензину II та NO [5, 42, 157].

Варто підкреслити, що сучасні іАПФ не лише інгібують активність циркулюючого, але й тканинного ангіотензину II в ендотелії та адвентиції. Крім того, підвищується біодоступність NO внаслідок збільшення експресії як ендотеліальної, так й макрофагальної NOS [61, 139].

На моделях АГ у тварин і в людини доведено, що іАПФ покращують ацетилхолінопосередковану й брадикінінзумовлену дилатацію артерій різної локалізації [53, 90, 158].

Ефективним засобом для корекції ЕД є хінаприл. Експериментальні дослідження на мишачій моделі показали, що він відновлює функцію ендотелію як шляхом нормалізації метаболізму брадикініну, так і за рахунок поліпшення робочих характеристик V_2 -брадикінінових рецепторів. Клінічні дослідження виявили, що інфузія хінаприлу супроводжувалася збільшенням діаметра променевої артерії у відповідь на пробу з гіперемією. Механізм його позитивної дії на ЕД пов'язаний також зі здатністю відновлювати нормальну діяльність інших рецепторних систем, зокрема мускаринових рецепторів ендотелію, за допомогою стимуляції яких відбувається відновлення вазодилативного ефекту ацетилхоліну, що було відзначено на фоні тривалого застосування хінаприлу в експериментальних роботах на кроликах і в клініці. Стимуляція «відновлених» ним M - і V_2 -рецепторів ендотелію в пацієнтів із АГ призводить до опосередкованої дилатації артерій за рахунок рецепторозалежного збільшення синтезу NO. До того ж, хінаприл спричиняє прямий модулювальний вплив на синтез NO [101].

Ефективність еналаприлу для корекції ЕД також неодноразово відмічено в багатьох дослідженнях. Їх результати вказують на те, що він позитивно впливає на чинники нейрогуморальної регуляції кровообігу: знижує рівень ET-1, модулює концентрацію передсердного натрійуретичного пептиду, сприяє нормалізації вмісту в крові кінцевих метаболітів NO та фактора Віллебранда в осіб із АГ [22, 67, 99, 118].

Основним механізмом дії на систему NO блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) у хворих з АГ є блокада AT_1 -рецепторів, що призводить до зниження продукції супероксидних радикалів, зменшення зв'язування NO та його накопичення. Оскільки стимуляція AT_1 -рецепторів сприяє утворенню супероксидів, а стимуляція AT_2 -рецепторів призводить до вазодилатації та натрійурезу за ра-

хунок активації системи брадикініну, NO, цГМФ, то спрямованість ефекту ангіотензину II (посилення синтезу або інактивація NO) залежить від того, на які рецептори переважно він діє. Отже, на фоні блокади AT_1 -рецепторів створюються умови для підвищеного функціонування незаблокованих AT_2 -рецепторів, що призводить до накопичення NO [61, 76, 123, 125].

В експериментальних дослідженнях спостерігалось збільшення рівня цГМФ в аорті щурів зі спонтанною АГ під впливом лозартану, що свідчить про посилення синтезу NO. На такій же моделі АГ попереднє його введення повністю запобігало впливу ангіотензину II на утворення супероксиду аніона. Установлено, що лозартан регулював збільшення нейрональної NO-синтази в наднирниках у щурів, відновлюючи таким чином синтез NO [129]. Клінічні дослідження пацієнтів з есенціальною АГ показали поліпшення ендотеліальної функції резистивних артерій на фоні терапії лозартаном за рахунок збільшення NO. На фоні застосування ірбесартану в осіб з АГ відбувається підвищення активності NO-синтази в плазмі та еритроцитах і збільшення концентрації стабільних метаболітів NO [116]. Кандесартан у пацієнтів з АГ викликав поліпшення ЕЗВД плечової артерії за рахунок посилення тонічного виділення NO. Призначення валсартану призводило до поліпшення ендотеліальної функції, нормалізації активності ниркової ксантилоксидоредуктази, збільшення продукції брадикінінопосередкованого NO в нирках [54]. Експериментальні дослідження на щурах встановили, що у відповідь на зменшення натрію та інфузію валсартану відбувається збільшення ангіотензину II. Була показана ефективність валсартану в комбінації з еналаприлом навіть при використанні низьких доз препаратів, що не мають впливу на рівень АТ [66]. В експерименті продемонстровано зменшення проявів ЕД в міокарді, стінці аорти й нирках у вигляді регресу гіпертрофії міокарда, збільшення коронарного резерву, значного зростання ацетилхолінзумовленої вазодилатації [54].

БРА також коригують гемостаз: знижують продукцію вільних радикалів, збільшують синтез NO, впливають на інгібітор активатора плазміногену, фактор Віллебранда, простациклін, агрегацію тромбоцитів [39].

Антагоністи кальцію (АК) дигідропіридинового ряду (ніфедипін, амлодипін, лацидипін, пранідипін, фелодипін) в експерименті та клінічних дослідженнях покращували ЕЗВД за рахунок збільшення NO. Установлено, що зменшення Ca^{2+} в цитозолі та вазодилатація на фоні АК зумовлені не лише зниженням трансмембранного надходження іонів кальцію до гладеньком'язових клітин судин, але також і NO/цГМФ-опосередкованим механізмом в ЕК. Існує кілька механізмів збільшення NO на фоні АК. Основними з них є антиоксидантна

дія АК, збільшення активності супероксиддисмутази, зменшення руйнування NO [85, 123, 137].

