



УДК 616.13[16:611.018.74]-008

Н. А. Золотарьова, М. І. Романченко

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ: ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ, МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.13[16:611.018.74]-008

Н. А. Золотарева, М. И. Романченко

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ, МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Представленная работа посвящена исследованиям по эндотелиальной дисфункции, механизмам ее формирования, наиболее часто используемым методам ее определения, результатам по их информативности при различной патологии. Собственный анализ чувствительности и специфичности представленных методов позволил сделать вывод, что совместное определение эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой реактивности сосудов и подсчета циркулирующих эндотелиоцитов является наиболее чувствительным (88 %) и специфичным (100 %) способом оценки дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, циркулирующие эндотелиоциты.

UDC 616.13[16:611.018.74]-008

N. A. Zolotariova, M. I. Romanchenko

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION: DIAGNOSTIC VALUE, METHODS OF DETERMINING

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Background. Endothelial dysfunction is considered to be a disruption in any of endothelial functions, leading to endothelial activation and subsequent development of atherosclerosis. Taking into account growing importance of early cardiac disease diagnostics, endothelial dysfunction can be used as a marker of developing atherosclerosis. The most frequent methods are ultrasound brachial artery dilatation assessment, circulating endotheliocytes count, endothelin-1, von Willebrand factor and TNF- α concentration measurement, proinflammatory (IL-1, IL-2, IL-5, IL-7, IL-12) and antiinflammatory (IL-4, IL-10) interleukins concentration measurement.

Methods and results. Data of 10 healthy adult volunteers and 37 patients with cardiac pathology were analyzed. Sensitivity and specificity of endothelium-dependent and -independent vasodilatation and circulating endothelial cells count was determined according to standard procedure.

Conclusion. Analysis of the sensitivity and specificity of the presented methods led to the conclusion that the joint determination of endothelium-dependent and -independent vasodilatation and counting circulating endothelial cells is the most sensitive (88%) and specific (100%) method of assessing presence of endothelial dysfunction.

Key words: endothelial dysfunction, circulating endothelial cells.

Як стало відомо останнім часом, ендотелій судинної стінки є не просто бар'єром, який розділяє середовища організму, але і виконує низку багатогранних регуляторних функцій [1]. Він бере активну участь у регуляції судинного тону, служить посередником у

багатьох транспортних процесах, контролює проліферацію гладком'язових клітин, активно впливає на процеси тромбоемболії та фібринолізу, бере участь в імунній відповіді та розвитку запального процесу будь-якої локалізації. Порушення якої-небудь із нормаль-

них функцій ендотелію прийнято називати дисфункцією ендотелію (ДЕ).

Крім власне бар'єрної функції, ендотелій є важливим елементом локального гемостазу, проявляючи про- й антикоагулянтну активність, здатний регулювати тонус судини, екс-



пресувати на своїй поверхні цитокіни для адгезії імунних клітин, секретувати речовини для стимуляції або пригнічення проліферативних процесів й ангіонеогенезу [2].

Слід зазначити, що регуляторна функція ендотелію — найбільш складна і, отже, найбільш вразлива. В ендотеліальних клітинах міститься безліч субстратів, що забезпечують різні функції судини: її тонус (NO, ендотелін-1, ангіотензинперетворювальний фермент, EDRF, простациклін, тромбоксан A_2), вплив на систему згортання крові та фібринолізу (фактор Віллебранда (ФВ), тканинний тромбoplastин), запалення й імунологічну реактивність (молекули адгезії ICAM-1, VCAM-1, фактор MCP-1, E- і P-селектини), про-і протизапальні медіатори, регулятори росту та поділу клітин (ендотелін-1, M-CSF, VEGF) тощо [3; 4]. Ці речовини, будучи активованими в невідповідний момент, відіграють роль проміжних ланок у багатоступеневому процесі ураження ендотелію.

Найкраще механізми ДЕ вивчені в кардіологічній патології, яка є сьогодні лідером за смертністю в усіх країнах світу. Згідно з даними Державної служби статистики України, у 2011 р. кардіологічна патологія становила більше 65 % у структурі смертності в Україні, при цьому було встановлено, що більше половини захворювань, що призводили до смерті, були зумовлені атеросклерозом [5].

