

УДК 616.432-006.55-008.1-092

ХАЛИМОВА З.Ю., ХОЛОВА Д.Ш., УРМАНОВА Ю.М., АЛИЕВА Д.А., АЛИМУХАМЕДОВА Г.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии МЗ РУз  
Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан

## ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРОМОУТЕР РАЗВИТИЯ НЕАКТИВНОЙ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

**Резюме.** В последние десятилетия в клиническую нейроэндокринологию внедрен новый термин — «дисфункция эндотелия». Она играет существенную роль в генезе многих цереброваскулярных заболеваний головного мозга. В большинстве исследований данный термин используется как синоним дисбаланса эндотелиального синтеза NO, который является сигнальным фактором, участвующим в опосредовании его функции. NO способен как ингибировать, так и активировать апоптоз, усиливать процессы ангиогенеза, неоангиогенеза, повышать уровень пролиферации и метастазирования опухолевых клеток. В обзоре рассматривается возможная патогенетическая роль дисфункции эндотелия в развитии неактивной аденомы гипофиза.

**Ключевые слова:** неактивная аденома гипофиза, патогенез, дисфункция эндотелия.

Несмотря на внедрение перспективных высокотехнологичных методов диагностики (компьютерной и магнитно-резонансной томографии, иммуно- и радиологических, клеточно-молекулярных исследований), клиническое выявление нарушений, связанных с доброкачественными опухолями головного мозга, остается серьезной проблемой как в современной нейроэндокринологии, так и в системе здравоохранения в целом [13, 14]. Значительной частью этой проблемы являются неактивные аденомы гипофиза (НАГ) — формы доброкачественных моноклональных опухолей аденогипофиза [3, 18]. Согласно результатам клинических наблюдений, гистологических исследований аутопсийного материала, НАГ относятся к недиагностируемым опухолям головного мозга [9]. В литературе используются также термины «НАГ гормонально-инертные», «клинически функционально-неактивные (clinically nonfunctioning adenomas), или скрытые (silent), аденомы» [3, 19]. В ходе гистологических исследований аутопсийного материала выявлено, что среди всех опухолей гипофиза распространенность НАГ составляет от 22,5–27 [19] до 25–43 % [13], а при супраселлярной локализации их число возрастает до 70 % [14]. НАГ может встречаться у 20 % здоровых людей, в возрасте до 20 лет диагностируется у 3,5–8,5 % обследуемых, а в возрасте 50–60 лет клинически нефункционирующие аденомы определяются у 30 % обследованных. Среди причин высокой распространенности НАГ большинство исследователей указывают на

недостаточность знаний о патогенезе заболевания на генетическом, клеточно-молекулярном, субклеточном уровне [19].

В последние десятилетия в клиническую нейроэндокринологию прочно внедрился новый термин — «дисфункция эндотелия» (ДЭ) [13, 17]. Она играет существенную роль в генезе многих цереброваскулярных патологий головного мозга. В большинстве исследований данный термин используется как синоним дисбаланса эндотелиального синтеза NO, который является сигнальным фактором, участвующим в опосредовании его функции, и основное его количество, образуемое в организме, продуцируется именно в эндотелии [13, 14]. В настоящее время трудно назвать функцию организма, в регуляции которой NO не принимал бы активного участия, поскольку постоянно осуществляется регуляция тонуса сосудов [5], болевой рецепции [22] и системы иммунитета [9, 22]. Доказано, что NO обладает антитромболитическим и антиагрегационным действием, участвует в процессах воспаления и ангиогенеза, в основе которых лежит активация и агрегация нейтрофилов [13, 22]. Установлено, что эндотелий не просто образует барьер

Адрес для переписки с авторами:

Халимова З.Ю.

E-mail: zam-nar777@mail.ru.

© Халимова З.Ю., Холова Д.Ш., Урманова Ю.М., Алиева Д.А., Алимухамедова Г.А., 2015

© «Международный эндокринологический журнал», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

между кровью и интимой сосудов головного мозга, но и вырабатывает ряд вазоактивных веществ, регулирующих местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус [7, 20].