Ця група препаратів інгібує експресію молекул адгезії (адгезивної молекули судинної стінки – 1 і міжклітинної адгезивної молекули – 1) і блокує розвиток атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих з АГ [35].

Ефективність у відновленні ендотеліальної функції серед β -адреноблокаторів встановлена для карведилолу (неселективного блокатора β -адренорецепторів з α_1 -адреноблокуючою дією) і небівололу (високоселективного блокатора β_1 -адренорецепторів) [71, 82]. В експериментах і клінічних дослідженнях виявлено, що вони впливають на активність системи ендотеліну, знижуючи його біосинтез і підвищену експресію гена препроендотеліну-1, зменшують проліферацію гладеньком'язових клітин, а карведилол — навіть запобігає ремоделюванню міокарда. Він та його метаболіти — потужні антиоксиданти, що здатні виводити вільні радикали з клітин, тим самим попереджаючи активацію генів і чинників транскрипції на фоні процесів ремоделювання, і пригнічувати перекисне окислення ліпідів [22, 81, 176].

Виявлено вплив карведилолу на ЕЗВД і рівень ендотеліоцитемії. Підвищення скоротної здатності міокарда, досягнуте на фоні тривалого його застоювання, сприяє зростанню напруги зсуву, що стимулює вироблення вазодилататорів в ендотелії [124].

Ендотеліопротекторну дію небівололу доведено у хворих з есенціальною АГ й у нормотензивних осіб як дозозалежне підвищення кровотоку в передпліччі, що усувається одночасною інфузією N-монометил-L-аргініну. Цей його ефект у людини пов'язують із стимуляцією β -рецепторів на ендотелії, внаслідок чого підвищується рівень цАМФ. Також клінічно підтверджено антипроліферативний ефект

небівололу, зумовлений інгібуванням продукції поліамінів гладенькими м'язами судин [82, 155].

Численні клінічні та експериментальні дані свідчать про модуляцію ним активності ендотеліальної NO-синтази та підвищення синтезу NO [22, 49, 89, 107, 108].

Тіазидні діуретики призводили до підвищення рівня нейрональної NOS у *maculae densa* та ендотеліальної NOS у ниркових судинах в експериментальній моделі DOCA сольової АГ у щурів, викликаній введенням дезоксикортикостерону та хлориду натрію [177].

Індапамід має прямий вазодилатуючий ефект за рахунок своїх антиоксидантних властивостей, підвищуючи біодоступність NO, зменшуючи його руйнування. Комбіноване лікування невеликими дозами іАПФ (периндоприлу) та індапаміду супроводжувалося збільшенням базального вивільнення NO [154].

Для терапевтичного впливу на коронарний тонус вже давно застосовуються нітрати, які здатні незалежно від функціонального стану ендотелію віддавати NO стінці судин. Але, хоча вони завдяки розширенню стенозованих сегментів судин і своєму гемодинамічному впливу, безумовно, ефективні щодо зниження міокардіальної ішемії, однак не призводять до тривалого поліпшення ендотеліальної регуляції коронарних судин [32].

Отже, на сьогоднішній день з'ясовано можливі шляхи медикаментозної корекції ЕД у хворих з АГ, однак вони потребують подальшого всебічного вивчення та оцінки. Експериментально та клінічно доведено, що речовини, які регулюють судинний тонус, володіють також багатьма іншими ефектами, що необхідно обов'язково враховувати при проведенні відповідної терапії [35, 125, 132].

Список використаної літератури

1. Авраменко Н.Ф., Сыволап В.В., Григорьева З.Е. и др. Эндотелиальная дисфункция - только кардиологическая проблема? // Запорожский медицинский журнал - 2010. - №2. - С. 52-60.
2. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік): практичні рекомендації / Робоча група з артеріальної гіпертензії Укр. асоц. кардіологів // Артеріальна гіпертензія. - 2012. - №1. - С. 96-152.
3. Бабушкина А.В. Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией // Украинский медицинский часопис. - 2010. - №1. - С. 24-30.
4. Билецкий С.В., Билецкий С.С. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы // Внутренняя медицина. - 2008. - №2. - С. 36-41.
5. Бойчак М.П. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и возможности ее коррекции ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Theoria. - 2010. - №9. - С. 79-82.
6. Виноградов О.О. Структура й функції ендотелію: історичний аспект проблеми // Вісник Луганського національного університету імені Тараса Шевченка. - 2013. - №6(265), Ч. II. - С. 72-80.
7. Власова С.П., Ильченко М.Ю., Казакова Е.Б. и др. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / Под ред. П.А. Лебедева — Самара: ООО «Офорт», 2010. - 192 с.
8. Головенко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // Consilium medicum Ukraina. - 2008. - №11. - С. 38-40.
9. Демиденко Г.В., Ковальова О.М. Дисфункція ендотелію як чинник формування макросудинних ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням // Проблеми старення і дологетія. - 2012. - №3. - С. 382-387.
10. Ельский В.Н., Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Салахова А.М. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний // Журнал АМН Украины. - 2008. - №1. - С. 51-62.
11. Загородний М.І., Каплінський С.П. Оксид азоту: роль у патогенезі артеріальної гіпертензії // Український кардіологічний журнал. - 2009. - №4. - С. 92-97.
12. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // Русский медицинский журнал. - 2002. - № 1. - С. 11-15.
13. Иванов С.Н., Старовойтова Е.А., Огородова Л.М., Волкова Т.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе сердечно-сосудистой патологии // Сибирский медицинский журнал (Томск). - 2007. - №1. - С. 99-104.
14. Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А. и др. Физиологические функции сосудистого эндотелия // Фундаментальные исследования. - 2011. - №11 (часть 3). - С. 611-617.
15. Касенова С.Л. Эндотелиальная дисфункция и ее медикаментозная коррекция при артериальной гипертензии: Автореф. ... д-ра мед. наук. - Алматы, 2003. - 44 с.