Відповідно до сучасної теорії розвитку атеросклерозу, його патогенетичний механізм запускається саме з ДЕ, і від вираженості цього процесу залежить агресивність подальшого перебігу захворювання [6]. Дані останніх досліджень [2; 7] вказують на те, що ушкоджувальні чинники (в основі яких

лежать уже відомі фактори ризику) «активують» певні окиснювальні системи ендотеліоцита, спотворюючи загальну спрямованість реакцій у клітині. За наявності такого фактора, наприклад, як дисліпідемія, гіперглікемія, високий рівень циркулюючих імунних комплексів тощо, виникає дисбаланс, який призводить до швидкого ушкодження клітини та її апоптозу. У результаті цього в кров виділяються речовини, що залучають у процес макрофаги й інші зацікавлені клітини [8]. Різними дослідженнями показано, що рівень розчинених у крові цитокінів та інших ендотеліальних факторів підвищується не тільки після гострого інфаркту міокарда, а також після нападу стенокардії, гіпертензивного кризу, при загостренні аутоімунних захворювань [9–11]. При цьому слід зазначити, що незначне ушкодження ендотеліального шару забезпечує стабільний перебіг захворювання, тимчасом як виражене порушення його цілісності тісно корелює з частотою гострих коронарних подій і смерті [1].

Необхідно також наголосити, що в Україні ревматичні захворювання за поширеністю посідають третє місце у загальній структурі інших видів патології і при цьому відзначається їх подальше зростання [12]. Однією з особливостей ревматологічних хвороб є їх здатність до швидкого залучення у патологічний процес серцево-судинної системи й опорно-рухового апарату з розвитком інвалідизуючих ускладнень [13]. Крім того, як було акцентовано на ревматологічному симпозиумі Асоціації ревматологів України, який відбувся у 2012 р., на тлі ревматологічного захворювання часто формується ціла низка патологічних станів, які специфічні не лише для даної ревматологічної патології,

але і для інших хвороб внутрішніх органів.

Значним науковим досягненням останніх років є низка досліджень, поки що нечисленних, у яких уже вказано на формування ендотеліальної дисфункції також і при ревматологічній патології [14–16]. Так, В. В. Ярош (2012) у своїй роботі, присвяченій вивченню ревматоїдного артриту (РА), показав, що ДЕ спостерігається вже на ранніх стадіях системного процесу і має свої особливості. Також дисфункцією ендотелію деякі автори пояснюють розвиток атеросклерозу у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) [17], хворобу Бехтерева [18], подагру [19].

У літературі з'являється все більше публікацій, що доводять наявність ознак атеросклерозу в ревматологічних хворих уже на доклінічному етапі: при склеродермії у таких хворих достовірно підвищені товщина комплексу інтима-медіа (KIM) і рівень асиметричного диметиларгініну [17], при РА виявлено потовщення KIM [20], підвищення рівнів IL-1, TNF- α , ICAM-1, VCAM-1 [21; 22], при СЧВ зареєстровано посилення десквамації ендотеліоцитів периферичних артерій, що корелює з підвищенням фактора Віллебранда (ФВ), збільшення рівня TNF- α та СРБ [23].

Також потрібно наголосити, що прояви дисфункції ендотелію висвітлюються багатьма авторами й при іншій патології, а саме: цукровому діабеті [24], хронічному обструктивному захворюванні легень [25], гепатиті [26]. Автори пов'язують виявлені порушення з первинною ушкоджувальною дією основного захворювання на ендотелій або ж із вторинним впливом на нього прозапальних цитокінів і вазоактивних субстанцій з подальшим розвитком системного запального процесу, що зачіпає ендотелій.



Сьогодні використовуються прямі методи визначення ДЕ (вимірювання концентрації біологічних маркерів крові, підрахунок циркулюючих ендотеліоцитів та їх попередників) і непрямі (реактивна і NO-індукована вазодилатація, визначення рівня СРБ тощо).

