

*Х.І. Возна,**В.Д. Москалюк,**В.Д. Сорохан*Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ЕНДОТЕЛІЙ: ФУНКЦІОНАЛЬНІ
ВЛАСТИВОСТІ ТА ЙОГО ДИСФУНКЦІЯ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ З МАТЕРІАЛАМИ
ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)****Ключові слова:** *ендотелій, ендотеліальна дисфункція, кардіоваскулярна патологія, ВІЛ-інфекція/СНІД.***Резюме.** *Наведено сучасні відомості про фізіологію ендотелію та патогенез ендотеліальної дисфункції. Особлива увага приділена взаємозалежним впливам багатьох вазоактивних субстанцій ендотеліального походження, передусім оксиду азоту (NO) та ендотелінів. Попри загально визнане значення дисфункції ендотелію при кардіоваскулярній і церебральній патології, значна увага приділена ролі цього явища при ряді інших соматичних та інфекційних недугах, зокрема при ВІЛ-інфекції/СНІДі.*

Завдяки інтенсивним і різнобічним дослідженням сьогодні стало очевидно, що ендотелій є складною метаболічною системою й активно функціонуючим органом, що регулює багато фізіологічних процесів [1, 2]. Регуляторні функції ендотелію здійснюються завдяки його активній синтетичній ролі.

В ендотелії мікроциркуляторного русла переважає обмінна, а магістральних судин - метаболічна і синтетична функції.

Метаболічна функція ендотелію включає, крім синтезу речовин, захоплення й інактивацію деяких субстанцій, циркулюючих у крові (ацетилхолін, гістамін, брадикінін, катехоламіни та ін.) [3].

Крім цього ендотелій забезпечує безперервний обмін речовин між тканинами і кровотоком, синтезує речовини базальної мембрани [4].

Речовини, що продукуються ендотелієм, можна розподілити на групи за різноманітними ознаками. У роботі Кужелової М. та ін. (2004) [5] субстанції ендотеліального походження згруповані за величиною молекулярної маси:

1) з низькою молекулярною масою: оксид азоту; простагліцилін; аденозин; ендотелін; тромбоксан A2 - TXA2; простагландин H2; тромбоцитактивуючий фактор (PAF);

2) з високою молекулярною масою: інтерлейкін-1; гормони росту - фактор росту тромбоцитів (PDGF);

3) з високою молекулярною масою: фактори гемостазу і фібринолітичної системи.

З іншого боку, в роботі Малахова В. А. (2009) [6] ендотеліальні фактори класифіковані за функціональними особливостями:

1) вазоконстриктори;

2) вазодилататори;

3) речовини, що впливають на гемостаз і фібриноліз.

За швидкістю утворення в ендотелії різні біологічно активні речовини можна розподілити на наступні групи [7]:

1) речовини, що постійно утворюються в ендотелії (NO, простагліцилін);

2) речовини, що накопичуються в ендотелії і виділяються з нього при його стимуляції, активації або пошкодженні (фактор Віллебранда, тканинний активатор плазміногену та ін.);

3) речовини, які у фізіологічних умовах практично не утворюються, проте їх синтез різко збільшується при активації/пошкодженні ендотелію (ендотелін-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин);

4) речовини, що є рецепторами ендотелію (тромбомодулін, рецептор протеїну С).

У роботі Малої Л. Т. та ін. (2000) [8] наведена найбільш містка й повна класифікація ендотеліальних факторів:

1) вазоактивні субстанції (дилататори і констриктори);

2) фактори росту (промоутери й інгібітори росту);

3) медіатори запалення (молекули адгезії й антигени);

4) гемостатичні і тромботичні фактори (про- й антиагреганти).