Находясь в непосредственном контакте с кровью, эндотелий получает сигналы как гуморальным путем (под воздействием циркулирующих в крови веществ, рецепторы к которым находятся на ламинальной поверхности эндотелия), так и при непосредственном взаимодействии клеток крови с чувствительными структурами эндотелиоцитов и при изменении напряжения сдвига (при изменении линейной скорости кровотока) [7]. Это позволяет отнести данную систему NO к стресс-лимитирующей [13, 14].

Основная мишень NO в сосудистой стенке — гуанилциклаза, которая активирует аденилатциклазу и увеличивает образование цАМФ в гладкомышечных клетках, что и вызывает вазодилатацию [6].

Важной представляется способность NO экспрессировать синтез ряда важнейших белков и ферментов как на уровне транскрипции, так и на уровне трансляции: это стресс-белки, ферритин, белки антиоксидантной защиты, ядерный белок p53, ответственный за блокаду опухолевых образований и апоптоз [8, 22]. Также NO может влиять на активность многих белков и ферментов — гуанилатциклазы, рибонуклеотидредуктазы, компонентов дыхательной цепи митохондрий и микросом, фактора транскрипции NFκB, цитохрома P-450, белков ионных каналов [13, 16]. Наряду с регуляторными функциями NO проявляет и цитотоксическую активность как один из основных компонентов клеточно-гуморального звена иммунитета и цитокинов [21, 22]. Установлено, что высокие концентрации NO проявляют прямое цитотоксическое и иммуногенное действие, под его влиянием происходит резкая вазодилатация, усиливается сосудистая проницаемость, формируется отек и последующее развитие воспалительной реакции [4, 9].

В последние годы установлено, что NO, продуцируемый eNOS, также играет большую роль в воспалении, регулируя экспрессию NFκB и COX-2 [9, 13]. NO способен как ингибировать, так и активировать апоптоз [14, 21], усиливать процессы ангиогенеза, неоангиогенеза, повышать уровень пролиферации и метастазирования опухолевых клеток. Так, ряд опухолевых клеток головного мозга eNOS вызывает апоптоз [14, 17]. Имеются сведения, которые показывают, что eNOS может подавлять апоптоз и увеличивать выживание клеток с помощью Vcl-2-пути и цГМФ [16, 20, 21]. Установлено, что при связывании p53 с eNOS происходит снижение транскрипции промотора eNOS [8, 14], что указывает на его прямое участие в механизмах проапоптотического и противоопухолевого действия. Следовательно, можно полагать, что ингибирование

eNOS может выступать одним из звеньев механизмов формирования НАГ. Следует отметить, что двойственность функций NO в регуляции процесса апоптоза зависит от уровня его синтеза и взаимодействия с ионами металлов, тирозином, реактивными кислородными радикалами [3, 13]. Длительная экспрессия NO действует как проапоптотический модулятор посредством высвобождения цитохрома C в цитозоль, увеличения экспрессии гена p53 и изменения продукции белков Vcl-2 [11, 22]. Вместе с тем низкие или физиологические концентрации NO защищают клетки от апоптоза [19].