До найчастіше використовуваних прямих методів належать такі:

Виявлення циркулюючих ендотеліоцитів (ЦЕ). Раніше метод був заснований на центрифугуванні з різними прискореннями для осадження «каркасів» ендотеліальних клітин, що відшарувалися [27]. У подальшому для більш точної ідентифікації ЦЕ використовувалося забарвлення за специфічними маркерами (ФВ, тканинний активатор плазміногену, VEGF), а на даному етапі — за кластерами диференціації (CD) [28]. Найбільш повним описом десквамованих клітин, на думку дослідників, є фенотип CD45⁺CD133⁺CD146⁺VE-cadherin⁺, а клітини-попередника (endothelium progenitor cell — EPC) — CD133⁺CD34⁺KDR⁺ (або більш широко використовуваний CD146⁺CD45⁺CD34⁺) [29].

Концентрація ендотеліну-1 (ЕТ-1). Це показник вазоконстрикторної активності ендотелію. Його концентрація підвищується у відповідь на оксидативний стрес, гіпоксію, вплив прозапальних цитокінів [30]. Ендотелін-1 визнано одним з основних вазоконстрикторів поряд з реніном і ангіотензином — його рівні значно підвищуються при вторинній артеріальній гіпертензії, пов'язаній із затримкою рідини в організмі, при легеневій гіпертензії, хронічній серцевій недостатності та деяких гормонально-активних новоутвореннях [31].

Концентрація фактора Віллебранда. Відображає прокоагулянтну активність ендотелію.

Враховуючи те, що в плазму крові ФВ потрапляє переважно із зруйнованих ендотеліоцитів, високі його концентрації можуть свідчити про ступінь ушкодження судинної стінки [32].

TNF- α . Визначається як маркер, а також як самостійний чинник ризику при ревматологічній та серцево-судинній патології [33]. Є проміжною ланкою в каскаді системного запалення, має самостійну прозапальну активність [34]. Виражений його вплив на реактивність судин було показано у дослідженні J. C. Gonzales (2003), коли на другу добу після введення інфліксимабу хворим з РА ендотелій-залежна вазодилатація зросла з 2,8 до 9,4 % з подальшим поверненням до початкових значень через 4 тиж. після інфузії [20].

Концентрація проінфламаторних (IL-1, IL-2, IL-5, IL-7, IL-12) й антиінфламаторних (IL-4, IL-10) інтерлейкінів може вказати на загальну спрямованість запальної реакції й активність окремих її ланок.

Основними недоліками прямих методів визначення ДЕ є їх висока вартість і складність проведення.

Набагато ширше в науковій і клінічній практиці використовуються нижченаведені непрямі методи визначення ДЕ:

Ендотелій-залежна вазодилатація (ЕЗВД). Незважаючи на те, що ЕЗВД визнана «золотим стандартом» визначення ДЕ, на її результати може впливати безліч екзогенних факторів [35; 36]. Крім того, слід наголосити, що хоча традиційно ЕЗВД асоціюють з концентрацією NO₂⁻ плазми, цей метод, по суті, є непрямим оцінкою сумарного ефекту ендогенних вазодилататорів і вазоконстрикторів. Думки авторів щодо ролі ЕЗВД у патогенезі та діагностиці ураження судинного русла розходяться: деякі

з них вважають, що вона не є предиктором розвитку гіпертензії, а є її наслідком [37], одночасно є відомості про зміну ЕЗВД ще в юнацькому віці за наявності обтяженого сімейного анамнезу з артеріальної гіпертензії [38] і про зворотну пропорційну залежність між її значенням і ризиком серцево-судинних ускладнень [39].

Як показали дані багатьох досліджень, при ревматологічній патології дилатація судин більш виражена, ніж при ішемічній хворобі серця (ІХС) та гіпертонічній хворобі, і часто наближається до нормальних значень, зберігаючи лише підвищену варіабельність [18; 40]. Так, у хворих на РА відзначалася не тільки нормальна реактивність артерій, але й патологічна відповідь на їх перетискання — зниження реактивності та вазоспазм, при цьому не знайдено зв'язку ЕЗВД з активністю системного запалення на момент обстеження, але патологічні зміни виявили кореляцію з більш тривалим (понад 10 років) і тяжким перебігом даної патології [41] або ж із наявністю тяжкого атеросклерозу, що тривало перебігає [42].