Найважливішою з функцій ендотелію визнається регуляція судинного тону. Ще R.F. Furchgott і J.V. Zawadzki виявили, що розслаблення судин після додавання ацетилхоліну відбувається внаслідок вивільнення ендотелієм ендотеліального фактору релаксації (ЕФР - EDRF - endothelium derived relaxing factor) і активність цього процесу залежить від цілісності ендотеліальної вистилки

[1, 9]. Новим проривом у вивченні ендотелію було виявлення рядом вчених [11] хімічної природи ЕФР - оксид азоту. При цьому було встановлено, що більшість вазорегулюючих речовин діють на судинну стінку за допомогою універсального механізму - синтезу ендотелієм NO. Оксид азоту, що утворюється з L-аргініну при участі ферменту NO-синтази активує в гладком'язових клітинах гуанілатциклазу, стимулюючи синтез циклічного гуанозинмонофосфату (ц-ГМФ) [11]. Циклічний гуанозинмонофосфат є основним внутрішньоклітинним месенджером у серцево-судинній системі й обумовлює розслаблення судин, гальмування активності тромбоцитів і макрофагів [12]. Ефекти оксиду азоту залежать від його концентрації, місця продукції, ступеня дифузії крізь судинну стінку, генерації речовин з наявністю оксиду азоту, здатності взаємодіяти з кисневими радикалами, рівня інактивації [13]. Існує 2 рівні секреції оксиду азоту:

1) базальна секреція NO у фізіологічних умовах підтримує тонус судин у спокої і забезпечує неадгезивність ендотелію щодо клітин крові [4];

2) стимульована секреція NO (у ролі стимулів виступають ацетилхолін, брадикінін, гіпоксія, механічна деформація, напруга зрушення), забезпечує вазодилатацію у відповідь на приплив крові [1, 14].

У ході глибокого вивчення природи NO-синтази (NOS) виявлені 3 її типи [15]. NOS 1-го типу - нейрональна (за локалізацією першого виявлення), експресується в нервовій тканині, скелетних м'язах, кардіоміоцитах, епітелії бронхів і трахеї [16]. Це конституціональний фермент, що модулюється внутрішньоклітинним рівнем іонів кальцію і бере участь у механізмах пам'яті, координації між нервовою активністю та судинним тонусом, реалізації больового подразнення [17]. NOS 2-го типу локалізована в ендотеліоцитах, кардіоміоцитах, гладком'язових клітинах, гепатоцитах, але основне її джерело - макрофаги [16]. Це індукцйбельна форма NOS, незалежна від внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, наслідком активації якої є гіперпродукція оксиду азоту, аж до цитотоксичних рівнів. В індукції цього типу ферменту беруть участь прозапальні цитокіни, ендотоксини [18]. Третій тип NOS - ендотеліальний фермент (за місцем первинного виявлення), це конституціональний мембранозв'язаний фермент, що регулюється вмістом кальцію. При активації цього ферменту [16] в ендотелії синтезуються фізіологічні рівні оксиду азоту, що забезпечують релаксацію гладких м'язів. Вважається, що порушення синтезу фізіологічних концентрацій оксиду азоту відіграє

найважливішу роль у механізмах ініціації і прогресу ендотеліальної дисфункції [19]. Вазопротекторні функції NO, крім участі у вазорегуляції, полягають у модуляції вивільнення вазоактивних медіаторів, пригніченні адгезії лейкоцитів до судинної стінки. Це відбувається за допомогою інгібіції експресії молекул адгезії VCAM-1, ICAM-1, E-селектину, зниження стабільності м-РНК моноцитарного хемотаксичного фактору, тобто оксид азоту перешкоджає прилипанню, а потім і проникненню в судинну стінку лейкоцитів. Механізми антипроліферативної дії NO припускають його участь в ремоделюванні судинної стінки шляхом пригнічення мітогенезу і проліферації гладком'язових клітин і фібробластів [20]. Крім цього, NO пригнічує експресію прозапальних генів судинної стінки, зокрема транскрипційного фактору NF- κ B. Важлива участь NO в пригніченні активації, секреторних функцій, адгезії й агрегації тромбоцитів шляхом підвищення в них рівня ц-ГМФ [1, 21].

До судинорозширювальних субстанцій крім NO належать простагліцині, ендотеліальний фактор гіперполяризації, натрійуретичний С-пептид, адреномодулін [8]. Простагліцин (PGI₂), що продукується в ендотелії, медії й адвентиції судин при дії напруги зрушення, гіпоксії, деяких медіаторів, через механізм активації циклічного аденозинмонофосфату (ц-АМФ) розслабляє гладкі м'язи медії. Простагліцин належить до найбільш ефективних природних інгібіторів агрегації тромбоцитів, але не впливає на їх адгезію [22].