16. Катеренчук І.П. Серцево-судинний континуум - фактори ризику та ендотеліальна дисфункція: завдання і можливості сімейного лікаря щодо впливу на первинні ланки // *Практична ангіологія*. - 2008. - №5. - С. 47-52.
17. Киричук В.Ф., Глыбочко П.В., Пономарева А.И. Дисфункція ендотелія. - Саратов: Изд-во Саратовського мед. ун-та, 2008. - 129 с.
18. Козловський В.И. Механізми регуляції коронарного кровотоку, опосередованної ендотеліальними судорасширюючими факторами: монографія. - Гродно: ГрГМУ, 2011. - 216 с.
19. Коноплева Л.Ф. Ендотеліальна дисфункція в патогенезі серцево-судинних захворювань і методи її корекції // *Therapia*. - 2011. - №3. - С. 26-30.
20. Кремец К.Г. Ендотеліальна дисфункція і її роль в патогенезі атеросклерозу // *Практична ангіологія*. - 2009. - №7. - С. 67-68.
21. Кузьміна Н.В., Серкова В.К. Функціональне состояние судинного ендотелія у больных гіпертонічною хворобою // *Український терапевтичний журнал*. - 2008. - №2. - С. 21-27.
22. Кузьміна Н.В., Серкова В.К. Вплив антигіпертензивних препаратів на ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів з гіпертонічною хворобою // *Український медичний часопис*. - 2008. - №2. - С. 66-74.
23. Лисенко Г.І., Яценко О.Б. Ендотеліальна дисфункція та способи її корекції в практиці лікаря загальної практики - сімейної медицини // *Мистецтво лікування*. - 2011. - №8. - С. 15-20.
24. Лишневская В.Ю. Ендотеліальна дисфункція: что необходимо знать практическому врачу? // *Здоров'я України*. - 2011. - №2. - С. 29.
25. Лишневская В.Ю., Парасюк Е.И. Возрастные особенности коррекции эндотеліальна дисфункції у больных гіпертонічною хворобою // *Сімейна медицина*. - 2011. - №2. - С. 54-56.
26. Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. - Б.: КРСУ, 2008. - 373 с.
27. Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В. и др. Эндотеліальна дисфункція і методи її определения // *Российский кардиологический журнал*. - 2005. - №4. - С. 94-98.
28. Мойбенко О.О., Досенко В.Є., Лутай Я.М. та ін. Алейний поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази при серцево-судинних захворюваннях // *Доповіді національної академії наук України*. - 2005. - №12. - С. 173-176.
29. Намаканов Б.А., Расулов М.М. Эндотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії — фактор ризику серцево-судинних ускладнень // *Кардиоваскулярна терапія і профілактика*. — 2005. — №6. — С. 98-101.
30. Настанова з артеріальної гіпертензії / за ред. В.М. Коваленка, Є.П. Свіщенко, Ю.М. Сіренка. - К.: МОРИОН, 2010. - 491 с.
31. Поливода С.Н. Эндотеліальна дисфункція при гіпертонічною хворобою: патофізіологічні механізми формування // *Артеріальна гіпертензія*. - 2009. - №5. - С. 29-34.
32. Романенко Т.С., Омеляненко М.Г., Концевая А.В. Прогностическая роль эндотеліальна дисфункції при кардиоваскулярній патології // *Кардиоваскулярна терапія і профілактика*. - 2008. - №5. - С. 116-121.
33. Сивохина Н.Ю. Современный взгляд на проблему дисфункції артеріального ендотелія // *Клиническая физиология кровообращения*. - 2009. - №2. - С. 19-23.
34. Старожаков Г.И., Федотова Н.М., Верещагина Г.С., Червякова Ю.Б. Эндотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії // *Лечебное дело*. - 2005. - №4. - С. 58-64.
35. Сучков И.А. Коррекция эндотеліальна дисфункції: современное состояние проблемы (обзор литературы) // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. - 2012. - №4. - С. 151-157.
36. Турмова Е.П., Бычков Е.А., Григорюк А.А., Лукьянов П.А. Оксидантний статус і дисфункція ендотелія (експериментальне дослідження) // *Вестник новых медицинских технологий*. - 2011. - №2. - С. 496-498.
37. Чайковская И.В., Семёнова О.А. Эндотеліальна дисфункція і її роль при патологічних процесах // *Університетська клініка*. - 2011. - №2. - С. 210-213.
38. Чекман И.С., Казак Л.И. Эндотелий сосудов и действие лекарственных средств // *Фармакологічний вісник*. - 2000. - №2. - С. 36-40.
39. Чернявская Т.К. Современные проблемы диагностики и медикаментозной коррекции эндотеліальна дисфункції у пациентов с артеріальною гіпертензією // *Атмосфера. Кардиология*. - 2005. - №2. - С.21-28.
40. Шевченко Ю.Л., Асташев П.Е., Матвеев С.А., Гудимович В.Г. Эндотелий - структурная основа системы кровообращения: история проблемы // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. - 2011. - №2. - С. 9-15.
41. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотеліальна дисфункція і артеріальна гіпертензія // *Артеріальна гіпертензія*. - 2008. - №4. - С. 315-319.
42. Ющук Е.Н., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б. и др. Эндотеліальна дисфункція при захворюваннях серцево-судинної системи і методи її корекції // *Клиническая фармакология и терапия*. - 2005. - №3. - С. 85-88.
43. Adamopoulos D., van de Borne P., Argacha J.F. New insights into the sympathetic, endothelial and coronary effects of nicotine // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* - 2008. - Vol. 35. - P. 458-463.
