

Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие?

Горшков А. Ю., Федорович А. А., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины”
Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

Артериальная гипертензия продолжает оставаться пандемией XXI века, являясь основным фактором развития преждевременной смерти. Внедрение визуализирующих методов обследования в клиническую практику выявило высокую распространенность поражения “органов-мишеней”, опосредованного гипертензией. Одним из системных “органов-мишеней” при артериальной гипертензии является эндотелий, повреждение которого играет важную роль в инициации сердечно-сосудистого континуума. С другой стороны, нарушение структуры и функции эндотелия рассматривается как возможная причина повышения артериального давления. В этой статье систематизированы данные о причинно-следственной связи между артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией, и рассматривается направление дальнейшего изучения функции сосудистого эндотелия.

Ключевые слова: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 21/08-2019

Рецензия получена 29/08-2019

Принята к публикации 02/09-2019



Для цитирования: Горшков А. Ю., Федорович А. А., Драпкина О. М. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):62–68
doi:10.15829/1728-8800-2019-6-62-68

Endothelial dysfunction in hypertension: cause or effect?

Gorshkov A. Yu., Fedorovich A. A., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Hypertension remains a pandemic of the 21st century, being a major factor of premature death. The introduction of imaging methods into clinical practice revealed a high prevalence of target organ damage mediated by hypertension. One of the systemic target organs in hypertension is endothelium. Its damage plays an important role in the initiation of the cardiovascular disease continuum. On the other hand, structure and function defects of the endothelium is considered as a possible reason for the increase in blood pressure. This literature review systematizes data on a causal relationship between hypertension and endothelial dysfunction, and discusses the direction of further study of vascular endothelium function.

Key words: endothelium, endothelial dysfunction, hypertension, cardiovascular risk.

Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Fedorovich A. A. ORCID: 0000-0001-5140-568X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Received 21/08-2019

Revision Received 29/08-2019

Accepted 02/09-2019

For citation: Gorshkov A. Yu., Fedorovich A. A., Drapkina O. M. Endothelial dysfunction in hypertension: cause or effect? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):62–68. (In Russ.)
doi:10.15829/1728-8800-2019-6-62-68

Conflicts of Interest: nothing to declare.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГМК — гладкомышечные клетки, МЦР — микроциркуляторное русло, ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭТ-1 — эндотелин-1, NO — оксид азота.

Эндотелий — “маэстро кровообращения”, как определил его лауреат нобелевской премии Дж. Вейн, вот уже более века продолжает привлекать внимание исследователей всего мира. За это время представления об эндотелии шагнули далеко

вперед — от “целлофановой пленки между потоками крови и лимфы и клетками ткани” [1] до главного “эндокринного органа сердечно-сосудистой системы” [2]. Большая площадь сосудов, их проникновение во все органы и ткани создают предпо-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: aygorshkov@gmail.com

Тел.: +7 (916) 310-91-84

[Горшков А. Ю.* — к. м. н., заместитель главного врача, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Федорович А. А. — к. м. н., с. н. с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-5140-568X, Драпкина О. М. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

сылки для распространения влияния эндотелия на все органы, ткани и клетки [3].

Словно являясь отражением основного закона диалектики (единство и борьба противоположностей), эндотелий определен главным участником в поддержании сосудистого гомеостаза. Он регулирует равновесие во взаимно противоположных процессах. Синтезируя широкий пул биологически активных веществ, эндотелий модулирует следующие функции сосудистого русла: тонус сосудов — секреция вазоконстрикторов и вазодилататоров; рост и пролиферация сосудов — синтез факторов роста и их ингибиторов; контроль гемостаза — выработка протромбогенных и антипротромбогенных факторов; местного воспаления — синтез про- и противовоспалительных веществ; антиокислительную функцию [4]. В физиологических условиях преобладают процессы вазодилатации, синтеза ингибиторов агрегации, коагуляции и активаторов фибринолиза, антиадгезивных субстанций [5].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД), или дисфункция эндотелия — дисбаланс синтеза эндотелиоцитами биологически активных веществ, характеризующийся гиперпродукцией вазоконстрикторных, протромботических и провоспалительных агентов [6]. Исходя из функций эндотелия, выделяют следующие формы ЭД: вазомоторную, ангиогенную, адгезионную, гемостатическую [7]. Впервые описанная в 1990г ЭД неспроста была обнаружена именно у лиц с артериальной гипертензией (АГ) [8]. Взаимосвязь эндотелия и самого социально значимого заболевания в мире продолжает оставаться под пристальным вниманием ученых.