Ендотелій-незалежна вазодилатація (ЕНВД). Деякі автори [43] вважають, що ЕНВД більш достовірно, ніж ЕЗВД, показує ступінь порушення ендотеліальної функції, однак у хворих з ізольованою ІХС ЕНВД не показала здатності прогнозувати частоту серцево-судинних ускладнень [39]. Також, незважаючи на зниження ЕНВД на 30 %, у хворих на РА, порівняно з контрольною групою, не виявлено зміни цього параметра на тлі лікування захворювання базисними препаратами [44; 45]. Автори пов'язують це з тим, що ЕНВД відображає не стільки активність вазоконстрикторних і вазодилатуючих субстанцій у плазмі крові, скільки сприйнятливості ендотелію-



цитів до цих сигналів. Значний інтерес викликає робота S. Rajagopalan et al. (2004), у якій порівнювалася вираженість ЕНВД у хворих на ІХС та у хворих на СЧВ [23]. Як показали результати, при ІХС ЕНВД достовірно знижена (12,4 %), а при СЧВ середні значення ЕНВД мало відрізняються від норми (20,6 проти 19,6 % у нормі) і мають велику варіабельність. Клінічна значущість методу на даному етапі залишається предметом наукових дискусій.

С-реактивний білок. Сьогодні цей показник є не тільки маркером активності запального процесу, а й виявляє прозапальну активність сам по собі [46]. Багатьма авторами він розглядається як предиктор підвищеного ризику смерті при серцево-судинній [47] і ревматичній патології [48].

Вищенаведені методи оцінки ДЕ мають різну чутливість і специфічність. На жаль, на даний момент існують лише поодинокі роботи, що демонструють чутливість і специфічність прямих та непрямих методик, а також підрахунок ЦЕ [28; 49].

У зв'язку з цим завданням нашого дослідження стала оцінка чутливості та специфічності двох найчастіше використовуваних методів оцінки ендотеліальної дисфункції: найбільш використовуваних непрямих методів — ЕЗВД і ЕНВД — та підрахунок ЦЕ. Отримані дані порівнювалися з результатами загальноклінічних і лабораторних методів обстеження пацієнта для виявлення кореляційних взаємозв'язків.

Під наглядом перебувало 47 обстежених, які були розділені на дві групи: I група (контрольна) — 10 осіб, складалася зі здорових осіб (донорів) і використовувалася для визначення нормативних показників ЦЕ за методом J. Hladovec (1978), ЕЗВД та ЕНВД відповідно до методики D. S. Se-

lermajer, K. E. Sorensen (1992); II група — 37 хворих кардіологічного профілю (стабільні та нестабільні форми ІХС, гіпертонічна хвороба, серцева недостатність різних стадій), у яких вивчалися ті ж показники. Для визначення сумарної чутливості та специфічності досліджуваних методів оцінки дисфункції ендотелію були використані значення ЦЕ, ЕЗВД та ЕНВД з урахуванням 68 % довірчого інтервалу. Дисфункція вважалася доведеною при перевищенні норми одним із показників.

Аналіз результатів показав, що метод визначення ЕЗВД характеризується меншою чутливістю і більшою специфічністю при різних формах ІХС (50 і 100 % відповідно). Подібна картина спостерігалася і при вимірюванні нітрогліцеринопосередкованої вазодилатації: маючи меншу чутливість по відношенню до ІХС (63 %), цей метод виявився більш специфічним (67 %). Вивчення кількості ЦЕ у хворих із стабільними і нестабільними формами ІХС показало, що середня їх кількість у хворих зі стабільним перебігом серцево-судинних захворювань становить $(2,88 \pm 0,72) \cdot 10^5$ клітин/л і достовірно не відрізняється від показника у хворих контрольної групи — $(3,65 \pm 1,41) \cdot 10^5$ клітин/л, хоч тенденція до розбіжності і була досить вираженою ($p=0,11$). Отримані дані підтверджують, що стабільний перебіг ІХС і гіпертонічної хвороби не призводить до достовірного підвищення кількості ЦЕ [23; 50]. Подібні дані отримані дослідниками і для постінфарктного кардіосклерозу, ускладненого постійною формою фібриляції передсердь [51]. Тим же часом у хворих із нестабільними формами ІХС показник ЦЕ був достовірно вищим порівняно з групою контролю — $(5,95 \pm 0,96) \cdot 10^5$ клітин/л ($p=0,04$).