Баланс в системі вазорегуляції забезпечується, крім вазодилаторів активним функціонуванням констрикторних агентів. З цих позицій постає перспективність вивчення ендотелінів і модуляторів їх активності [23].

Поліпептидна природа і структура ендотеліну-1 вивчена колективом дослідників у 1988 р. [24]. Різноманіття ендотелінопосередкованих ефектів деякою мірою обумовлене поліморфізмом самого ендотеліну і його локалізації. Виділені 3 ізоформи ендотеліну й уточнені джерела їх синтезу: ендотелін-1 виробляється головним чином в ендотелії і гладко-м'язових клітинах судин, меншою мірою - нейронами і клітинами деяких внутрішніх органів; джерела ендотеліну-2 - нирки, кишківник, міокард, плацента і матка, а ендотеліну-3 - головний мозок, травний канал, легені та нирки. У низьких концентраціях ендотелін-1 забезпечує вазодилатаційний ефект, а у високих - вазоконстрикцію артерій і вен шляхом активації Ca²⁺-каналів, спричиняє проліферацію гладких м'язів і фібробластів судинної стінки, бере участь у про-

цесі програмованої клітинної загибелі - апоптозі, забезпечує експресію адгезивних молекул [25].

Фізіологічним антагоністом синтезу ендотеліну-1 є оксид азоту, з другого боку, відсутність вазоконстрикторного ефекту ендотеліну-1 є стимулюючим фактором продукції NO. У ряді досліджень вивчені корелятивні зв'язки між ендотеліном-1 і маркерами метаболізму оксиду азоту (нітрит/нітрати): у здорових осіб не було кореляції між цими показниками, навпаки, між рівнем артеріального тиску, периферичним судинним опором і значеннями ендотеліну-1 в плазмі крові відмічений позитивний зв'язок [26].

У нормально функціуючому ендотелії переважає вивільнення вазорелаксуючих речовин. Проте в певних кровоносних судинах (периферичні вени і великі церебральні артерії) нормальний ендотелій схильний до продукції судинозвужуючих речовин, зокрема супероксиду аніону й тромбоксану A₂.

Здоровий ендотелій підтримує інтактною люмінальну поверхню і регулює антикоагулянтні, фібринолітичні та антитромботичні механізми [27].

Антитромботичні ефекти ендотелію виражаються в пригніченні адгезії та агрегації тромбоцитів оксидом азоту і простагліцином [1, 28].

Різноманітні механізми взаємодії ендотеліальних та імунотропних клітин. Так, ендотеліальна стінка розглядається як ланка імунотропних реакцій при ряді аутоімунних і запальних захворювань, що лежить в основі гіперчутливості сповільненого типу, відторгнення трансплантату, формування імунної відповіді на вірусні, бактерійні та паразитарні агенти. При розвитку імунного запалення ендотелій стає однією з мішеней дії цитокінів (інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлин, трансформуючий фактор росту), в той же час ендотеліальні клітини активно беруть участь і в продукції ряду цитокінів (інтерлейкін-1, інтерлейкін-6), виконуючи імунорегуляторну функцію. Медіаторне пошкодження ендотелію може призвести до його дисфункції, оголення або фокального клітинного некрозу [4].

Вивчення стану ендотелію судин при різноманітних патологічних процесах віднедавна стало звичним явищем у наукових дослідженнях [29]. Передусім було встановлено, що порушення функціонального стану ендотелію, зокрема активація та проліферація ендотеліальних клітин, цитокінова реакція та утворення інших прозапальних медіаторів, відіграє важливу роль при багатьох серцево-судинних захворюваннях (ішемічній хворобі серця, ішемічному інсульті),

системних хронічних захворюваннях, що супроводжуються ангіопатією (цукровому діабеті, гіпертонічній хворобі), системному ендотоксикозі (гестозі) та ін. Результати експериментальних і клінічних досліджень останніх років підтвердили теорію про важливий причинно-наслідковий зв'язок між виникненням і/або прогресуванням атеросклерозу та функціональним станом ендотелію [30].

