

УДК 616.13/.14-018.74-008:616.12-008.331.1-02(048.8)

С.В.Білецький,**В.В.Бойко,****О.А.Петринич,****Т.В.Казанцева**

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

**ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА
АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)****Ключові слова:** ендотелій, оксид азоту, ендотеліальна дисфункція, артеріальна гіпертензія.**Резюме.** Наводяться дані літератури про функції ендотелію, механізми розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію.

Упродовж багатьох років ендотелій судин вважався лише бар'єром, який відмежовує кров від навколосудинного русла. Однак з часом з'явилося більше даних про те, що він відіграє активну роль у регуляції гемостазу [13].

У кінці ХХ століття R.F. Furchgott і J.V. Zawadzki (1980) встановили самостійну роль судинного ендотелію в регуляції судинного тонусу [45]. Ізольована артерія самостійно, без участі центральних (нейрогуморальних) механізмів, змінювала свій м'язовий тонус у відповідь на дію ацетилхоліну. Головна заслуга в цьому відводилася ендотеліальним клітинам, які охарактеризовані авторами як "серцево-судинний ендокринний орган, що здійснює зв'язок у критичних ситуаціях між кров'ю і тканинами".

Ендотелій справедливо називають найбільшою ендокринною залозою організму. У звичному для людської свідомості вигляді ендотелій - це орган масою 1,5-1,8 кг (можна порівняти з масою печінки) або безперервний моношар ендотеліальних клітин довжиною 7 км; площа поверхні ендотелію становить близько 600 м² (площа футбольного поля), кількість клітин - 1 x 10¹⁰ [3, 26, 40].

Ця тонка напівпроникна мембрана, що вистилає зсередини серце і судини, безперервно виробляє величезну кількість найважливіших біологічно активних речовин, тому в даний час комплекс клітин ендотелію розглядають як гігантський паракринний орган, розподілений по всій поверхні людського тіла [27, 34].

Доведено, що ендотелій виробляє три основні групи біологічно активних речовин: вазодилататори, вазоконстриктори та інші, серед яких - гепарин і гепариноподібна субстанція, активатори плазміногену, тромбомодулін, брадикінін, фактори росту та ін. [42]. Ендотелій володіє судинноруховою, антитромбоцитарною, антикоагулянтною, тромболітичною, протизапальною, антиоксидантною та антипроліфера-тивною активністю; йому належить надзвичайно важлива роль в ангиогенезі [15, 25, 40, 41].

Основними судиннорозширювальними чинниками, що виробляються ендотелієм, є оксид азоту (NO), простагландин та ендотеліальний фактор гіперполяризації, причому перший з них є найбільш важливим [42]. За встановлення функціональної ролі NO в роботі серцево-судинної системи в 1998 р. трьом американським дослідникам: Феріду Мьюреду, Роберту Фюрчготту і Луї Ігнаро було присуджено Нобелівську премію з фізіології і медицини [35].

У фізіологічних умовах NO синтезується ендотеліальною NO-синтазою (eNOS) [2, 35] з умовно незамінної амінокислоти аргініну [33]. Синтез NO стимулюється активацією численних рецепторів ендотелію. Важливу роль відіграють рецептори, що сприймають напругу зсуву. Стимуляторами секреції і виділення оксиду азоту є ацетилхолін, кініні, серотонін, тромбоксан, статини та ін. [30].

У серцево-судинній системі eNOS в основному утворюється в ендотеліоцитах, її продукція підтримується біохімічними стимулами, такими як ацетилхолін і брадикінін, а також у відповідь на стимуляцію механорецепторів напругою зсуву. Активність eNOS безпосередньо корелює з концентрацією внутрішньоклітинного кальцію. eNOS відводиться провідна роль у забезпеченні постійного базисного рівня NO, який асоціюють з реалізацією механізмів локальної ендотеліальної цитопротекції і підтриманням судинного гомеостазу, фізіологічною регуляцією артеріального тиску (АТ). Окрім того, eNOS виявлена і в інших клітинах та тканинах, наприклад у кардіомиоцитах, еритроцитах, мегакаріоцитах, тромбоцитах [33, 35, 38]. NO каталізує утворення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), який і обумовлює

більшість фізіологічних ефектів NO [20, 35].