44. Adams M.R. Clinical assessment of endothelial function // *Endothelium*. - 2006. - Vol. 13. - P. 367-374.
45. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition // *Biochemical J.* - 2001. - Vol. 357. - P. 593-615.
46. Al-Qaisi M., Kharbada R.K., Mittal T.K., Donald A.E. Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk // *Vasc. Health Risk Manag.* - 2008. - Vol. 4. - P. 647-652.
47. Arrebola-Moreno A.L., Laclaustra M., Kaski J.C. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. - 2012. - Vol. 65. - P. 80-90.
48. Arrigoni F., Ahmetaj B., Leiper J. The biology and therapeutic potential of the DDAH/ADMA pathway // *Curr. Pharm. Des.* - 2010. - Vol. 16. - P. 4089-4102.
49. Bakris G.L., Basile J.N., Giles T.D., Taylor A.A. The role of nitric oxide in improving endothelial function and cardiovascular health: focus on nebulivol // *Am. J. Med.* - 2010. - Vol. 123, Suppl. 1. - S2-8.
50. Balsara R.D., Ploplis V.A. Plasminogen activator inhibitor-1: the double-edged sword in apoptosis // *Thromb. Haemost.* - 2008. - Vol. 100. - P. 1029-1036.
51. Bauer V., Sotnikova R. Nitric oxide - the endothelium-derived relaxing factor and its role in endothelial functions // *Gen. Physiol. Biophys.* - 2010. - Vol. 29. - P. 319-340.
52. Bernatova I., Conde M.V., Kopincova J. et al. Endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: focus on methodological aspects // *J. Hypertens. Suppl.* - 2009. - Vol. 27. - S27-31.
53. Besler C., Doerries C., Giannotti G. et al. Pharmacological approaches to improve endothelial repair mechanisms // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* - 2008. - Vol. 6. - P. 1071-1082.
54. Black H.R., Bailey J., Zappe D., Samuel R. Valsartan: more than a decade of experience // *Drugs*. - 2009. - Vol. 69. - P. 2393-2414.
55. Blackwell S. The biochemistry, measurement and current clinical significance of asymmetric dimethylarginine // *Ann. Clin. Biochem.* - 2010. - Vol. 47. - P. 17-28.
56. Boger R.H. L-Arginine therapy in cardiovascular pathologies: beneficial or dangerous? // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* - 2008. - Vol. 11. - P. 55-61.
57. Bourque S.L., Davidge S.T., Adams M.A. The interaction between endothelin-1 and nitric oxide in the vasculature: new perspectives // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* - 2011. - Vol. 300. - R1288-1295.
58. Briones A.M., Touyz R.M. Oxidative stress and hypertension: current concepts // *Curr. Hypertens. Rep.* - 2010. - Vol. 12. - P. 135-142.
59. Butt M., Dwivedi G., Blann A. et al. Endothelial dysfunction: methods of assessment & implications for cardiovascular diseases // *Curr. Pharm. Des.* - 2010. - Vol. 16. - P. 3442-3454.
60. Cacanyiova S. The vasoactive role of nitric oxide: physiological and morphological aspects // *Curr. Pharm. Biotechnol.* - 2011. - Vol. 12. - P. 1294-1304.
61. Carpenter A.W., Schoenfisch M.H. Nitric oxide release: part II. Therapeutic applications // *Chem. Soc. Rev.* - 2012. - Vol. 41. - P. 3742-3752.
62. Celermajer D., Sorensen K., Gooch V. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111-1115.
63. Chatterjee A., Catayos J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiological regulation // *Vascul. Pharmacol.* - 2008. - Vol. 49. - P. 134-140.
64. Coneski P.N., Schoenfisch M.H. Nitric oxide release: part III. Measurement and reporting // *Chem. Soc. Rev.* - 2012. - Vol. 41. - P. 3753-3758.
65. Constans J., Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease // *Clin. Chim. Acta.* - 2006. - Vol. 368. - P. 33-47.
66. De Gasparo M., Hess P., Nuesslein-Hildesheim B. et al. Combination of non-hypotensive doses of valsartan and enalapril improves survival of spontaneously hypertensive rats with endothelial dysfunction // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* - 2000. - Vol. 1. - P. 151-158.
67. De Gennaro Colonna V., Rossoni G., Rigamonti A. et al. Enalapril and quinapril improve endothelial vasodilator function and aortic eNOS gene expression in L-NAME-treated rats // *Eur. J. Pharmacol.* - 2002. - Vol. 450. - P. 61-66.
68. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P. 1285-1295.
69. Dharmasankar K., Widlansky M.E. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions // *Curr. Hypertens. Rep.* - 2010. - Vol. 12. - P. 448-455.
70. Di Francescomarino S., Sciarilli A., Di Valerio V. et al. The effect of physical exercise on endothelial function // *Sports Med.* - 2009. - Vol. 39. - P. 797-812.
71. Dobarro D., Gomez-Rubin M.C., Sanchez-Recalde A. et al. Current pharmacological approach to restore endothelial dysfunction // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* - 2009. - Vol. 7. - P. 212-222.
72. Doroszko A., Andrzejak R., Szuba A. Dysfunkcja śródbłonna i ADMA w patogenezie nadciśnienia tętniczego // *Nadciśnienie Tętnicze*. - 2008. - Tom 12, №3. - S. 224-237.