Доведена активна участь ендотелію в різноманітних процесах у фізіологічних умовах і при різних патологічних станах: ендотеліоцити беруть безпосередню участь у вазорегуляції за допомогою продукції факторів вазодилатації і вазоконстрикції, імунотропних та оксидантних реакцій. У переважній більшості порушення тієї або іншої функції ендотелію залежить від локалізації патологічних процесів, переважання тих чи інших медіаторів запалення, наявності гемодинамічних порушень. Результати сучасних досліджень дозволяють вважати, що ендотеліальна дисфункція - один з найважливіших незалежних факторів ризику при діабеті, атеросклерозі, гіпертонії, сепсисі, злоскісних захворюваннях.

Дослідження ендотеліальної дисфункції, під якою розуміють дисбаланс в системі продукції і функціонування численних судинних факторів з порушенням гомеостазу судинної стінки, знайшло віддзеркалення у великій кількості робіт у галузі кардіології [8]. Це дозволило поглянути на патогенез і корекцію серцево-судинної патології з інших позицій.

Дисфункція ендотелію може бути самостійною причиною порушення кровообігу в органі, оскільки нерідко провокує ангіоспазм або тромбоз судин, зокрема, спостерігається при ішемічній хворобі серця. З другого боку, порушення регіонарного кровообігу (венозний застій, ішемія) також можуть призводити до дисфункції ендотелію [31].

Показаний розвиток ендотеліальної дисфункції при гострому коронарному синдромі. При цьому виявлений дисбаланс між ендотеліальними вазодилаторами і вазоконстрикторами у бік останніх і його зв'язок з підвищеним вмістом цитокінів (фактор некрозу пухлин α , інтерлейкіни), що свідчить про медіаторне пошкодження судинного ендотелію при розвитку гострої коронарної судинної реакції.

При дії різних несприятливих факторів ендотеліальна дисфункція проходить декілька фаз [1, 32]:

1) підвищена секреторна активність ендотеліоцитів - фаза компенсації (зворотна) в умовах

зростаючих вимог до судинної системи;

2) порушення балансу ендотеліальної секреції - проміжна фаза (зворотна) порушення в системі продукції та інактивації, ускладнення співвідношень ендотеліальних факторів призводять до порушення власне бар'єрної функції ендотелію, підвищується його проникність для моноцитів, прозапальних цитокінів, ендотеліну-1 та ін.;

3) структурно-метаболічне виснаження ендотелію - функціональне згасання, загибель і десквамація клітин, пригнічення їх регенерації - фаза декомпенсації (незворотна).

Вплив стресу, куріння, цукрового діабету, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії здатні спричинити дисбаланс синтезу та інактивації ендотеліозалежних факторів зі зрушенням у бік прокоагуляційної ланки.

Збільшення частоти захворювань системи кровообігу з віком корелює зі зниженням рівня оксиду азоту, простацикліну, зростанням вмісту ендотеліну-1 і тромбоксану А2 у плазмі крові. Це відбувається разом з вікозалежними порушеннями судинорухової, антитромботичної і протизапальної (підвищення рівня прозапального цитокіну - фактору некрозу пухлин- α) функцій ендотелію.

Таким чином, узагальнюючи ці дослідження механізму дії ендотеліальних факторів на судинний тонус, можна відзначити, що причинами скорочення ГМК судин при церебро- або кардіоваскулярній патології є підвищена генерація АФК, зміна активності NO-синтази, а також зниження синтезу NO або посилення його інактивації в умовах гіпоксії.

Структурно-функціональні зміни стінки судин при артеріальній гіпертензії, у тому числі їх ремоделювання, ендотеліальна дисфункція, секреція вазоконстрикторів, порушують авторегуляцію мозкового кровоплину і підвищують вірогідність ішемічного пошкодження.

Активні форми кисню в низьких концентраціях проявляють захисну дію (мікробіцидну та антибластомну), а у високих - пошкоджують власні клітини організму шляхом інактивації ферментів, руйнування базальних і клітинних мембран, змінюють структуру ДНК, що призводить до руйнації ендотеліоцитів, тромбоцитів, нейронів, фібробластів та інших видів клітин.

Переокисне окиснення ліпідів (ПОЛ) в біомембранах активує синтез індукторів агрегації тромбоцитів - ендоперекисів, а також синтез простагландинів і тромбоксанів. Збільшення інтенсивності ПОЛ у плазмі крові й ендотелії призводить до пригнічення ферменту простациклінсинтази. У результаті знижується секреція ендотелієм

простацикліну - потужного природного атромбогенного чинника [8].