У результаті аналізу також було виявлено, що чутливість методу підрахунок ЦЕ залежить від того, які значення вважаються нормальними. Наприклад, ширина довірчого інтервалу в одне стандартне відхилення (68 %) дозволяє підвищити чутливість визначення ЦЕ з 8,3 до 33,3 % без зниження специфічності (100 %). Крім того, необхідно відзначити, що наш подальший аналіз одночасного використання кількох методів визначення ДЕ показав значне підвищення чутливості — до 88 %. На наш погляд, отримані значення чутливості є достатніми для виявлення ДЕ не тільки в кардіологічній практиці, але і в групах хворих з іншою патологією.

Незважаючи на значні досягнення останніх років у вивченні дисфункції ендотелію, ця галузь даних, як і раніше, має безліч «білих плям». Так, існують лише поодинокі статті, в яких оцінюються чутливість і специфічність наявних методів визначення ендотеліальної дисфункції при різній патології, а при коморбідних станах інформація про даний патологічний процес практично відсутня. На наш погляд, вивчення ендотеліальної дисфункції повинне бути багатограним і різноспрямованим — дослідження тільки ЕЗВД може дати лише мінімальну інформацію про стан ендотелію, тимчасом як спільне визначення реактивності судин і підрахунок ЦЕ є більш чутливим і інформативним способом оцінки ДЕ. Подальше поєднане застосування сучасних методик дозволить підвищити чутливість і специфічність виявлення ДЕ при інших видах патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ендотелій. Функція и дисфункція*: монографія / З. А. Лупинская, А. Г. Зарифьян, Т. Ц. Гурович,



С. Г. Шлейфер. – Бишкек, 2008. – 373 с.

2. *Deanfield J. E.* Endothelial function and dysfunction / J. E. Deanfield, J. P. Halcox, T. J. Rabelink // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 1285–1295.

3. *Братусь В. В.* Воспаление как патогенетическая основа атеросклероза [Электронный ресурс] / В. В. Братусь, Т. В. Талаева / Институт кардиологии им. Н. Д. Стражеско АМН Украины. – К., 2006. – Режим доступа : http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2007/1/bratus.htm

4. *Murtagh B. M.* Inflammation and atherosclerosis in acute coronary syndromes [Electronic resource] / B. M. Murtagh, H. A. Vernon // *Journal of Invasive Cardiology*. – 2004. – N 16. – P. 377–384. – Access mode : http://www.medscape.com/viewarticle/489442_print

5. *Горбась І. М.* Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність, динаміка, контроль / І. М. Горбась // *Здоров'я України*. – 2010. – № 4. – С. 24–25.

6. *Лутай М. І.* Роль дисфункції ендотелія, запалення і дисліпидемії в атерогенезі [Електронний ресурс] / М. І. Лутай, І. П. Голикова, В. А. Слободської ; Інститут кардиології ім. Н. Д. Стражеско АМН України. – К., 2007. – Режим доступа: http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2007/5/lutay.htm

7. *Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension* / V. Gupta, S. Sachdeva, A. S. Khan, S. F. Haque // *Saudi journal of kidney diseases and transplantation*. – 2011. – N 22. – P. 97–103.

8. *deGoma E. M.* Beyond high-density lipoprotein cholesterol levels [Электронный ресурс] / E. M. deGoma, R. L. deGoma, D. J. Rader. – 2008. – Режим доступа : <http://www.medscape.com/viewarticle/574506>

9. *Поддубный Д. А.* Проблема адекватной оценки кардиоваскулярного риска у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева) / Д. А. Поддубный, А. П. Ребров // *Український ревматологічний журнал*. – 2008. – Т. 1, № 31. – С. 4–10.

10. *Хорева О. Е.* Состояние эндотелиальной функции у больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца : автореф. дис. на соискание степени канд. мед. наук : спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / О. Е. Хорева. – СПб., 2007. – 20 с.

11. *Evaluation of renal vascular lesions using circulating endothelial cells in patients with lupus nephritis*

[Electronic resource] / G. Yao, Z.-H. Liu, C. Zheng [et al.] // *Rheumatology*. – 2008. – N 47. – P. 432–436. – Access mode : <http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/kem377v1>

12. *Коваленко В. Н.* Ревматические заболевания: итоги пленума правления Ассоциации ревматологов Украины / В. Н. Коваленко, Н. А. Корж, С. И. Герасименко // *Здоровье Украины*. – 2007. – № 21. – С. 13–15.