В последние годы появились сообщения о взаимодействии NO и белков теплового шока (шаперонов-HSP70) [2, 5]. Способность к шаперонингу (облегчение сворачивания, сборки и разборки других белков) заложена в структуре самих белков, которая позволяет им осуществлять циклическое АТФ/АДФ-зависимое связывание с другими белками. HSP образуют комплексы с белками ядрышка ДНК — репликативным иницирующим комплексом, клатрином, белком p53, фактором транскрипции, белками микротабул [2, 22]. Уникальность HSP состоит в том, что они играют значительную роль в повышении устойчивости генетического аппарата биосинтеза белка к повреждающим воздействиям [22]. Эти белки участвуют в предотвращении апоптотической гибели клетки [5, 14]. Смысл накопления HSP в ядре после повреждения клетки заключается в защите генетического материала, в частности в ограничении деградации прерибосом, восстановлении структуры и функции ядрышек, экранировании нуклеазодоступных участков ДНК. Семейство стресс-белков HSP70, регуляцию которых осуществляет NO, ограничивает повреждение клеток, адаптируя организм к гипоксии [4–6]. Обнаружена связь между содержанием HSP и формированием толерантности тканей мозга к нейротоксическому действию NO, а также связывание с аномально локализованным цитохромом C, что служит проявлением их ярко выраженных цитопротективных свойств, немаловажных для больных с новообразованиями [13, 14]. NO активирует синтез этих протекторных стресс-белков. В данном случае это означает, что NO-зависимая активация HSP70 может составлять важный механизм антимутантной защиты клеток путем подавления экспрессии iNOS за счет снижения активации фактора транскрипции iNOS (NFκB) [6, 22]. Смысл этого явления состоит в ограничении гиперэкспрессии NO и его цитотоксического, мутагенного действия [6, 7], что, по-видимому, может происходить при формировании доброкачественных опухолей головного мозга, в том числе и при НАГ. В настоящее время доказано, что NO синтезируется из L-аргинина под влиянием трех изоформ NO-синтазы: двух конститутивных — эндотелиальной (eNOS) и нейрональной (nNOS) и одной индуцибельной (iNOS) [13, 14]. Они осуществляют реакцию со-

единения молекулярного кислорода с атомом азота в терминальной гуаниновой группе L-аргинина [8, 17]. Одновременно, помимо NO, как следует из схемы уравнения  $2\text{Arg} + 3\text{NADPH} + 4\text{O}_2 + 3\text{H}^+ = 2\text{Cit} + 2\text{NO} + 3\text{NADP} + 4\text{H}_2\text{O}$ , образуется соответствующее количество L-цитруллина, который затем вновь рециркулируется, пополняя внутриклеточные запасы L-аргинина [1, 13]. Отмечено, что все три изоформы NO имеют сходную структуру и осуществляют свое действие на наличие множества кофакторов, в том числе флавинов, NADPH, тетрагидриобиптрина ( $\text{H}_4\text{B}$ ) [13]. Показано, что eNOS и nNOS регулируются кальцием и повышаются после воздействия любого стимула, вызывающего увеличение его концентрации в клетке (ацетилхолина, брадикинина, тромбина, серотонина), а также физических факторов, включая поток крови и пульсовое давление [7, 14]. nNOS представлена в 2 % нейронов мозга [13, 14]. Наиболее высокая активность этого изоэнзима определяется в мозжечке, среднем мозге, стриатуме, коре, гиппокампе и продолговатом мозге. Значительное количество NO выявлено в гипофизе [7, 8]. продуцируемый в нейронах NO является нейротрансмиттером и играет важную роль в регуляции мозгового кровообращения [9, 13]. В головном мозге iNOS не обнаружена. Существует мнение, что увеличение содержания iNOS происходит в ответ на гипоксию, когда возрастает активность nNOS, а уровень eNOS в сосудах мозга падает [14]. Гиперпродукция NO в нейронах вызывает их повреждение и гибель (как за счет некроза, так и за счет индукции апоптоза) [2, 5]. Снижение продукции NO в эндотелии церебральных сосудов приводит к вазоконстрикции, что усиливает гипоксию [6, 8]. Одновременно повышается концентрация в нейрональной ткани ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , что ведет к угнетению трансмиссионной передачи возбуждения, нарушению передачи нервного импульса через синапс [3]. Имеются сведения, что NO играет существенную роль в регуляции уровня допамина в гипофизе [19]. Следовательно, нарушение активности eNOS может служить важной причиной угнетения нейротрансмиссионной передачи сигналов на дофаминовые ( $\text{D}_2$ ) рецепторы. Вместе с тем известно, что стимуляция дофаминергических  $\text{D}_2$ -рецепторов осуществляется с помощью кальцийзависимого механизма [2]. Угнетение eNOS и стимуляция iNOS будут способствовать снижению нейротрансмиссионной передачи сигналов на дофаминовые ( $\text{D}_2$ )-рецепторы, тем самым влияя на тяжесть и прогрессирование патологического процесса и клинического проявления НАГ.