Пошкоджені в процесі окиснювального стресу білки здебільшого не відновлюються і підлягають утилізації протеолітичними системами, вже зміненими в ході окиснювальних реакцій. Це сповільнює процеси утилізації, призводить до зростання вмісту оксидативних модифікованих протеїнів з прогресуючим порушенням клітинних функцій [25].

Інтенсивність вільнорадикального окиснення визначається як швидкістю утворення ініціаторів вільнорадикального окиснення - активних форм кисню, так і антиоксидантними можливостями захисних систем організму. При патологічних станах баланс у системі "активні форми кисню - антиоксидантна система" порушується [1].

Таким чином, ендотеліальна дисфункція - це передусім дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, антипроліферативних, ангіопротекторних факторів (NO, простациклін, тканинний активатор плазміногену та ін.) і вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних, прозапальних субстанцій (ендотелін, тромбоксан А2, супероксиданіон, інгібітор тканинного активатора плазміногену, цитокіни та ін.). При цьому до кінця не ясним залишається питання первинності дисфункції ендотелію при кардіологічній патології та ряді інфекційних недуг, зокрема ВІЛ-інфекції/СНІДі. Очевидно, що фактори ризику судинних захворювань (вік, куріння, надлишкова вага, атерогенні дисліпідемії, гіпергомоцистеїнемія та ін.) рано чи пізно порушують баланс ендотеліальних судинних агентів, що врешті реалізується в ініціюванні та прогресі патологічних змін судин, у тому числі церебральних [1, 34].

На сьогодні підтверджена участь судинного ендотелію в різних патологічних процесах, що призводять до ішемічно-гіпоксичних, мікроциркуляторних порушень: зміна секреції оксиду азоту та ендотеліну-1, зміна ендотеліозалежних механізмів вазорегуляції, активація окиснювальних процесів, гемореологічні порушення, активація тромбоцитарної ланки гемостазу, ініціація проліферативних процесів гладком'язових клітин судин, пошкодження ендотеліоцитів. У зв'язку з цим набуває великого значення подальше вивчення тонких механізмів судинного патогенезу різноманітної інфекційної патології.

ВІЛ-інфекція/СНІД, за даними досліджень виконаних у Буковинському державному медичному університеті, супроводжуються дисфункцією ендотелію, про що свідчить істотне збільшення в сироватці крові хворих вмісту тромбомодуліну, Е-селектину і фактора Віллеб-

ранда. Виявлена зворотна кореляція між кількістю Т-хелперів і показниками ендотеліальної дисфункції [28]. Автори довели, що СНІД-асоційовані інфекції (хронічний гепатит С, хронічний гепатит В, туберкульоз легень, герпетичні інфекції, уrogenітальний хламідіоз та ін.) поглиблюють лейко-, лімфопенію, а також дисфункцію ендотелію, причому найбільший вплив на підвищення рівня тромбомодуліну, Е-селектину і фактора Віллебранда мають HbV і, особливо, HCV, інфікування якими супроводжують ВІЛ-інфекцію [29].

Відомо, що ендотеліальна дисфункція може бути зумовлена ВІЛ-інфекцією, імунною реакцією на вірус або ефектами протівірусної терапії. ВІЛ-інфекція може викликати функціональні порушення ендотелію, схожі із субклінічним запаленням при атеросклерозі [35]. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з низьким або середнім серцево-судинним ризиком і рівнями ліпідів у межах нормальних значень, проте, була виявлена ендотеліальна дисфункція, якої не було у здорових осіб контрольної групи [36].

Механізмів пошкодження ендотелію при ВІЛ-інфекції може бути декілька. Так, у світовій літературі є дані про безпосереднє інфікування ендотелію ВІЛом [37], хоча пряма цитопатична дія вірусу на ендотеліоцити ще потребує підтвердження. Більш доведеною є схема ВІЛ-індукованого ураження ендотеліальних клітин через каскад запальних реакцій, що також є важливою ланкою в патогенезі ВІЛ-інфекції. Білки ВІЛу започатковують виділення прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-8 (ІЛ-8), і спричиняють апоптоз ендотелію [38].