13. *Насонов Е. Л.* Клинические рекомендации. Ревматология / Е. Л. Насонов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 288 с.

14. *Бевзенко Т. Б.* Реологические свойства крови и эндотелиальная функция сосудов при лечении больных системной склеродермией / Т. Б. Бевзенко, О. В. Сняченко // *Український медичний альманах*. – 2008. – Т. 11, № 3. – С. 8–10.

15. *Храмцова Н. А.* Функциональное состояние сосудов при ревматоидном артрите / Н. А. Храмцова, Н. В. Земляничкина, Е. В. Трухина // *Сибирский медицинский журнал*. – 2009. – № 3. – С. 59–61.

16. *Ярош В. В.* Динамика цитруллинового виментина у больных ревматоидным артритом на фоне терапии статинами / В. В. Ярош // *Ліки України*. – 2012. – № 1. – С. 99–103.

17. *Silent cardiovascular involvement in patients with diffuse scleroderma: A controlled cross-sectional study* [Electronic resource] / M. Turiel, L. Giannurco, C. Ricci [et al.] // *Arthritis Care and Research*. – 2012. – Access mode : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22899452>

18. *Поддубный Д. А.* Проблема адекватной оценки кардиоваскулярного риска у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева) / Д. А. Поддубный, А. П. Ребров // *Український ревматологічний журнал*. – 2008. – Т. 1, № 31. – С. 4–10.

19. *Кушнарченко Н. Н.* Состояние функции эндотелия у больных подагрой с артериальной гипертензией / Н. Н. Кушнарченко, А. В. Говорин, К. Е. Кушнарченко // *Системные гипертензии*. – 2012. – № 2. – С. 48–52.

20. *Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease* / J. C. Gonzalez, J. Llorca, A. Testa [et al.] // *Medicine*. – 2003. – N 82. – P. 407–413.

21. *Dessein P. H.* Suppression of circulating interleukin-6 concentration is associated with decreased endothelial activation in rheumatoid arthritis / P. H.

Dessein, B. I. Joffe // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2006. – N 24. – P. 161–167.

22. *Sandoo A.* Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: the role of inflammation and classical cardiovascular disease risk factors on the microvasculature and the macrovasculature [Electronic resource] / A. Sandoo // Birmingham. – 2010. – Access mode : <http://etheses.bham.ac.uk/1293/1/Sandoo10PhD.pdf>

23. *Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity* / S. Rajagopalan, E. C. Somers, R. D. Brook [et al.] // *Blood*. – 2004. – Vol. 103. – P. 3677–3683.

24. *Предшественники эндотелиальных клеток и дисфункция эндотелия у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом* [Электронный ресурс] / М. М. Руда, Т. И. Арефьева, О. Н. Выборов, М. И. Трипотень // *Кардиологический вестник*. – 2008. – № 1. – Режим доступа : <http://www.consilium-medicum.com/article/16378>

25. *Сироткин С. А.* Системная дисфункция эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких [Электронный ресурс] / С. А. Сироткин, С. А. Прибылов. – 2007. – Режим доступа : http://www.medline.ru/public/pdf/8_005.pdf

26. *Роль дисфункции эндотелия в патогенезе хронического гепатита С* / И. А. Булатова, Р. Б. Гальбрайт, А. П. Щекотова [и др.] // *Мир вирусных гепатитов*. – 2008. – № 3. – С. 2–5.

27. *Hladovec J.* Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris / J. Hladovec, I. Prerovsky, V. Stanek, J. Fabian // *Klinische Wochen-Schrift*. – Praha, 1978. – P. 1033–1036.

28. *Isolation and enumeration of circulating endothelial cells by immunomagnetic isolation: proposal of a definition and a consensus protocol* / A. Woywodt, A. D. Blann, T. Kirsch [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2006. – N 4. – P. 671–677.

29. *Endothelial dysfunction and damage in congestive heart failure: relation of flow-mediated dilation to circulating endothelial cells, plasma indexes of endothelial damage, and brain natriuretic peptide* / C. A. Yeong, A. D. Blann, J. Patel // *Circulation*. – 2004. – N 110. – P. 1794–1798.