Головна мішень NO - розчинна гуанілатциклаза, що містить 4 гема, які є рецепторами для NO. Зв'язування NO з групою гема індукує розчинну гуанілатциклазу, що супроводжується посиленням синтезу цГМФ. У клітинах гладкої мускулатури це циклічне з'єднання знижує концентрацію внутрішньоклітинного кальцію, що призводить до розслаблення клітини і вазодилатації. Крім того, цГМФ у крові спільно з передсердним натрійуретичним гормоном, що виробляється в ендокринних клітинах передсердя, взаємодіє зі специфічними рецепторами ниркового епітелію, гладкої мускулатури артерій, кори надниркових залоз і гіпофіза, легенів, печінки, тонкого кишечника, викликаючи різноманітні біологічні ефекти [19].

Роль NO в підтримці судинного гомеостазу зводиться до регуляції судинного тону, проліферації і апоптозу, а також регуляції оксидативних процесів. Крім того, NO притаманні ангіопротекторні властивості, протизапальні ефекти [26, 36].

Порушення синтезу NO претендує на роль універсального механізму впливу різноманітних проатерогенних чинників (гіперхолестеринемії, підвищеного рівня окиснених ліпопротеїнів низької щільності, запалення, цукрового діабету, механічних факторів та ін.) на ендотелій, який з одного боку розглядається як орган-мішень при артеріальній гіпертензії (АГ), а з іншого - є джерелом підвищення АТ [14].

Дослідження останніх років переконливо продемонстрували важливу і самостійну роль ендотелію в розвитку серцево-судинних захворювань [13, 16, 17].

Провідним механізмом, що лежить в основі ендотеліальної дисфункції (ЕД), є зниження утворення і біодоступності NO [21]. При цьому основними причинами дефіциту NO в ендотеліальних клітинах можуть бути: знижений вміст попередника NO - L-аргініну, зниження експресії або активності eNOS, нестача кофакторів синтезу NO (особливо тетрагідробіоптерину), підвищення рівня ендогенних інгібіторів eNOS асиметричного диметиларгініну, підвищене утворення активних форм кисню (зокрема, супероксид-аніону), а також ліпопротеїнів низької щільності (особливо їх окиснених форм) [37].

Доведено, що ендотеліальні клітини чутливі до різних ушкоджуючих факторів, таких як напруга зсуву, вільні радикали, цитокіни, циркулюючі імунні комплекси [12, 32, 46].

Основними передумовами до пошкодження ендотелію і порушення синтезу ендотеліальних факторів релаксації є АГ, гіперхолестеринемія, вік, куріння та інші фактори ризику, що сприяють роз-

витку атеросклерозу. Після споживання нікотину зростає кількість циркулюючих клітин ендотелію в периферичній крові, що є ознакою посилення десквамації ендотелію [11, 18].

Основні причини розвитку ЕД при АГ різноманітні й пов'язані, головним чином, з тривало існуючим гемодинамічним переваженням резистивних артерій (високою напругою зсуву), гіперактивацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, симпатoadреналової системи і ряду інших нейрогуморальних систем, що виявляється спотворенням дилатуючої реакції ендотелію на звичні стимули, порушенням утворення чи блокадою дії систем брадикініну та ендотеліального фактора релаксації - NO [47].

Важливе значення в розвитку ЕД надається оксидативному стресу, оскільки вільнорадикальне окиснення різко знижує продукцію NO ендотеліоцитами. В умовах гіперпродукції вільних радикалів і за наявності дефектів системи антиоксидантного захисту, синтез NO призводить до утворення пероксинітриду за рахунок конкурентного зв'язування даної сполуки з супероксидними аніонами. Пероксинітриди, на відміну від NO, мають потужну вазоконстрикторну і цитотоксичну дію [8].