Відомо, що вірус імунодефіциту людини при потраплянні в організм інфікує імунокомпетентні клітини, проникає в кров'яне русло і розповсюджується по організму. У міру розвитку інфекційного процесу в крові виявляють зміни рівня факторів, що відображають персистентну активацію ендотелію судин або їх пошкодження і впливають на функціонування системи коагуляції-антикоагуляції в кров'яному руслі. У крові ВІЛ-інфікованих осіб дослідники встановили збільшення вмісту фактора VIII фон Віллебранда, за допомогою якого здійснюється адгезія тромбоцитів на мембрані ендотеліальних клітин, що веде до тромбоутворення. При цьому кількість фактора Віллебранда корелює зі зменшенням числа CD4+Т-лімфоцитів, рівнем β 2-мікроглобуліну і вірусним навантаженням, тобто чинниками, що відображають патогенез захворювання [28]. Стан гіперкоагуляції крові у ВІЛ-інфікованих осіб пов'язаний також зі збільшенням

вмісту в крові інгібітора активатора плазміногену, сприяючого тромбоутворенню, і зменшенням рівня антикоагулянтного S-білка [39]. У патогенезі захворювання значне зниження числа CD4+лімфоцитів у крові супроводжувалося збільшенням вмісту розчинного тромбомодуліну, тобто відбувалося відщеплення від поверхні ЕК тромбомодуліну, наявність якого забезпечує антитромбогенні функції внутрішньої поверхні судин [28]. Збільшення вмісту у крові маркерів активації і пошкодження ендотеліальних клітин, представлених вище, мабуть, пов'язано з кисневим вибухом, оскільки антиоксидантна терапія хворих на СНІД призводила як до поліпшення клінічного перебігу захворювання, так і до зменшення цих показників [40]. Разом з тромбоутворенням у судинному руслі у невеликої частини ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тромбоцитною тромбоцитопенічною пурпурою і рідкісною тромбоцитною мікроангіопатією дисфункція ендотелію виявлялася також локальною проліферацією мікросудинних ендотеліальних клітин за відсутності запального процесу [41]. При цьому сироватка крові таких хворих містила фактори, які при її використанні *in vitro* через активацію Fas-ліганда викликали апоптоз ендотеліальних клітин [42].

Однак попри інтенсивне дослідження ролі й механізму ендотеліальної дисфункції при різних хворобах, її значення при ВІЛ-інфекції досі з'ясоване недостатньо.

Література. 1. Волошин П. В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П. В. Волошин, В. А. Малахов, А. Н. Завгородняя. - Харьков, 2006. - 92 с. 2. Ковалева О. Н. Патогенез и лечение тромбоцитарных нарушений в кардиологии / О. Н. Ковалева, Т. Н. Амбросова. - Харьков: Торнадо, 2013. - 80 с. 3. Современные сведения и функции сосудистого эндотелия / [М. Кужелова, С. Эделштайнова, О. Ядронева и др.] // Словакофарма ревю. - 2004. - Т. 4, № 2-3. - С. 55-59. 4. Lusher T. F. Biology of the endothelium / T. F. Lusher, M. Barton // Clin. Cardiology. - 2007. - № 20. - P. 3-10. 5. Современные сведения и функции сосудистого эндотелия / [М. Кужелова, С. Эделштайнова, О. Ядронева и др.] // Словакофарма ревю. - 2004. - Т. 4, № 2-3. - С. 55-59. 6. Малахов В. А. Клеточно-мембранные аспекты патогенеза, лечения и профилактики хронических церебральных ишемий и нейродегенеративных процессов / В. А. Малахов, А. М. Белоус, И. Н. Пасюра, Г. И. Дорошенко. - Харьков: Ранок, 2009. - 172 с. 7. Inagami T. Endothelium as an endocrine organ / T. Inagami, M. Naruse, R. Hoover // Annu. Rev. Physiol. - 2005. - V. 57. - P. 171-189. 8. Малая Л. Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковская. - Харьков: Торсинг, 2000. - 432 с. 9. Furchgott R. F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R. F. Furchgott, J. V. Zawadzki // Annu. Rev. Physiol. - 2010. - № 327. - P. 373-376. 10. Palmer R. M. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor / R. M. Palmer, A. G. Ferrige, S. Moncada // Ibid. - 2007. - № 288. - P. 524-526. 11. Ткаченко М. М. Оксид азота та судинна регуляція / М. М. Ткаченко // Теоретична медицина. - 2007. - Т. 3, № 2. - С. 241-254. 12. Лечение синдрома диабетической стопы: Методические рекомендации. - Луганск: Управление здравоохранения Луганской областной государственной администрации, Луганская ОКБ, 2003. - 32 с. 13. Беридзе М. З. Механизмы