Учитывая неутешительный прогноз по увеличению распространенности АГ на 50% в ближайшие 25 лет [9], а также очевидную роль эндотелия в патогенезе АГ, необходимо продолжить изучение эндотелия, как важного звена сердечно-сосудистого континуума, с разработкой программ по медикаментозной и немедикаментозной коррекции ЭД.

Целью представленного обзора является систематизация современных представлений о причинной взаимосвязи АГ и ЭД. Поиск литературы был направлен на анализ вазомоторной формы ЭД, которая патогенетически в наибольшей степени связана с АГ.

Для изучения структурно-функциональных особенностей эндотелия при АГ используются методы определения концентраций вазоактивных веществ, а также инструментальные: определение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД)/поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД), периферическая артериальная тонометрия с реактивной гиперемией, лазерная доплеровская флоуметрия [10]. Использование указанных инструментальных методов позволяет изучить эндотелий различных сосудистых бассейнов: магистральных и резистивных артерий.

Несмотря на колоссальный объем имеющихся знаний в области патогенеза АГ, в настоящее время отсутствует единое мнение относительно причинно-следственной связи ЭД и АГ. Далее представлены результаты исследований, свидетельствующие в пользу одной из концепций:

- “ЭД — причина АГ”,
- “ЭД — следствие АГ”.

Концепция “ЭД — причина АГ”

Основной принцип физиологии эндотелия — “здоровые артерии у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) расширяются в ответ на реактивную гиперемии (поток-зависимую или вследствие фармакологических стимулов)” — работает не всегда. Данное обстоятельство свидетельствует в пользу первичности ЭД при АГ.

Значимый вклад в развитие ЭД у лиц без АГ может вносить отягощенный семейный анамнез. В исследовании [11] было показано, что функция эндотелия, определенная методом ПЗВД, значительно нарушается не только у пациентов с АГ, но и у нормотензивных лиц с анамнезом АГ у родителей. При этом маркеры ЭД, эндотелин-1 (ЭТ-1), у лиц с отягощенным семейным анамнезом достоверно выше уже с первых дней жизни, по сравнению с детьми от родителей без АГ [12]. Другим подтверждением наследственной роли в развитии ЭД являются результаты работы ученых из г. Пиза. Было установлено, что для лиц с отягощенным анамнезом по АГ характерна сниженная реакция на ацетилхолин при венозной плетизмографии. Авторами сделан вывод о первичном характере ЭД с нарушением выработки оксида азота (NO) и последующим развитием АГ [13].

В недавно опубликованном пилотном исследовании [14], объектом исследования которого являлись молодые женщины с ожирением и нормальным артериальным давлением (АД), были получены схожие результаты — ЭД предопределяется отягощенным анамнезом по АГ. Важным наблюдением авторов является тот факт, что у нормотензивных лиц ЭД была диагностирована не в покое, а после 30-минутной аэробной нагрузки. Это обстоятельство позволяет предположить снижение выявляемости ЭД при проведении исследований без физических нагрузок, а вследствие этого, недооценку истинного сердечно-сосудистого риска (ССР).

В качестве одного из механизмов развития ЭД у лиц с “генетическим фоном” АГ рассматривается нарушение внутриклеточного транспорта L-аргинина — предшественника NO [15].

В целом, анализ литературы выявил достаточное количество работ [11, 14, 16], демонстрирующих первичную роль ЭД в развитии АГ у лиц с отягощенной наследственностью по ССЗ, в т.ч. у подростков и молодых людей [17, 18].

Несмотря на прослеживающуюся связь между ЭД и анамнезом ССЗ, получены данные о развитии у здоровых лиц (без отягощенной наследственности) ЭД вследствие значительного употребления насыщенных жиров [19] и соли [20]. Установлено, что эти пищевые пристрастия приводят к окислительному стрессу с развитием ЭД вне зависимости от уровня АД с дальнейшим увеличением риска развития ССЗ, в т.ч. АГ.

Другим интересным предположением о детерминации ЭД до развития ССЗ, в т.ч. АГ, является этническая принадлежность [21]. В этом направлении продолжают научные работы, в т.ч. проспективные.

Вместе с тем получены результаты других проспективных работ, в которых подтверждается роль ЭД в развитии АГ. Была обнаружена статистически значимая связь между ЭД, определяемой по уровню биомаркеров, и развитием АГ [22]. Схожие результаты были получены в 2017г, когда наблюдали за группой из 620 человек в возрасте 20-29 лет с исходно нормальным АД. Наблюдение в течение 5 лет выявило, что у группы обследованных, в которой впоследствии развивалась АГ, имело место исходное нарушение функционального состояния эндотелия, которое еще до развития клинических симптомов заболевания проявлялось в нарушении ЭЗВД плечевой артерии. При этом ЭД являлась независимым от других факторов ССР предиктором развития АГ в течение 5 лет [23]. В другом проспективном исследовании было установлено, что ЭД предшествует АГ, а тяжелая степень ЭД (при ПЗВД <4%) в 3,29 раза увеличивает риск развития АГ [24].