Как показывают исследования, iNOS в норме практически отсутствует в головном мозге [13]. Уровень iNOS в головном мозге возрастает при нейродегенеративных расстройствах, болезни Альцгеймера, после перенесенных травм головного мозга, при опухолях головного мозга [13, 14]. Ген iNOS человека локализован в 17-й хромосоме и под

действием стимулов продуцирует NO в количествах, в 100–1000 раз превышающих его продукцию eNOS в норме [12, 14]. Реакция систем генерации NO на гипоксию имеет клеточную и тканевую специфичность [10, 15]. Так, в мозге в ответ на острую гипоксию происходит увеличение продукции NO в коре, гиппокампе, гипоталамусе и мозжечке [7, 8]. При этом в перечисленных выше структурах увеличивается содержание нейрональной NOS (nNOS) и индуцибельной NOS (iNOS), тогда как содержание эндотелиальной NOS (eNOS) в сосудах мозга падает [7, 13]. Повышение продукции NO в клетках мозга вызывает их повреждение и гибель. В то же время снижение продукции NO в эндотелии сосудов мозга приводит к вазоконстрикции, что еще сильнее затрудняет доступ кислорода к мозгу [22].

Гиперпродукция NO в мозге в ответ на острое гипоксическое воздействие имеет избирательный характер [12, 22]. Это очень важно учитывать при попытках ограничить гипоксические повреждения за счет ограничения продукции NO с помощью неспецифического воздействия на различные изоформы NOS [8, 14]. Если заблокированной окажется eNOS, это может привести не к защите от гипоксии, а, напротив, к усилению ее повреждающего действия [13, 14].

В недавних исследованиях показано, что гиперэкспрессия NO является важным фактором опухолевого роста [13, 22]. В организме человека и животных процессы образования и утилизации NO сбалансированы и находятся под детерминированным генетическим контролем [22]. Вместе с тем внешние факторы, такие как стресс, химические соединения, вариации геомагнитного поля, травмы головного мозга, заболевания щитовидной железы, печени, почек, мочеполовой системы, нейроэндокринопатии и т.д., способны нарушать равновесие в системе, и тогда возможны неблагоприятные для органов и тканей организма последствия в виде роста опухолей, стимуляции пролиферативных и гиперпластических процессов [13, 14, 22]. Система детоксикации NO закладывается еще во внутриутробном периоде во время формирования того или иного органа. Если уровень действия внешних факторов в этот период был низким, то в организме матери и плода образуется повышенное количество NO и индуцируется высокая активность генов, связанных с системой детоксикации [20]. Поэтому в случаях, например, рака молочной железы или опухоли мочевого пузыря риск возникновения опухолей сдвигается на более поздний период, т.е. имеет место отрицательная зависимость между уровнем действия отрицательных факторов внешней среды в околонатальный период и временем обнаружения опухолей у взрослого человека [13].

Следовательно, ДЭ может быть важным пусковым фактором развития НАГ без клинических проявлений заболеваний. В настоящее время ДЭ считается предиктором высокого риска церебральных

нарушений [13, 14]. В многочисленных исследованиях показано, что неблагоприятное воздействие практически всех известных факторов риска патологий мозга реализуется через ДЭ [12, 13].

В настоящее время активно изучается связь наследственно-генетической предрасположенности к НАГ с полиморфизмом большого числа генов-кандидатов, кодирующих белки, вовлеченные в различные механизмы этого заболевания [3, 18]. Одним из генов-кандидатов, роль которого широко обсуждается при развитии различных патологических состояний, является ген eNOS [16, 22]. Установлено, что ген eNOS локализован в хромосоме 7q 35–36 и кодирует белок, состоящий из 1203 аминокислот [20]. В экзонах и интронах гена eNOS обнаружено несколько полиморфных участков, среди которых наиболее изучены два, а именно мини-сателлитный повтор в интроне 4 (eNOS-4a/4b-полиморфизм) и мутация в положении 298 белковой нуклеотидной последовательности, ведущей к замене остатка глутаминовой кислоты на аспарагиновую (Glu 298 Asp) [22]. Выявлено, что встречаемость аллели 4a прямо ассоциирована с наличием сосудистых нарушений, в то время как у здоровых людей этой мутации практически нет [21, 22]. Установлено, что полиморфизм в интроне-4 представлен двумя аллелями: аллелью b, в которой имеется 5 повторяющихся фрагментов 27 bp, и аллелью a, в которой только 4 повтора. Имеются сведения, что aa-генотипу соответствует максимальный уровень базального NO, а у людей с bb-генотипом уровень NO приблизительно в 2 раза ниже, гетерозиготы занимают промежуточное строение [13, 14]. Обнаружена достоверно большая частота аллели a у пациентов с ДЭ по сравнению со здоровыми [13]. У гомозиготных по аллели b обнаружено нарушение антикоагулянтной функции эндотелия [10].