отсроченной гибели нейронов при острой церебральной ишемии в эксперименте / М. З. Беридзе, И. Т. Урушадзе, Р. Р. Шакаршвили // Ж. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт (приложение). - 2011. - № 3. - С. 35-40.

14. Michael T. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential / T. Michael, M. Gewaltig, G. Kojda // Cardiovascular research. - 2012. - V. 55. - P. 250-260.

15. Kojda G. Dysfunctional regulations of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression in response to exercise in mice lacking one eNOS gene / G. Kojda, Y. C. Cheng, J. Burchfield, D. G. Harrison // Circulation. - 2011. - № 103. - P. 2839-2844.

16. Kazuhiro S. Expression and regulation of endothelial nitric oxide synthase / S. Kazuhiro, T. Michel // TCM. - 2007. - № 7 (1). - P. 28-37.

17. Snyder S. H. Biological roles of nitric oxide / S. H. Snyder, D. S. Bredt // Sci. Amer. - 2012. - № 266. - P. 68-71.

18. Zhang H. Catravas. Nitric oxide differential regulates induction of type II nitric oxide synthase in rat vascular smooth muscle cells versus macrophages / H. Zhang, C. Snead, D. John // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2011. - № 21. - P. 529-535.

19. Cooke J. P. Role of nitric oxide in progression and regression of atherosclerosis / J. P. Cooke // West J. Med. - 2006. - № 164. - P. 419-424.

20. Lauer T. Indexes of NO bioavailability in human blood / T. Lauer, P. Kleinbongard, M. Kelm // News Physiol. Sci. - 2012. - V. 17, № 12. - P. 251-255.

21. Bassenge E. Antiplatelet effects of endothelium-derived relaxing factor and nitric oxide donors / E. Bassenge // Eur. Heart J. - 2011. - № 12 (Suppl. E). - P. 12-15.

22. Harrison D. G. Cellular and molecular mechanism of endothelial cell dysfunction / D. G. Harrison // J. Clin. Invest. - 2007. - № 100. - P. 2153-2157.

23. Серебровська З. О. Ендотеліни та серцево-судинна патологія / З. О. Серебровська, М. В. Белікова, М. М. Данилов, О. І. Плиська // Укр. мед. часопис. - 2010. - № 1 (15). - С. 102-106.

24. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells / [M. Yanagisawa, H. Kurihara, S. Kimura et al.] // Nature. - 1988. - № 332. - P. 411-415.

25. Stefanec T. Endothelial apoptosis: could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease? / T. Stefanec // Chest. - 2010. - № 117. - P. 841-854.

26. Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis / [J. B. Ochoa, A. O. Udekwi, T. R. Billiar et al.] // Ann. Surg. - 2011. - № 214. - P. 621-626.

27. Rubanyi G. M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases / G. M. Rubanyi // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2013. - V. 22, Suppl. 4. - P. S1-S4.

28. Москалюк В.Д. ВІЛ-інфекція/СНІД / В. Д. Москалюк, С. Р. Меленко. - Чернівці: Видавництво Буковинського державного медичного університету, 2013. - 221 с.

29. Меленко С. Р. Ендотеліальна дисфункція та криопатії у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14. 01. 13 "Інфекційні хвороби" / С. Р. Меленко. - Київ, 2011. - 22 с.

30. Mantovani A. Cytokine regulation of endothelial cell function / A. Mantovani, F. Bussolino, E. Dejana // The FASEB Journal. - 2012. - V. 6. - P. 2591-2599.

31. Hypoxia/reoxygenation stimulates endothelium to promote neutrophil adhesion / [O. Palluy, L. Morliere, J. C. Gris et al.] // Free Radic. Biol. Med. - 2012. - № 13. - P. 21-30.