73. Feletou M., Kohler R., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived vasoactive factors and hypertension: possible roles in pathogenesis and as treatment targets // *Curr. Hypertens. Rep.* - 2010. - Vol. 12. - P. 267-275.
74. Feletou M., Kohler R., Vanhoutte P.M. Nitric oxide: orchestrator of endothelium-dependent responses // *Ann. Med.* - 2012. - Vol. 44. - P. 694-716.
75. Feletou M., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture) // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2006. - Vol. 291. - H 985-1002.
76. Ferrario C. Effect of angiotensin receptor blockade on endothelial function: focus on olmesartan medoxomil // *Vasc. Health Risk Manag.* - 2009. - Vol. 5. - P. 301-314.
77. Flammer A.J., Anderson T., Celermajer D.S. et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice // *Circulation.* - 2012. - Vol. 126. - P. 753-767.
78. Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease // *Pflugers. Arch.* - 2010. - Vol. 459. - P. 923-939.
79. Forstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function // *Eur. Heart J.* - 2012. - Vol. 33. - P. 829-837.
80. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature.* - 1980. - Vol. 288. - P. 373-376.
81. Galderisi M., D'Errico A. Beta-blockers and coronary flow reserve: the importance of a vasodilatory action // *Drugs.* - 2008. - Vol. 68. - P. 579-590.
82. Gao Y., Vanhoutte P.M. Nebivolol: an endothelium-friendly selective β_1 -adrenoceptor blocker // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 2012. - Vol. 59. - P. 16-21.
83. Gardiner S.M., Compton A.M., Bennett T. et al. Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide // *Hypertension.* - 1990. - Vol. 15. - P. 486-492.
84. Garland C.J., Weston A.H. The vascular endothelium: still amazing us 30 years on // *Br. J. Pharmacol.* - 2011. - Vol. 164. - P. 837-838.
85. Ghiadoni L., Taddei S., Virdis A. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach // *Curr. Vasc. Pharmacol.* - 2012. - Vol. 10. - P. 42-60.
86. Ghisi G.L., Durieux A., Pinho R., Benetti M. Physical exercise and endothelial dysfunction // *Arq. Bras. Cardiol.* - 2010. - Vol. 95. - P. e130-137.
87. Grassi D., Desideri G., Ferri L. et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction: say NO to cigarette smoking! // *Curr. Pharm. Des.* - 2010. - Vol. 16. - P. 2539-2550.
88. Gryglewski R.J. Prostacyclin among prostanoids // *Pharmacol. Rep.* - 2008. - Vol. 60. - P. 3-11.
89. Gupta S., Wright H.M. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide // *Cardiovasc. Ther.* - 2008. - Vol. 26. - P. 189-202.
90. Hadi H.A., Carr C.S., Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome // *Vasc. Health Risk Manag.* - 2005. - Vol. 1. - P. 183-198.
91. Hagg U., Andersson I., Naylor A.S. et al. Voluntary physical exercise-induced vascular effects in spontaneously hypertensive rats // *Clin. Sci. (Lond.)*. - 2004. - Vol. 107. - P. 571-581.
92. Haghooyejavanmard S.H., Nematbakhsh M. Endothelial function and dysfunction: clinical significance and assessment // *J. Res. Med. Sci.* - 2008. - Vol. 13. - P. 207-221.
93. Haram P.M., Kemi O.J., Wisloff U. Adaptation of endothelium to exercise training: insights from experimental studies // *Front. Biosci.* - 2008. - Vol. 13. - P. 336-346.
94. Hauser W., Sassman A., Qadri F. et al. Expression of nitric oxide synthase isoforms in hypothalamo-pituitary-adrenal axis during the development of spontaneous hypertension in rats // *Molecular Brain Research.* - 2005. - Vol. 138. - P. 198-204.
95. Higashi Y., Kihara Y., Noma K. Endothelial dysfunction and hypertension in aging // *Hypertens. Res.* - 2012. - Vol. 35. - P. 1039-1047.
96. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M. et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases // *Circ J.* - 2009. - Vol. 73. - P. 411-418.
97. Hirata Y., Nagata D., Suzuki E. et al. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease // *Int. Heart J.* - 2010. - Vol. 51. - P. 1-6.
98. Hornig B. Bradykinin in human endothelial dysfunction // *Drugs.* - 1997. - Vol. 54, Suppl. 5. - P. 42-47.
99. Jain S., Rajeshwari J., Khullar M., Kumari S. Enalapril acts through release of nitric oxide in patients with essential hypertension // *Ren. Fail.* - 2001. - Vol. 23. - P. 651-657.
100. Jalali M.J., Phadke M.S. Assessment of endothelial dysfunction in health and disease; using various parameters // *Indian J. Clin. Biochem.* - 2011. - Vol. 26. - P. 407-412.
101. Kahonen M., Makynen H., Wu X. et al. Endothelial function in spontaneously hypertensive rats: influence of quinapril treatment // *Br. J. Pharmacol.* - 1995. - Vol. 115. - P. 859-867.
102. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet.* - 2005. - Vol. 365. - P. 217-223.
103. Landim M.B., Casella Filho A., Chagas A.C. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: implications for atherogenesis // *Clinics (Sao Paulo)*. - 2009. - Vol. 64. - P. 471-478.
104. Landmesser U., Drexler H. Endothelial function and hypertension // *Curr. Opin. Cardiol.* - 2007. - Vol. 22. - P. 316-320.
105. Lee R., Channon K.M., Antoniades C. Therapeutic strategies targeting endothelial function in humans: clinical implications // *Curr. Vasc. Pharmacol.* - 2012. - Vol. 10. - P. 77-93.