30. *Brunner H.* Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the working



group on endothelins and endothelial factors of the European Society of Hypertension [Electronic resource] / H. Brunner, J. R. Cockcroft, J. Deanfield // *Journal of Hypertension*. – 2005. – Vol. 2, t. 23. – P. 233–246. – Access mode : <http://www.circ.ahajournals.org/cgi/content-nw/full/115/10/1285>

31. Kawanabe Y. Endothelin / Y. Kawanabe, S. M. Nauli // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2011. – N 2. – P. 195–203.

32. Поливода С. Н. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / С. Н. Поливода, А. А. Черепок // *Український ревматологічний журнал*. – 2000. – № 1. – С. 13–18.

33. Тарасова О. А. Показатели воспаления при фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией, их связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / О. А. Тарасова // *Российский кардиологический журнал*. – 2007. – № 3. – С. 18–22.

34. Zhang H. Role of TNF- α in vascular dysfunction / H. Zhang, Y. Park, J. Wu // *Clinical Science*. – 2009. – N 116. – P. 219–230.

35. Выявление эндотелиальной дисфункции у больных стенокардией напряжения: сравнение теста с физической нагрузкой и пробы с реактивной гиперемией [Электронный ресурс] / Е. А. Демченко, Н. В. Вахрамеева, М. И. Бутомо [и др.] // *Вестник аритмологии*. – 2006. – Т. 41. – С. 33–38. – Режим доступа : http://www.vestar.ru/article_print.jsp?id=10390

36. Effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on smoking-induced endothelial dysfunction in young healthy volunteers [Electronic resource] / A. C. Schmidt, F. Burkhard, J. Elke [et al.] // *Vascular Health and Risk Management*. – 2008. – N 4. – P. 909–915. – Access mode : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2597762>

37. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension. The multi-ethnic study of atherosclerosis [Electronic resource] / D. Shimbo, P. Muntner, D. Mann [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Режим доступа : <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/HYPERTENSIONAHA.109.143123v1.pdf>

38. Состояние вазомоторной функции эндотелия у молодых лиц с отягощенным по артериальной гипертензии анамнезом / И. А. Гребенкина, С. Д. Маянская, А. А. Попова [и др.] // *Практическая медицина*. – 2011. – № 4. – С. 37–41.

39. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction / J. P. Halcox, W. H. Schenke, G. Zalos [et al.] // *Circulation*. – 2002. – N 106. – P. 653–658.

40. Шевчук С. В. Зв'язок дисфункції ендотелію та атеросклеротичних змін у сонних артеріях з ліпідним спектром крові у хворих на системний червоний вовчак [Електронний ресурс] / С. В. Шевчук ; Вінницький нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова. – 2007. – Режим доступу : http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2007/3/shevchuk.htm

41. Хусаинова Д. К. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом / Д. К. Хусаинова // *Казанский медицинский журнал*. – 2005. – № 1. – С. 42–46.

42. Vertes A. Endothelium-dependent and -independent vasodilation in young males with previous myocardial infarction / A. Vertes // *Journal of clinical and basic cardiology*. – 2003. – N 6. – P. 73–76.

43. Vascular endothelial function is not related to serum uric acid in healthy adults / D. I. Jalal, K. L. Jablonski, K. McFann [et al.] // *American journal of hypertension*. – 2012. – N 4. – P. 407–413.

44. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis / R. Bergholm, M. Leirisalo-Repo, S. Vehkavaara [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2002. – N 22. – P. 1637–1641.

45. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis / D. Hurlimann, A. Forster, G. Noll [et al.] // *Circulation*. – 2002. – N 106. – P. 2184–2187.

46. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries / J. Torzewski, M. Torzewski, D. E. Bowyer [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 1998. – N 18. – P. 1386–1392.

47. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. Angelantonio, G. Lowe [et al.] // *Lancet*. – 2010. – N 375. – P. 132–140.

48. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort / N. J. Goodson, D. P. Symmons, D. G. Scott [et al.] // *Arthri-*

tis Rheum. – 2005. – N 8. – P. 2293–2299.