32. Дисциркуляторная энцефалопатия (тромбофилия, эндотеліальна дисфункція, демієлінізація) / Под ред. проф. В.И. Головкина. - СПб.: РИФ "Роза мира", 2004. - 224 с.

33. Dohi Y. Age-related changes in vascular smooth muscle and endothelium / Y. Dohi, M. Kojima, T. F. Luscher // Drugs Aging. - 2005. - V. 7, № 4. - P. 278-291.

34. Halcox J. Endothelial dysfunction and prognosis / J. Halcox // Circulation. - 2012. - V. 106. - P. 653-959.

35. Ильянкова А. А. Клинико-морфологическая характеристика внепеченочных проявлений HBV-инфекции / А. А. Ильянкова, П. Е. Крезь // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2001. - № 3. - С. 11-18.

36. Кудряшева О. В. Эндотеліальний гемостаз: система тромбомодуліна і її роль в розвитку атеросклероза і його ускладнень / О. В. Кудряшева, Д. А. Затей-

шиков, Б. А. Сидоренко // Кардиология. - 2000. - Т. 40, № 8. - С. 65-70.

37. Chiba T. Multivariate analysis of risk factors for autoimmune diseases patients with human immunodeficiency virus / T. Chiba, Y. Matsuzaki, M. Abei // Human Immunol. - 2006. - N 71. - P. 552-558.

38. Blann A. D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? / A. D. Blann // Blood Coagul. Fibrinolysis. - 2000. - V. 11, N 7. - P. 623-630.

39. Frangeul L. Human immunodeficiency virus in patients with AIDS, with and without cryoglobulinemia / L. Frangeul, L. Musset, P. Cresta // Clin. Exp. Immunol. - 2006. - V. 25, N 10. - P. 427-432.

40. Expression of a new family of receptors similar to CXC chemokine receptors in endothelial cell precursors / E. Devic, K. Rizzoti, S. Bodin [et al.] // Pathol. Biol. (Paris). - 2009. - V. 47, N 4. - P. 330-338.

41. Weiler H. Thrombomodulin / H. Weiler, B. H. Isermann // Thromb. Haemost. - 2003. - V. 1, N 7. - P. 1515-1524.

42. Plasma from patients with idiopathic and human immunodeficiency virus-associated thrombotic thrombocytopenic purpura induces apoptosis in microvascular endothelial cells / J. Laurence, D. Mitra, M. Steiner [et al.] // J. Pathol. - 2009. - V. 188, N 1. - P. 76-81.

ЭНДОТЕЛИЙ: ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА И ЕГО ДИСФУНКЦИЯ

К.И. Возня, В.Д. Москалюк, В.Д. Сорохан

Резюме. Приведены современные сведения о физиологии эндотелия и патогенезе эндотелиальной дисфункции. Особое внимание уделено взаимосвязанным воздействиям многих vasoактивных субстанций эндотелиального происхождения, прежде всего оксида азота (NO) и эндотелина. Несмотря на общепризнанное значение дисфункции эндотелия при кардиоваскулярной и церебральной патологии, значительное внимание уделено роли этого явления при ряде других соматических и инфекционных недугов, в частности ВИЧ-инфекции/СПИДе.

Ключевые слова: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, кардиоваскулярная патология, ВИЧ-инфекция/СПИД.

ENDOTHELIUM: FUNCTIONAL PROPERTIES AND ITS DYSFUNCTION

Kh.I. Vozna, V.D. Moskaliuk, V.D. Sorokhan

Abstract. The study deals with current information about the physiology of endothelium and pathogenesis of endothelial dysfunction. Particular attention is paid to the influence of many interconnected vasoactive substances of endothelial origin, especially nitric oxide (NO) and endothelin. Despite the generally accepted value of endothelial dysfunction in cardiovascular and cerebral diseases, much attention is paid to the role of this phenomenon in some somatic and infectious diseases, particularly in HIV-infection/AIDS.

Key words: endothelium, endothelial dysfunction, cardiovascular pathology, HIV-infection/AIDS.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №1 (51). - P.209-214.

Надійшла до редакції 10.02.2015

Рецензент – проф.Л.П.Сидорчук

© Х.І. Возня, В.Д. Москалюк, В.Д. Сорохан, 2015