Интригующие результаты были получены группой исследователей из Испании, которые выявили, что ЭД связана с наличием синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и степенью его выраженности у лиц без АГ [25]. Учитывая влияние СОАС на риск развития АГ [26], возможно предположить, что связующим звеном в этой цепочке является ЭД. Авторы статьи высказывают предположение о влиянии преходящей гипоксии у пациентов с СОАС на развитие ЭД через нарушение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) бета-субъединицы калиевого канала. Важным моментом данного исследования является демонстрация улучшения функции эндотелия в результате терапии СОАС с использованием аппаратов неинвазивной вентиляции, что может быть использовано в разработке программ по снижению риска развития ССЗ, в т.ч. АГ [27].

Многочисленные экспериментальные работы на животных, в ходе которых создавались по сути условия первичной ЭД путем снижения продукции NO, выявили значимое повышение АД с дальнейшим развитием АГ [28, 29]. Сложные механизмы повышения АД при “NO-дефицитной” модели АГ

в целом сводятся к снижению способности сосудов к дилатации и усилению констрикции различных отделов сосудистого русла [30]. Кроме того, компонентами повышения АД в подобных моделях АГ служат усиление активности симпатической и ренин-ангиотензиновой систем, окислительного стресса [31, 32].

Ускользание эффекта NO представляется не единственным механизмом развития АГ при ЭД. В 1992г впервые было высказано мнение о локальной гиперпродукции ЭТ-1 и нарушении его утилизации, как одной из основных причин инициации АГ [33]. Роль ЭТ-1 в развитии АГ была изучена в дальнейших работах [34, 35]. Одновременное нарушение равновесия в системе NO и ЭТ-1 приводит к наиболее значимому увеличению вазоконстрикции и пролиферативной активности ЭТ-1 [36].

В целом, собранные выше факты обоснованно позволяют выстроить гипотезу, в которой ЭД является предшественником АГ: генетический “фон” → кумулятивное воздействие факторов риска и хронический окислительный стресс → активация и повреждение эндотелия → структурные и функциональные изменения сосудов, главным образом микроциркуляторного русла (МЦР) → эссенциальная гипертензия.

Концепция “ЭД — следствие АГ”

По данным ряда авторов, наблюдаемая ЭД при АГ служит следствием заболевания, отражающим результат длительного воздействия высокого АД, и тогда эндотелий выступает “органом-мишенью” для АГ с развитием вторичной ЭД. Впервые выявив ЭД при АГ у человека [8], авторы исследования в дискуссионной форме предположили, что ЭД может быть вторичной к АГ. На данные размышления их подтолкнули результаты исследований на животных, продемонстрировавшие, что эндотелий повреждается кратковременным [37] и долгосрочным [38] повышением АД, а антигипертензивная терапия нормализует ЭЗВД [39].

В опытах со спонтанно гипертензивными крысами, было установлено, что расслабление аорты и брыжеечных артерий при воздействии ацетилхолина нарушается у взрослых особей с высоким АД, но не у молодых [40, 41]. Это наблюдение свидетельствует о том, что ЭД является следствием повышенной гемодинамической нагрузки и напряжения сдвига в условиях длительно повышенного АД, а не причиной АГ в генетически-экспериментальных моделях АГ у животных. Результаты дальнейших работ на животных позволили обоснованно предположить, что нарушение ЭЗВД при ЭД не играет первичной роли в инициации АГ [42].

Изучение взаимосвязи эндотелия и АГ у человека продолжилось *ex vivo* и *in vivo*, в ходе которого

неоднократно были получены данные о вторичности ЭД. Исследования *ex vivo* артериол подкожной жировой клетчатки человека не выявили никаких отличий в их ответе на воздействия NO-опосредованных вазодилататоров у лиц с АГ и нормальным АД [43, 44]. Авторы другого исследования также с препарированием артериол подкожной жировой клетчатки предположили о вторичности ЭД при АГ и заключили, что ЭД не зависит от этиологии АГ и степени структурных изменений сосудов, но связана с гемодинамической нагрузкой [45].