Порушення ендотеліальної функції судин патогенетично пов'язане з розвитком інсулінорезистентності (ІР), котра спостерігається у значній кількості хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) [4]. Проте причинно-наслідкові зв'язки ЕД та ІР залишаються дискусійними. У багатьох дослідженнях продемонстровано, що ЕД є наслідком тих механізмів, що лежать в основі ІР - гіперглікемії, АГ, дисліпідемії. При гіперглікемії в ендотеліальних клітинах активується фермент протеїназа-С, котрий збільшує проникність судинних клітин для білків і порушує ендотеліозалежну вазодилатацію. Окрім того, гіперглікемія активує процеси пероксидного окиснення ліпідів, продукти якого пригнічують судиннорозширюючу функцію ендотелію [10].

Як відомо, генетичними факторами зумовлені 30-40 % випадків первинної АГ. Тому існує припущення, що і ЕД може бути первинним, генетично детермінованим феноменом. ЕД виявляють у нормотензивних родичів хворих на АГ, наведено високий асоціативний зв'язок ЕД з розвитком і прогресуванням ГХ.

При цьому не завжди виявляють зв'язок між ступенем ЕД і рівнем АТ: нормалізація АТ не завжди супроводжується відновленням ендотеліозалежної вазодилатації. Значення гена eNOS у розвитку АГ підтверджується тим, що у мишей зі зруйнованими генами eNOS відзначають

більш високий рівень АТ, ніж у контрольних [23].

Окремі автори [1, 6, 13] розглядають ЕД як основний механізм формування АГ. Існує велика кількість публікацій, присвячених ЕД при АГ. Хоча взаємозв'язок цих двох патологій ні в кого не викликає сумніву, на сьогодні відсутня єдина думка про первинність ЕД при АГ [19, 22, 31, 44]. Перебіг захворювання може супроводжуватися як зменшенням [7, 22, 28, 43], так і збільшенням [5, 29, 48] рівня кінцевих метаболітів NO у крові пацієнтів з АГ. В останньому випадку гіперсекрецію NO пояснюють надекспресією індукцибельної NO-синтази, що виникає внаслідок активації цитокінів, вільнорадикальних процесів та пригнічення антиоксидантного захисту [24].

Література. 1. Амбросова Т.Н. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни / Т.Н. Амбросова / Междунар. мед.ж. - 2013. - № 4. - С. 16-21. 2. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А.В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. - 2009. - № 6 (74). - С. 1-6. 3. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С.В. Билецкий, С.С. Билецкий // Внутр. мед. - 2008. - Т. 8, № 2. - С. 36-41. 4. Билецкий С.В. Инсулинорезистентность как складовая патогенезу артериальной гипертензии (огляд літератури) / С.В. Билецкий // Бук. мед. вісник. - 2015. - Т. 19, № 2 (74). - С. 216-219. 5. Бобров В.А. Метаболизм оксида азота и эндотелиальная дисфункция у больных с эссенциальной гипертензией с признаками ремоделирования левого желудочка / В.А. Бобров, И.Г. Фирсова // Укр. кардіол. ж. - 2010. - № 3. - С. 58-63. 6. Визир В.А. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения / В.А. Визир, А.Е. Березин. // Укр. мед. часопис. - 2000. - № 4. - С. 23-33. 7. Герасимчук Н.Н. Вазоактивный пул оксида азота у больных с артериальной гипертензией и избыточной массой тела / Н.Н. Герасимчук // Кровообіг та гемостаз. - 2008. - № 3. - С. 21-26. 8. Гетьман О.И. Динамика показателей содержания оксида азота и продуктов перекисного окисления липидов у больных с артериальной гипертензией / О.И. Гетьман, В.В. Гирин // Укр. терапевт. ж. - 2011. - № 3. - С. 89-92. 9. Головаченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю.И. Головаченко, М.А. Трещинская // Consilium medicum Ukraina. - 2008. - № 11. - С. 38-40. 10. Денисюк В.І. Ендотеліальна дисфункція та інсулінорезистентність у пацієнтів з артеріальною гіпертензією - "дві сторони однієї медалі" / В.І. Денисюк, Г.І. Хребтій // Consilium medicum Ukraina. - 2011. - № 5. - С. 3-5. 11. Залесский В.Н. Апоптоз - зависимая дисфункция эндотелия и атеросклероз / В.Н. Залесский, О.Б. Дынник // Кровообіг та гемостаз. - 2003. - № 2. - С. 22-28. 12. Зейналов Ф.М. Взаимосвязь функционального состояния эндотелия и активности цитокинов при резистентной гипертонической болезни, осложненной и неосложненной сердечной недостаточностью / Ф.М. Зейналов // Врач. практика. - 2003. - № 1. - С. 94-98. 13. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции / Н.Ш. Загидуллин, К.Ф. Валеева, Н. Гассанов [и др.] // Кардиология. - 2010. - № 5. - С. 54-59. 14. Зотова И.В. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза / И.В. Зотова, Д.А. Затеищikov, Б.А. Сидоренко // Кардиология. - 2002. - № 4. - С. 58-67. 15. Корж А.Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия / А.Н. Корж // Междунар. мед. ж. - 2003. - № 1. - С. 130-134. 16. Коркушко О.В. Эндотелиальная дисфункция / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская // Кровообіг та гемостаз. - 2003. - № 2. - С. 4-15. 17. Кузьминова Н.В. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью / Н.В. Кузьминова, В.К. Серкова // Укр. терапевт. ж. - 2008. - № 2. - С. 21-27. 18. Лишневская В.Ю. Эндотелиальная функция и возраст / В.Ю. Лишневская // Врач. практика. - 2003. - № 4. - С. 5-10. 19. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии

сердечно-сосудистой системы / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балковая. - Харьков: Форсинг, 2000. - 432 с. 20. Марков Х.М. Роль оксида азота в патогенезе болезней детского возраста / Х.М. Марков // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. - 2000. - № 4. - С. 43-47. 21. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии / Д.В. Небиеридзе // Consilium medicum: Системные гипертензии (прилож.). - 2005. - № 1. - С. 31-38. 22. Показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та вміст монооксиду нітрогену у крові хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця / С.В. Білецький, Л.Ю. Ковальчук, О.А. Петринич [та ін.] // Бук. мед. вісник. - 2013. - Т. 17, № 3 (67), ч. 2. - С. 125-128. 23. Поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази і структурно-функціональний стан великих судин у хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертрофією лівого шлуночка / О.І. Яковлева, І.В. Вахромієва, В.І. Ларіонова [та ін.] // Арт. гіпертензія. - 2005. - Т. 11, № 3. - С. 195-200. 24. Предикторы дисфункции эндотелия у лиц молодого возраста с высоким нормальным АД / Н.П. Лямина, В.Н. Сенчихин, Д.А. Подкидышев [и др.] // Кардиология СНГ. - 2003. - Т. 1, приложение. - С. 177-178. 25. Ремоделирование артерий при сердечно-сосудистых заболеваниях / Н.В. Калинкина, О.К. Кашанская, Е.В. Кетинг [и др.] // Серце і судини. - 2004. - № 4. - С. 87-91. 26. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний / В.Н. Ельский, Н.Т. Ватулин, Н.В. Калинкина [и др.] // Ж. АМН України. - 2008. - № 14. - С. 51-62. 27. Сторожаков Г.И. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста / Г.И. Сторожаков, Г.С. Верещагина, Н.В. Мальшева // Клини. геронтол. - 2003. - Т. 9, № 1. - С. 23-28. 28. Тищенко М.В. Показатели обмена активных форм кислорода и оксида азота у лиц с повышенным артериальным давлением / М.В. Тищенко // Укр. біохім. ж. - 2005. - Т. 77, № 2. - С. 130-135. 29. Уровень оксида азота в сыворотке периферической крови больных с различной тяжестью артериальной гипертензии / В.А. Люсов, В.А. Метельская, Р.Г. Оганов [и др.] // Кардиология. - 2011. - Т. 51, № 12. - С. 23-28. 30. Хаютин В.М. Механизмы защиты эндотелия артериальных сосудов и механизмы защиты от развития гипертонической болезни / В.М. Хаютин // Кардиология. - 1996. - № 7. - С. 27-35. 31. Чазов Е.И. Руководство по артериальной гипертензии / Е.И. Чазов, И.Е. Чазова. - М.: Медиа Медика, 2005. - 784 с. 32. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции / Е.Н. Ющук, Ю.А. Васюк, А.Б. Халдзгова [и др.] // Клини. фармакол. и терапия. - 2005. - Т. 14, № 3. - С. 85-88. 33. Bautista L.E. Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence / L.E. Bautista // Journal of Human Hypertension. - 2003. - Vol. 17. - P. 223-230. 34. Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine / R.H. Böger // J. Nutr. - 2007. - Vol. 137. - P. 1650S-1655S. 35. Born G. Vascular endothelium / G. Born, C. Schwartz. - Stuttgart: Schattauer, 1997. - 390 p. 36. Bryan N.S. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development / N.S. Bryan, K. Bian, F. Murad // Front. Biosci. - 2009. - Vol. 14. - P. 1-18. 37. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiological regulation / A. Chatterjee, J.D. Catravas // Vascul. Pharmacol. - 2008. - Vol. 49. - P. 134-140. 38. Feletou M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder / M. Feletou, P.M. Vanhoutte // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. - 2006. - Vol. 21. - P. 377-385. 39. Gkaliagkousi E. Platelet-derived nitric oxide signaling and regulation / E. Gkaliagkousi, J. Ritter, A. Ferro // Circ. Res. - 2007. - Vol. 101. - P. 654-662. 40. Gornik H.L. Arginine and endothelial and vascular health / H.L. Gornik, M.A. Creager // J. Nutr. - 2004. - Vol. 134. - P. 2880S-2887S. 41. Grundy S. Age as a risk factor: you are as old as your arteries // S. Grundy // The American J. of Cardiology. - 1999. - Vol. 83, № 5. - P. 1455-1457. 42. Luscher T.F. Endothelins and endothelin receptor antagonists; therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs / T.F. Luscher, M. Barton // Circulation. - 2000. - Vol. 102. - P. 2434-2440. 43. Momboli J.V. Endothelial function after converting-enzyme inhibition / J.V. Momboli, P.M. Vanhoutte // Medicographia. - 1996. - Vol. 18, № 1. - P. 35-40. 44. Plasma total antioxidant activity in comparison with plasma NO and VEGF levels in patients with metabolic syndrome / M. Barylski, E. Kowalczyk, M. Banach [et al.] // Angiology. - 2009. - Vol. 60, № 1. - P. 87-92. 45. Tentolouris N.

Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome / N. Tentolouris, S. Liatis, T. Katsilambros // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 2006. - Vol. 1083. - P.129-152. 46. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R. Furchgott, J. Zawadzki // *Nature.* - 1980. - Vol. 288. - P. 373-376. 47. Thuiller C. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects / C. Thuiller, V. Richard // *Journal of Human Hypertension.* - 2005. - Vol. 19. - P. S21-S25. 48. Wilkinson I.B. Arterial stiffness, endothelial function and novel pharmacological approaches / I.B. Wilkinson, C.M. McEniery // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* - 2004. - Vol. 31. - P. 795-799. 49. Zahedi Asl S. Serum nitric oxide metabolites in subjects with metabolic syndrome / S. Zahedi Asl, A. Ghasemi, F. Azizi // *Clin. Biochem.* - 2008. - Vol. 41, № 16-17. - P. 1342-1347.

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (ОБЗОР
ЛИТЕРАТУРЫ)**

С.В.Білецький, В.В.Бойко, О.А.Петринич, Т.В.Казанцева

Резюме. Приводятся литературные данные о функции эндотелия, механизмы развития эндотелиальной дисфункции

у больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: эндотелий, оксид азота, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия.

**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND ARTERIAL
HYPERTENSION (LITERATURE REVIEW)**

S.V.Biletskyi, V.V.Boyko, O.A.Petrynych, T.V.Kazantseva

Abstract. The reference data concerning endothelial function, mechanisms of endothelial dysfunction development in patients with arterial hypertension have been presented.

Keywords: endothelium, nitric oxide, endothelial dysfunction, hypertension.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)**

Clin. and experim. pathol. - 2017. - Vol.16, №1 (59). - P.160-163.

Надійшла до редакції 10.02.2017

Рецензент – проф. І.А. Плеш

© *С.В.Білецький, В.В.Бойко, О.А.Петринич, Т.В.Казанцева,*
2017