Таким образом, при развитии НАГ происходят значительные изменения синтеза NO в головном мозге, в том числе и в аденогипофизе. Заманчивой представляется гипотеза о том, что имеется универсальный механизм влияния семейно-наследственного и неблагоприятных внешних и внутренних факторов среды на эндотелий, когда конечным звеном любого повреждения является нарушение синтеза NO. Эта гипотеза имеет ряд косвенных доказательств: данные о возможности развития опухолевого процесса в головном мозге, повышения NO и ONO<sup>2-</sup> как факторов промоции пролиферативных и гиперпластических процессов, развитии мутагенных эффектов в нейрональных структурах головного мозга. Однако нельзя исключить возможность вторичного повреждения NOS-системы при НАГ. В настоящее время нет реальных доказательств связи нарушений полиморфизма генов-кандидатов NOS в развитии НАГ. Все это подчеркивает актуальность проблемы и необходимость проведения углубленного целенаправленного по-

иска в данном направлении. Дальнейшие исследования по выявлению связи уровня синтеза NO с клиническими исходами НАГ, а также оценка влияния различных способов терапии на активность NOS внесут ясность в данную проблему и позволят с новых позиций повысить эффективность лечения.

## Список литературы

1. Зинчук В.В. Дисфункция эндотелия и кислородсвязывающие свойства гемоглобина // *Кардиология*. — 2009. — № 7–8. — С. 81–89.
2. Кайгородова Е.В., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Влияние шаперона HSP27 на апоптоз опухолевых клеток типа ТНР-Т // *Бюл. эксп. биол. и мед.* — 2012. — Т. 154, № 7. — С. 87–90.
3. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. *Эндокринология: Пер. с англ. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко*. — М.: Рид Элсивер, 2010. — 427 с.
4. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // *Пат. физиол.* — 2011. — № 1. — С. 3–19.
5. Маслов Л.Н. Триггерный механизм нейропротективного эффекта ишемического preconditionирования // *Пат. физиол. и эксп. тер.* — 2011. — № 2. — С. 47–57.
6. Маслов Л.Н., Халипулин Х.Г., Пей Ж.-М., Жанг И. Роль белков теплового шока в механизме кардиопротекторного эффекта транзиторной гипертермии и отсроченного preconditionирования // *Пат. физиол. и эксп. тер.* — 2011. — № 4. — С. 64–73.
7. Пшенникова М.Г. Роль генетических особенностей организма в устойчивости к повреждающим воздействиям и в защитных эффектах адаптации // *Пат. физиол.* — 2011. — № 4. — С. 7–16.
8. Раевская Т.А., Гончарова С.А., Коновалова Н.П. и др. Влияние донора оксида азота, модулятора лекарственной устойчивости опухолей на гибель клеток и экспрессию белка p53 // *Бюл. экс. биол. и мед.* — 2009. — № 4. — С. 401–403.
9. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканич М.А. *Нейроэндокринные опухоли*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 240 с.
10. Стародубцева М.Н. Пероксинитрит в физиологии и патологии клеток крови. — М.: Медицина, 2011. — 200 с.
11. Судаков К.В. От молекул и генов к функциональным системам // *Пат. физиол.* — 2011. — № 4. — С. 3–6.
12. Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Березикова Е.Н. и др. Полиморфизм генов eNOS и iNOS при хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. — 2010. — № 4. — С. 23–30.
13. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш. Влияние активности функции NO-системы на развитие дисфункции эндотелия у больных с риском развития НАГ // *Журнал теоретической и клинической медицины*. — 2012. — № 2. — С. 210–217.
14. Холова Д.Ш., Хамедова Ф.С. Влияние каберголина на активность NO-системы эритроцитов в динамике терапии больных с семейно-наследственным анамнезом неактивной аденомы гипофиза // *Сборник тезисов Всероссийского конгресса эндокринологов*. — М., 2012. — С. 460.
15. Чернова А.А., Никулина С.Ю., Шульман В.А. и др. Полиморфизм генов  $\alpha\beta$ -адренергического рецептора и эндо-