ЭД вследствие повышения АД выявляется не только у взрослых, но и у детей. В 2007г отечественные коллеги, обследуя подростков в возрасте 12-14 лет с высоким нормальным АД, показали, что ЭД развивается в результате непосредственного “воздействия гемодинамических сил при гиперкинетическом типе кровообращения”. Авторы сделали вывод о “вторичном генезе ЭД у подростков с высоким нормальным АД, которая является следствием лабильности АД, а не причиной его повышения” [46]. Интересные данные получены в исследовании The Cardiovascular Risk in Young Finns Study [47], проспективная часть которого составила 21 год. Обнаружено, что у мужчин повышенное систолическое АД в подростковом возрасте прогнозирует нарушение функции эндотелия через 21 год во взрослом возрасте. При этом связь не зависит от других факторов риска ССЗ в детском и взрослом возрастах. Исследователи заключили, что повышение АД в подростковом возрасте может оказывать влияние на биологические процессы, которые регулируют ЭЗВД.

Данные проспективных исследований в когортах взрослых лиц, также демонстрируют вторичность ЭД по отношению к АГ. Результаты исследования [48], при наблюдении за мультиэтнической когортой из 3500 лиц, демонстрируют, что снижение ЭЗВД плечевой артерии не является независимым предиктором развития АГ. Авторы делают вывод, что “нарушение функции эндотелия не играет основной роли в развитии АГ”. В другом проспективном исследовании с участием лиц >70 лет, были получены схожие результаты — ЭД, оцениваемая методом ультразвукового сканирования плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, не предсказывала развития АГ у нормотензивных лиц и прогрессирования АД [49].

В пользу вторичности повреждения эндотелия при АГ у человека также свидетельствуют факты того, что фармакологические и нефармакологические методы лечения АГ по мере снижения АД способствуют восстановлению функции эндотелия. В 1999г группой исследователей впервые было показано, что 12-недельные регулярные аэробные нагрузки приводили к значимому улучшению ЭЗВД у лиц с АГ без медикаментозной коррекции [50].

По мнению авторов нормализация функции эндотелия могла быть результатом следующих механизмов: непосредственное снижение АД в результате физических нагрузок; пролонгированное увеличение напряжения-сдвига с нарастанием продукции NO; снижение уровня липопротеинов низкой плотности и их окисленных форм.

Одни из первых результатов фармакологического лечения также свидетельствовали о нормализации функции эндотелия у пациентов с АГ — после 2-летнего лечения ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента показатель ЭЗВД в группе больных АГ не отличался от показателей у здоровых лиц [51].

В целом, сторонники концепции вторичного развития ЭД сходятся во мнении, что патологическое воздействие повышенного АД в МЦР на эндотелий является моделью ускоренного (преждевременного) старения [52]. В результате этого увеличивается доля регенерированного эндотелия, который не способен поддерживать баланс между продукцией вазоактивных соединений, что отражается в дальнейшей прогрессии вазоконстрикции [53].

Схематически концепцию “ЭД следствие АГ” можно отразить следующим образом: генетический “фон” → кумулятивное воздействие факторов риска АГ → устойчивое повышение АД с развитием эссенциальной гипертензии → структурные и функциональные изменения сосудов (главным образом МЦР) → активация и повреждение эндотелия.

Таким образом, ссылаясь на результаты многочисленных исследований, в настоящее время нет окончательного ответа в уравнении с двумя известными переменными: ЭД следствие/причина АГ? Поиск аргументов в пользу первичности одного из состояний раскрывает разнообразные и уникальные взаимосвязи между ЭД и АГ, которые обусловлены главным образом “генетическим фоном” и совокупностью факторов ССР каждого индивидуума.

Перспективы дальнейшего изучения

В попытках установить вектор связи между ЭД и АГ необходимо не забывать о важном компоненте, непосредственно участвующем в формировании тонуса и контроле АД — гладкомышечном слое сосудов. Поскольку непосредственным эффектором для эндотелиальных вазоактивных веществ являются гладкомышечные клетки (ГМК), нарушение взаимодействия “эндотелий — ГМК” может играть определяющую роль в контроле АД. В настоящее время определены две категории сигнальных путей между эндотелием и ГМК: первая — передача сигнала через растворимую и секретируемую молекулу; вторая — при непосредственном физическом контакте 2-х типов клеток [54]. В ряде исследований продемонстрирована важная роль этого взаимодей-

ствия в модуляции сосудистого тонуса [55, 56]. Однако точные механизмы взаимодействия “эндотелий — ГМК” неизвестны, что является одним из самых актуальных и перспективных направлений в современной гипертензиологии.