106. Leone A. Smoking and hypertension: independent or additive effects to determining vascular damage? // *Curr. Vasc. Pharmacol.* - 2011. - Vol. 9. - P. 585-593.
107. Maffei A., Di Pardo A., Carangi R. et al. Nebivolol induces nitric oxide release in the heart through inducible nitric oxide synthase activation // *Hypertension.* - 2007. - Vol. 50. - P. 652-656.
108. Maffei A., Lembo G. Nitric oxide mechanisms of nebivolol // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* - 2009. - Vol. 3. - P. 317-327.
109. Mannucci P.M. von Willebrand factor: a marker of endothelial damage? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 1998. - Vol. 18. - P. 1359-1362.
110. Mensah G.A. Healthy endothelium: the scientific basis for cardiovascular health promotion and chronic disease prevention // *Vascul. Pharmacol.* - 2007. - Vol. 46. - P. 310-314.
111. Mitchell J.A., Ali F., Bailey L. et al. Role of nitric oxide and prostacyclin as vasoactive hormones released by the endothelium // *Exp. Physiol.* - 2008. - Vol. 93. - P. 141-147.
112. Miyamoto M., Kotani K., Ishibashi S., Taniguchi N. The effect of antihypertensive drugs on endothelial function as assessed by flow-mediated vasodilation in hypertensive patients // *Int. J. Vasc. Med.* - 2012. - Vol. 2012. - ID 453264.
113. Moncada S., Higgs E.A. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology // *Br. J. Pharmacol.* - 2006. - Vol. 147, Suppl. 1. - S193-S201.
114. Munzel T., Sinning C., Post F. et al. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction // *Ann. Med.* - 2008. - Vol. 40. - P. 180-196.
115. Nadar S., Blann A.D., Lip G.Y. Endothelial dysfunction: methods of assessment and application to hypertension // *Curr. Pharm. Des.* - 2004. - Vol. 10. - P. 3591-3605.
116. Negro R. Endothelial effects of antihypertensive treatment: focus on irbesartan // *Vasc. Health Risk Manag.* - 2008. - Vol. 4. - P. 89-101.
117. Neves M.F., Kasal D.A., Cunha A.R., Medeiros F. Vascular dysfunction as target organ damage in animal models of hypertension // *Int. J. Hypertens.* - 2012. - Vol. 2012. - ID 187526.
118. Nunes V.W., Fortes Z.B., Nigro D. et al. Influence of enalapril on the endothelial function of DOCA-salt hypertensive rats // *Gen. Pharmacol.* - 2000. - Vol. 34. - P. 117-125.
119. Ohkita M., Tawa M., Kitada K., Matsumura Y. Pathophysiological roles of endothelin receptors in cardiovascular diseases // *J. Pharmacol. Sci.* - 2012. - Vol. 119. - P. 302-313.
120. Oliver J.J., Webb D.J., Newby D.E. Stimulated tissue plasminogen activator release as a marker of endothelial function in humans // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2005. - Vol. 25. - P. 2470-2479.
121. Palm F., Onozato M.L., Luo Z., Wilcox C.S. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH): expression, regulation, and function in the cardiovascular and renal systems // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2007. - Vol. 293. - H3227-3245.
122. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature.* - 1987. - Vol. 327. - P. 524-526.
123. Panza J.A., Epstein S.E. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 21. - P. 1145-1151.
124. Pedersen M.E., Cockcroft J.R. The vasodilatory beta-blockers // *Curr. Hypertens. Rep.* - 2007. - Vol. 9. - P. 269-277.
125. Puddu P., Puddu G.M., Cravero E., Muscarì A. Different effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction // *Acta Cardiol.* - 2004. - Vol. 59. - P. 555-564.
126. Ramli J., CalderonArtero P., Block R.C., Mousa S.A. Novel therapeutic targets for preserving a healthy endothelium: strategies for reducing the risk of vascular and cardiovascular disease // *Cardiol. J.* - 2011. - Vol. 18. - P. 352-363.
127. Rankovic G., Djindjic N., Rankovic-Nedin G. et al. The effects of physical training on cardiovascular parameters, lipid disorders and endothelial function // *Vojnosanit. Pregl.* - 2012. - Vol. 69. - P. 956-960.
128. Riccio D.A., Schoenfish M.H. Nitric oxide release: part I. Macromolecular scaffolds // *Chem. Soc. Rev.* - 2012. - Vol. 41. - P. 3731-3744.
129. Rodrigo E., Maeso R., Munoz-Garcia R. et al. Endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: consequences of chronic treatment with losartan or captopril // *J. Hypertens.* - 1997. - Vol. 15. - P. 613-618.
130. Rodrigo R., Gonzalez J., Paoletto F. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension // *Hypertens. Res.* - 2011. - Vol. 34. - P. 431-440.
131. Rush J.W.E., Ford R.J. Nitric oxide, oxidative stress and vascular endothelium in health and hypertension // *Clin. Hemorrh. Microsc.* - 2007. - Vol. 37. - P. 185-192.
132. Sagach V., Bondarenko A., Bazilyuk O., Kotsuruba A. Endothelial dysfunction: possible mechanisms and ways of correction // *Exp. Clin. Cardiol.* - 2006. - Vol. 11. - P. 107-110.
133. Sanders P.W. Vascular consequences of dietary salt intake // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* - 2009. - Vol. 297. - F. 237-243.
134. Sandoo A., van Zanten J.J., Metsios G.S. et al. The endothelium and its role in regulating vascular tone // *Open Cardiovasc. Med. J.* - 2010. - Vol. 23. - P. 302-312.