телиальной NO-синтазы в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла // *Кардиология*. — 2011. — № 6. — С. 55-59.

16. Чехонин В.П., Шеин С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза // *Вестн. РАМН*. — 2012. — № 2. — С. 23-33.

17. Ямианов В.А. О роли полимеразной окиси азота в онкопатологии // *Вопр. онкол.* — 2010. — № 6. — С. 719-721.

18. Alexandr J.M., Bikkal B.M., Zervas N.T. Clinical nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin // *J. Clin. Invest.* — 2009. — Vol. 86, № 1. — P. 336-340.

19. Alyea R.A., Watson C.S. Nongenetic mechanism of physiological estrogen — mediated dopamine efflux // *Eur. J. Neurosci.* — 2009. — № 10. — P. 59-65.

20. Mekted S. Update in pituitary disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 331-338.

21. Peltier M.R., Faux D.S., Hamblin S.D. et al. Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells of women with a history of preterm birth // *J. Reprod. Immunol.* — 2010. — Vol. 84. — P. 111-116.

22. Tichomirova M.A. Familial pituitary adenomas // *J. Int. Med.* — 2009. — № 1. — P. 29-33.

Получено 30.07.15 ■

Халімова З.Ю., Холова Д.Ш., Урманова Ю.М., Алієва Д.А., Алімухамедова Г.А.

Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр ендокринології МОЗ РУз, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

Ташкентський педіатричний медичний інститут, Республіка Узбекистан

#### ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ ЯК МОЖЛИВИЙ ПРОМОУТЕР РОЗВИТКУ НЕАКТИВНОЇ АДЕНОМИ ГІПОФІЗА

**Резюме.** В останні десятиліття в клінічну нейроендокринологію впроваджено новий термін — «дисфункція ендотелію». Вона відіграє істотну роль у генезі багатьох цереброваскулярних захворювань головного мозку. У більшості досліджень цей термін використовується як синонім дисбалансу ендотеліального синтезу NO, який є сигнальним чинником, що бере участь в опосередкуванні його функції. NO здатний як інгібувати, так і активувати апоптоз, посилювати процеси ангиогенезу, неоангиогенезу, підвищувати рівень проліферації і метастазування пухлинних клітин. В огляді розглядається можлива патогенетична роль дисфункції ендотелію в розвитку неактивної аденоми гіпофіза.

**Ключові слова:** неактивна аденома гіпофіза, патогенез, дисфункція ендотелію.

Khalimova Z.Yu., Kholova D.Sh., Urmanova Yu.M., Alieva D.A., Alimukhamedova G.A.

Tashkent Pediatric Medical Institute, Specialized Research and Practice Medical Center of Endocrinology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

#### THE ENDOTHELIUM DYSFUNCTION AS A POSSIBLE PROMOTER OF DEVELOPMENT OF NON-FUNCTIONAL PITUITARY ADENOMA

**Summary.** Recently the term of endothelial dysfunction has obtained a wide circulation in clinical neuroendocrinology. The phenomenon plays a significant role in genesis of many cerebrovascular brain pathological conditions. In most studies it is used as a synonym for imbalance of endothelial synthesis of NO, a signaling factor participating in mediation of its function. NO is able both to inhibit and activate apoptosis, to enhance angiogenesis and neoangiogenesis as well as to increase proliferation level and tumor cell metastasis. The review considers a possible pathogenetic role of endothelial dysfunction in non-functional pituitary adenoma development.

**Key words:** non-functional pituitary adenoma, endothelial dysfunction.