На протяжении от сердца до капилляра сосудистое русло претерпевает значимую структурно-функциональную трансформацию. Механизмы поддержания сосудистого гомеостаза у каждого из отделов русла различны, как и механизмы влияния различных факторов на само сосудистое русло [57]. Магистральные артерии, характеризующиеся преобладанием эластических волокон в структуре своей стенки, выполняют транспортную функцию и способствуют изменению характера кровотока с пульсирующего на более равномерный; резистивные сосуды, оказывающие наибольшее сопротивление кровотоку, непосредственно регулируют уровень системного АД и контролирует капиллярный кровоток; истинные капилляры — важнейший отдел сердечно-сосудистой системы, представленный одним слоем эндотелиоцитов, контролирует обменные механизмы всего организма.

Помимо структурно-функциональной уникальности каждого сосудистого бассейна, гетерогенностью в различных отделах сердечно-сосудистой системы характеризуется сам эндотелий. При этом неоднородность проявляется не только в структурном разнообразии — форма, размер эндотелиоцитов и др., но и в функциональном — различный набор синтезируемых веществ [58]. Одним из главных факторов, формирующих эндотелиальный фенотип, рассматривается местная гемодинамика [59]. Основной механической силой, индуцированной потоком крови, является напряжение сдвига. В настоящее время установлено, что напряжение сдвига является главным физиологическим стимулом для активности NO [60] и ЭТ-1 [61]. Увеличение напряжения сдвига опосредованно через эндотелиальный гликокаликс увеличивает производство эндотелиальными клетками NO, что приводит к расширению сосудов и снижению напряжения сдвига [62]. В то время как патологические ответные реакции эндотелия на действие напряжения сдвига способствуют развитию сосудистых заболеваний, включая АГ, тромбоз, атеросклероз [63]. С точки зрения контроля АД важно понимать, что эндотелий различных сосудистых бассейнов имеет различную чувствительность к напряжению сдвига, а, следовательно, и функциональную активность. Установлено, что по мере уменьшения диаметра сосуда, чувствительность эндотелия и его реактивность на воздействие напряжения сдвига увеличиваются [64]. С учетом вышеперечисленных особенностей, нельзя экстраполировать результаты изучения эндотелия крупных артерий на сосуды МЦР.

Таким образом, с учетом выраженной гетерогенности как самого сосудистого русла, так и эндотелия, в частности, попытки изучения причинно-следственных связей ЭД и АГ с использованием одной методики (без учета состояния эндотелия различных локализаций) невозможны. Изучение характеристик артериального кровотока руки с проведением функциональных проб (констрикторных и дилататорных) при различных инструментальных методах может прояснить механизмы взаимодействия эндотелия и повышенного АД. Подобный мультимаркерный подход позволит оценить состояние эндотелия в сосудах различного типа: эндотелий магистральных артерий — при ПЗВД, эндотелий резистивных сосудов — при периферической артериальной тонометрии с реактивной гиперемией и лазерной доплеровской флоуметрии, эндотелий капилляров — компьютерная капилляроскопия. Особое внимание должно быть уделено изучению эндотелия резистивных сосудов, т.к. структурно-функциональное повреждение сосудов МЦР (включая эндотелий) предшествует любым клиническим проявлениям повреждения “органа-мишени”.

В 2015г опубликованы результаты крупнейшего мета-анализа, в котором проанализирована предсказательная способность ЭД в отношении развития сердечно-сосудистых событий [65]. Выявлено, что ЭД является важной детерминантой сердечно-сосудистых исходов у лиц с ранее существовавшим ССЗ, однако в отношении лиц с низким риском ССЗ дополнительной предсказательной активности для ЭД не обнаружено. Эти результаты не следует воспринимать как аргумент бесперспективности оценки ЭД у лиц низкого риска. Напротив, полученные результаты потенцируют проведение дальнейших исследований, т.к. мета-анализ выявил ряд ограничений анализируемых работ. Во-первых, для оценки функции эндотелия в каждом исследовании использовался только один метод; во-вторых, в пяти исследованиях из шести, участниками которых были лица с факторами риска ССЗ, ЭД верифицировалась методом ПЗВД без анализа состояния эндотелия МЦР.