135. Sartori C., Leporib M., Scherrer U. Interaction between nitric oxide and the cholinergic and sympathetic nervous system in cardiovascular control in humans // *Pharmacology & Therapeutics*. - 2005. - Vol. 106. - P. 209-220.
136. Savoia C., Sada L., Zezza L. et al. Vascular inflammation and endothelial dysfunction in experimental hypertension // *Int. J. Hypertens.* - 2011. - Vol. 2011. - ID 281240.
137. Schulman I.H., Zachariah M., Raji L. Calcium channel blockers, endothelial dysfunction, and combination therapy // *Aging Clin. Exp. Res.* - 2005. - Vol. 17, Suppl. 4. - P. 40-45.
138. Schulz E., Gori T., Munzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension // *Hypertens. Res.* - 2011. - Vol. 34. - P. 665-673.
139. Shahin Y., Khan J.A., Samuel N., Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on endothelial dysfunction: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Atherosclerosis*. - 2011. - Vol. 216. - P. 7-16.
140. Shimokawa H. Endothelial dysfunction in hypertension // *J. Atheroscler. Thromb.* - 1998. - Vol. 4. - P. 118-127.
141. Siekmeier R., Grammer T., Marz W. Roles of oxidants, nitric oxide, and asymmetric dimethylarginine in endothelial function // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* - 2008. - Vol. 13. - P. 279-297.
142. Silva B.R., Pernomian L., Bendhack L.M. Contribution of oxidative stress to endothelial dysfunction in hypertension // *Front Physiol.* - 2012. - Vol. 3. - ID 441.
143. Singh J.P. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase: a new therapeutic target for the modulation of nitric oxide and angiogenesis // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. - 2007. - Vol. 8. - P. 736-741.
144. Spieker L.E., Flammer A.J., Lüscher T.F. The vascular endothelium in hypertension // *Handb. Exp. Pharmacol.* - 2006. - Vol. 176. - P. 249-283.
145. Spinar J., Spinarova L., Vitovec J. et al. Big endothelin and chronic heart failure // *Vnitř. Lek.* - 2002. - Vol. 48. - P. 3-7.
146. Strijdom H., Chamane N., Lochner A. Nitric oxide in the cardiovascular system: a simple molecule with complex actions // *Cardiovasc. J. Afr.* - 2009. - Vol. 20. - P. 303-310.
147. Sudano I., Spieker L.E., Hermann F. et al. Protection of endothelial function: targets for nutritional and pharmacological interventions // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 2006. - Vol. 47, Suppl. 2. - S136-150.
148. Taddei S., Ghiadoni L., Virdis A. et al. Mechanisms of endothelial dysfunction: clinical significance and preventive non-pharmacological therapeutic strategies // *Curr. Pharm. Des.* - 2003. - Vol. 9. - P. 2385-2402.
149. Talukder M.A., Johnson W.M., Varadharaj S. et al. Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2011. - Vol. 300. - H388-396.
150. Tang E.H., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? // *Pflugers. Arch.* - 2010. - Vol. 459. - P. 995-1004.
151. Tang E.H., Vanhoutte P.M. Prostanoids and reactive oxygen species: team players in endothelium-dependent contractions // *Pharmacol. Ther.* - 2009. - Vol. 122. - P. 140-149.
152. Thomas S.R., Witting P.K., Drummond G.R. Redox control of endothelial function and dysfunction: molecular mechanisms and therapeutic opportunities // *Antioxid. Redox Signal.* - 2008. - Vol. 10. - P. 1713-1765.
153. Thorin E., Webb D.J. Endothelium-derived endothelin-1 // *Pflugers. Arch.* - 2010. - Vol. 459. - P. 951-958.
154. Thuillez C., Richard V. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects // *J. Hum. Hypertens.* - 2005. - Vol. 19, Suppl. 1. - S21-25.
155. Toblli J.E., DiGennaro F., Giani J.F., Dominici F.P. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility // *Vasc. Health Risk Manag.* - 2012. - Vol. 8. - P. 151-160.
156. Toda N. Age-related changes in endothelial function and blood flow regulation // *Pharmacol. Ther.* - 2012. - Vol. 133. - P. 159-176.
157. Toda N., Ayajiki K., Okamura T. Interaction of endothelial nitric oxide and angiotensin in the circulation // *Pharmacol. Rev.* - 2007. - Vol. 59. - P. 54-87.