Заключение

Эндотелий — главный регулятор сосудистого гомеостаза. Одна из основных функций эндотелия — вазомоторная, нарушение которой играет важную роль в патогенезе АГ. Вероятно, что связь между АГ и ЭД не является последовательной, а скорее имеет циклический и двунаправленный характер. Современные исследования прямо свидетельствуют о том, что АГ и ЭД усиливают друг друга, поддерживая, так называемый, эффект “порочного круга”. Использование ЭД в качестве раннего (доклинического) диагностического маркера сосудистого повреждения представляется весьма оправ-

данным инструментом в стратегии ведения пациентов с АГ. Наибольшую потенциальную выгоду от подобной стратегии могут получить лица с низким ССР, т.к. ранняя коррекция ЭД (медикаментозные и немедикаментозные методы), возможно, позволит на ранних стадиях затормозить прогрес-

сирование патологических процессов в стенках сосудов и в других органах-мишенях.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Florez L. The endothelial cell. *Br Med J.* 1966;2(5512):487-90. doi:10.1136/bmj.2.5512.487.
- Furchtgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288:373-6.
- Lupinskaya ZA, Zarifyan AG, Gurovich TT, et al. Endothelium. Function and dysfunction. Bishkek: Kyrgyz State Medical Academy, 2008. p. 373. (In Russ.) Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Т. и др. Эндотелий. Функция и дисфункция. Бишкек: КРСУ, 2008. 373 с. ISBN 978-9967-05-448-6.
- Vita J.A., Keaney J.F. Endothelial function. *Circulation.* 2011;124(25):e906-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078824.
- Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:511-40. doi:10.1007/5584_2016_90.
- Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int J Biol Sci.* 2013; 9(10):1057-69. doi:10.7150/ijbs.7502.
- Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. Regionalnoe krovoobrasheniye i mikrotsirkulyaciya. 2017;16(1):4-15. (In Russ.) Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(1):4-15. doi:10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
- Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med.* 1990;323(1):22-7. doi:10.1056/NEJM199007053230105.
- Bauer UE, Briss PA, Goodman RA, et al. Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *Lancet.* 2014;384:45-52. doi:10.1016/S0140-6736(14)60648-6.
- Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18(6):775-89. doi:10.1177/1741826711398179.
- Li LJ, Geng SR, Yu CM. Endothelial dysfunction in normotensive Chinese with a family history of essential hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension.* 2005;27(1):1-8. doi:10.1081/CEH-20004424.
- Zanina EV, Chistyakova GN, Gazieva LA. Endothelial function in term infants born to women with hypertension. *Pediatrics.* 2013;92(2):21-3. (In Russ.) Занина Е.В., Чистякова Г.Н., Газиева Л.А. Функциональное состояние эндотелия у доношенных новорожденных, родившихся от женщин с гипертонической болезнью. Педиатрия. 2013;92(2):21-3.
- Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation.* 1996;94(6):1298-303. doi:10.1161/01.cir.94.6.1298.
- Bond VJ, Becknel K, Kumar K, et al. Association of Endothelial Function with Parental Hypertension in Normotensive-Obese African-American Women: A Pilot Study. *Adv Prev Med.* 2019;2019:5854219. doi:10.1155/2019/5854219.
- Schlaich MP, Parnell MM, Ahlers BA, et al. Impaired L-arginine transport and endothelial function in hypertensive and genetically predisposed normotensive subjects. *Circulation.* 2004;110:3680-6. doi:10.1161/01.CIR.0000149748.79945.52.
- Flammer AJ, Luscher TF. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch.* 2010;459(6):1005-13. doi:10.1007/s00424-010-0822-4.
- Hirst A, Marshall JM. Endothelium-dependent and cyclooxygenase-dependent cutaneous vasodilatation is blunted in young men with hypertensive parents. *J Hypertens.* 2018;36(11):2140-7. doi:10.1097/HJH.0000000000001794.
- Zizek B, Poredos P, Videcnik V. Endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *Heart.* 2001;85(2):215-7. doi:10.1136/heart.85.2.215.
- Dow CA, Stauffer BL, Greiner JJ, et al. Influence of habitual high dietary fat intake on endothelium-dependent vasodilation. *Appl Physiol Nutr. Metab.* 2015;40(7):711-5. doi:10.1139/apnm-2015-0006.
- Edwards DG, Farquhar WB. Vascular effects of dietary salt. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2015;24(1):8-13. doi:10.1097/MNH.0000000000000089.
- Ozok MA, Rahman AM, Murrow JR, et al. Differences in vascular nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor bioavailability in blacks and whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1320-7. doi:10.1161/ATVBAHA.113.303136.
- Zhang Y, Thompson AM, Tong W, et al. Biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction and risk of hypertension among Inner Mongolians in China. *J Hypertens.* 2010;28(1):35-40. doi:10.1097/HJH.0b013e3283324650.
- Vatutin NT, Skeyannaya EV. Endothelial dysfunction as a risk factor of arterial hypertension progression. *The Siberian Medical J.* 2017;32(4):23-7. (In Russ.) Ватулин Н.Т., Скеянная Е.В. Дисфункция эндотелия сосудов как фактор риска развития артериальной гипертензии. Сибирский медицинский журнал. 2017;32(4):23-7. doi:10.29001/2073-8552-2017-32-4-23-27.
- Murakami T, Arai Y. Endothelial dysfunction accelerates hypertensive evolution. *JACC.* 2002;39(Supplement 1) 222. doi:10.1016/S0735-1097(02)80989-5.
- Caballero-Eraso C, Muñoz-Hernández R, Asensio Cruz M, et al. Relationship between the endothelial dysfunction and the expression of the β 1-subunit of BK channels in a non-hypertensive sleep apnea group. *PLoS One.* 2019;14(6):e0217138. doi:10.1371/journal.pone.0217138.
- Jin ZN, Wei YX. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(4):333-43. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.020.
- Schwarz EI, Puhan MA, Schlatter C, et al. Effect of CPAP therapy on endothelial function in obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2015;20(6):889-95. doi:10.1111/resp.12573.
- Ribeiro MO, Antunes E, de Nucci G, et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: a new model of arterial hypertension. *Hypertension.* 1992;20(3):298-303. doi:10.1161/01.hyp.20.3.298.
- Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide and pathogenic mechanisms involved in the development of vascular diseases. *Arch Pharm Res.* 2009;32(8):1103-8. doi:10.1007/s12272-009-1801-1.
- Bernátová I, Pechánová O, Babál P, et al. Wine polyphenols improve cardiovascular remodeling and vascular function in NO-deficient hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282(3):H942-8. doi:10.1152/ajpheart.00724.2001.
- Dillenburg DR, Mostarda C, Moraes-Silva IC, et al. Resveratrol and grape juice differentially ameliorate cardiovascular autonomic modulation in L-NAME-treated rats. *Auton Neurosci.* 2013;179(1-2):9-13. doi:10.1016/j.autneu.2013.06.002.
- Nakmareong S, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, et al. Tetrahydrocurcumin alleviates hypertension, aortic stiffening and oxidative stress in rats with nitric oxide deficiency. *Hypertens Res.* 2012;35(4):418-25. doi:10.1038/hr.2011.180.
- Angus JA, Lew MJ. Interpretation of the acetylcholine test of endothelial cell dysfunction in hypertension. *J Hypertension.* 1992;10(7):S179-86.
- Valente FM, Vespasiano P, et al. Endothelial Changes in Individuals with Prehypertension. *Curr Hypertens Rev.* 2016;12(2):134-8.
- Weil BR, Westby CM, Greiner JJ, et al. Elevated endothelin-1 vasoconstrictor tone in prehypertensive adults. *Can J Cardiol.* 2012;28(3):347-53. doi:10.1016/j.cjca.2011.11.006.
- Versari D, Daghini E, Virdis A, et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br J Pharmacol.* 2009;157(4):527-36. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00240.x.
- Lamping KG, Dole WP. Acute hypertension selectively potentiates constrictor responses of large coronary arteries to serotonin by altering endothelial function in vivo. *Circ Res.* 1987;61(6):904-13. doi:10.1161/01.res.61.6.904.
- Miller MJS, Pinto A, Mullane KM. Impaired endothelium-dependent relaxations in rabbits subjected to aortic coarctation hypertension. *Hypertension.* 1987;10(2):164-70. doi:10.1161/01.hyp.10.2.164.
- Luscher TF, Vanhoutte PM, Raj L. Antihypertensive treatment normalizes decreased endothelium-dependent relaxations in rats with salt-induced hypertension. *Hypertension.* 1987;9(6 Pt 2):III193-7. doi:10.1161/01.hyp.9.6_pt_2.iii193.
- Hongo K, Nakagomi T, Kassell NF, et al. Effects of aging and hypertension on endothelium-dependent vascular relaxation in rat carotid artery. *Stroke.* 1988;19(7):892-7. doi:10.1161/01.str.19.7.892.
- Takase H, Moreau P, Küng CF, et al. Antihypertensive therapy prevents endothelial dysfunction in chronic nitric oxide deficiency. Effect of verapamil and trandolapril. *Hypertension.* 1996;27(1):25-31. doi:10.1161/01.hyp.27.1.25.
- Lüscher TF, Dohi Y, Tschudi M. Endothelium-dependent regulation of resistance arteries: alterations with aging and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;19 Suppl 5:S34-42.
- Angus JA, Jennings GL, Sudhir K. Enhanced contraction to noradrenaline, serotonin and nerve stimulation but normal endothelium-derived relaxing factor response in skin small arteries in human primary hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl.* 1992;19:39-47.
- Deng LY, Li JS, Schiffrin EL. Endothelium-dependent relaxation of small arteries from essential hypertensive patients: mechanisms and comparison with normotensive