158. Tomasoni L., Sita S., Borghi C. et al. Effects of treatment strategy on endothelial function // *Autoimmun. Rev.* - 2010. - Vol. 9. - P. 840-844.
159. Torok J. Participation of nitric oxide in different models of experimental hypertension // *Physiol. Res.* - 2008. - Vol. 57. - P. 813-825.
160. Tousoulis D., Kampoli A.M., Tentolouris C. et al. The role of nitric oxide on endothelial function // *Curr. Vasc. Pharmacol.* - 2012. - Vol. 10. - P. 4-18.
161. Tousoulis D., Koutsogiannis M., Papageorgiou N. et al. Endothelial dysfunction: potential clinical implications // *Minerva Med.* - 2010. - Vol. 101. - P. 271-284.
162. Touyz R.M., Briones A.M. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension // *Hypertens. Res.* - 2011. - Vol. 34. - P. 5-14.
163. Triggle C.R., Samuel S.M., Ravishankar S. et al. The endothelium: influencing vascular smooth muscle in many ways // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* - 2012. - Vol. 90. - P. 713-738.
164. Van Zwieten P.A. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation // *Blood Press. Suppl.* - 1997. - Vol. 2. - P. 67-70.
165. Van Hinsbergh V.W. Endothelium - role in regulation of coagulation and inflammation // *Semin. Immunopathol.* - 2012. - Vol. 34. - P. 93-106.
166. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis // *Circ J.* - 2009. - Vol. 73. - P. 595-601.
167. Vanhoutte P.M. Endothelium-dependent contractions in hypertension: when prostacyclin becomes ugly // *Hypertension*. - 2011. - Vol. 57. - P. 526-531.
168. Vapaatalo H., Mervaala E., Nurminen M.L. Role of endothelium and nitric oxide in experimental hypertension // *Physiol. Res.* - 2000. - Vol. 49. - P. 1-10.
169. Versari D., Daghini E., Virdis A. et al. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease // *Diabetes Care*. - 2009. - Vol. 32, Suppl. 2. - S314-321.
170. Virdis A., Taddei S. Endothelial aging and gender // *Maturitas*. - 2012. - Vol. 71. - P. 326-330.
171. Virdis A., Taddei S. How to evaluate microvascular organ damage in hypertension: assessment of endothelial function // *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* - 2011. - Vol. 18. - P. 163-167.
172. Vischer U.M. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease // *J. Thromb. Haemost.* - 2006. - Vol. 4. - P. 1186-1193.
173. Vita J.A. Endothelial function // *Circulation*. - 2011. - Vol. 124. - P. e906-912.
174. Wang J., Widlansky M.E. Lifestyle choices and endothelial function: risk and relevance // *Curr. Vasc. Pharmacol.* - 2009. - Vol. 7. - P. 209-224.
175. Wong W.T., Wong S.L., Tian X.Y., Huang Y. Endothelial dysfunction: the common consequence in diabetes and hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 2010. - Vol. 55. - P. 300-307.
176. Zepeda R.J., Castillo R., Rodrigo R. et al. Effect of carvedilol and nebivolol on oxidative stress-related parameters and endothelial function in patients with essential hypertension // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* - 2012. - Vol. 111. - P. 309-316.
177. Zhou M.S., Schulman I.H., Jaimes E.A., Raji L. Thiazide diuretics, endothelial function, and vascular oxidative stress // *J. Hypertens.* - 2008. - Vol. 26. - P. 494-500.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN HYPERTENSION: CURRENT VIEWS ON THE CAUSES AND PATHOGENETIC MECHANISMS, DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC STRATEGIES

M. Zahorodnyi, I. Svintsitskyi

Summary

In the article, the results of experimental and clinical studies on causes and pathogenetic mechanisms, diagnosis, non-pharmacological therapeutic strategies and the effect of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction in the patients with arterial hypertension are summarized. Despite significant progress in this area in recent decades, some issues still remain unresolved and require further comprehensive study.

Keywords: hypertension, endothelial dysfunction, nitric oxide, endothelium-dependent vasodilation, therapeutic strategies.