- subjects and with responses of vessels from spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci (Lond)*. 1995;88(6):611-22.
45. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. *Hypertension*. 1998;31(1 Pt 2):335-41. doi: 10.1161/01.hyp.31.1.335.
46. Andrianov EN, Ryvkin AI, Busova OA, et al. The relationship of the hemodynamic profile and the functional state of the vascular endothelium in adolescents with high normal blood pressure. *Pediatriya*. 2008;87(2):15-8. (In Russ). Андрианова Е. Н., Рывкин А. И., Бусова О. А. и др. Взаимосвязь гемодинамического профиля и функционального состояния сосудистого эндотелия у подростков с высоким нормальным артериальным давлением. *Педиатрия*. 2008;87(2):15-8.
47. Juonala M, Viikari JS, Ronnema T, et al. Elevated blood pressure in adolescent boys predicts endothelial dysfunction: the cardiovascular risk in young Finns study. *Hypertension*. 2006;48(3):424-30. doi:10.1161/01.HYP.0000237666.78217.47.
48. Shimbo D, Muntner P, Mann D, et al. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2010;55(5):1210-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143123.
49. Lytsy P, Lind L, Sundström J. Endothelial function and risk of hypertension and blood pressure progression: The prospective investigation of the vasculature in Uppsala seniors. *Journal of Hypertension*. 2013;31(5):936-9. doi:10.1097/HJH.0b013e32835ed5a0.
50. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*. 1999;100(11):1194-202. doi:10.1161/01.cir.100.11.1194.
51. Schiffrin EL, Deng LY. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and β -blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension*. 1995;25(4 Pt 2):699-703. doi:10.1161/01.hyp.25.4.699.
52. Tang EH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? *Pflugers Arch*. 2010;459(6):995-1004. doi: 10.1007/s00424-010-0786-4.
53. Bleakley C, Hamilton PK, Pumb R, et al. Endothelial Function in Hypertension: Victim or Culprit? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(8):651-4. doi:10.1111/jch.12546.
54. Lilly B. We have contact: endothelial cell-smooth muscle cell interactions. *Physiology*. 2014;29(4):234-41. doi:10.1152/physiol.00047.2013.
55. Badri KR, Yue M, Carretero OA, et al. Blood pressure homeostasis is maintained by a P311-TGF-beta axis. *J Clin Invest*. 2013;123(10):4502-12. doi:10.1172/JCI69884.
56. Kimura C, Konishi S, Hasegawa M, et al. Development of vascular smooth muscle contractility by endothelium-derived transforming growth factor beta proteins. *Pflugers Arch*. 2014;466(2):369-80. doi:10.1007/s00424-013-1329-6.
57. Viridis A, Taddei S. Endothelial dysfunction in resistance arteries of hypertensive humans. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2016;67(6):451-7. doi:10.1097/FJC.0000000000000362.
58. Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional heterogeneity of the endothelium (the review). *Arterial Hypertension*. 2017;23(2):88-102. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102.
59. Dai G, Kaazempur-Mofrad MR, Natarajan S, et al. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and resistant regions of human vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(41):14871-6. doi:10.1073/pnas.0406073101.
60. Redmond EM, Cahill PA, Sitzmann JV. Flow-mediated regulation of G-protein expression in cocultured vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(1):75-83.
61. Kuchan MJ, Frangos JA. Shear stress regulates endothelin-1 release via protein kinase C and cGMP in cultured endothelial cells. *Am J Physiol*. 1993;264(1 Pt 2):H150-6. doi:10.1152/ajpheart.1993.264.1.H150.
62. Jacob M, Rehm M, Loetsch M, et al. The endothelial glycocalyx prefers albumin for evoking shear stress-induced, nitric oxide-mediated coronary dilatation *J Vasc Res*. 2007;44(6):435-43. doi:10.1159/000104871.
63. Zweier JL, Talukder MA. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2006;70(2):181-90. doi:10.1016/j.cardiores.2006.02.025.
64. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, et al. Microcirculation in Hypertension: A New Target for Treatment? *Circulation*. 2001;104(6):735-40. doi:10.1161/hc3101.091158.
65. Cardona A, Kondapally Seshasai SR, Davey J, et al. A meta-analysis of published studies of endothelial dysfunction does not support its routine clinical use. *Int J Clin Pract*. 2015;69(6):649-58. doi:10.1111/ijcp.12630.