49. Воробьев С. В. Сосудодвигательная функция эндотелия при сахарном диабете и артериальной гипертензии / С. В. Воробьев, Е. В. Мишина // *Бюллетень СО РАМН*. – 2005. – Т. 117, № 3. – С. 126–130.

50. Relationship between circulating endothelial cells and the predicted risk of cardiovascular events in acute coronary syndromes / C. J. Boos, S. K. Soor, D. Kang, Gregory Y. H. Lip // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28. – P. 1092–1101.

51. Circulating endothelial cells in atrial fibrillation with and without acute cardiovascular disease / B. Freestone, G. H. Lip, A. Chong [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 94. – P. 1–5.

REFERENCES

1. Lupinskaya Z.A., Zarifyan A.G., Gurovich T.C., Schleifer S.G. Endotelij. Funktsiya i disfunktsiya [Endothelium. Function and Dysfunction]. Bishkek, 373 p.

2. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction. *Circulation* 2007; 115: 1285–1295.

3. Bratus V.V., Talaeva T.V. Inflammation as a pathogenetic basis of atherosclerosis. Electronic resource: http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2007/1/bratus.htm

4. Murtagh B.M., Vernon H.A. Inflammation and atherosclerosis in acute coronary syndromes. *Journal of Invasive Cardiology* 2004; 16: 377–384.

5. Gorbas I.M. Risk factors for cardiovascular disease: prevalence, dynamics, control. *Zdorovye Ukrainy* 2010; 4: 24–25.

6. Lutai M.I., Golikov I.P., Slobodskoi V.A. Role of endothelial dysfunction, inflammation and dyslipidemia in atherogenesis. 2007: http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2007/5/lutay.htm

7. Gupta V., Sachdeva S., Khan A.S., Haque S.F. Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation* 2011; 22: 97–103.

8. DeGoma E.M., deGoma R.L., Rader D.J. Beyond high-density lipoprotein cholesterol levels. 2008: <http://www.medscape.com/viewarticle/574506>

9. Poddubny D.A., Rebrov A.P. Problem of adequate assessment of cardiovascular risk in patients with ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease). *Ukrainsky revmatologichnyy jurnal* 2008; 1(31): 4–10.



10. Khoreva O.E. Sostoyanie endotelialnoy funktsii u bolnykh revmatoidnym artritom v sochetanii s ishemicheskoy boleznju serdtsa [Endothelial function in patients with rheumatoid arthritis in combination with coronary artery disease]. St. Petersburg, 2007. 20 p.
11. Yao G., Liu Z.-H., Zheng C. Evaluation of renal vascular lesions using circulating endothelial cells in patients with lupus nephritis. *Rheumatology* 2008; 47: 432-436. <http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/kem377v1>
12. Kovalenko V.N., Korzh N.A., Gerasimenko S.I. Rheumatic diseases: results of the plenum of the Association of Rheumatology of Ukraine. *Zdorovye Ukrainy* 2007; 21: 13-15.
13. Nasonov E.L. Klinicheskie rekomendacii. *Revmatologiya*. [Guidelines. Rheumatology]. Moscow, GEOTAR-Media, 2008. 288 p.
14. Bevzenko T.B. Sinyachenko O.V. Rheological properties of blood and vascular endothelial function in the treatment of patients with systemic sclerosis. *Ukrainskyi medichnyy almanach* 2008; 11(3): 8-10.
15. Khramtsova N.A., Zemlyanichkina N.V., Trukhina Ye.V. Functional status of blood vessels in rheumatoid arthritis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2009; 3: 59-61.
16. Yarosh V.V. Dynamics of citrullinated vimentin in patients with rheumatoid arthritis during therapy with statins. *Liki Ukrainy* 2012; 1: 99-103.
17. Turiel M., Gianturco L., Ricci C. Silent cardiovascular involvement in patients with diffuse scleroderma: A controlled cross-sectional study. *Arthritis Care and Research* 2012: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22899452>
18. Poddubny D.A., Rebrov A.P. Problem of adequate assessment of cardiovascular risk in patients with ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease). *Ukrainskyi revmatologichnyy zhurnal* 2008; 1(31): 4-10.
19. Kushnarenko N.N., Govorin A.V., Kushnarenko K.E. Status of endothelial function in patients suffering from gout with hypertension. *Sistemnie hipertensii* 2012; 2: 48-52.
20. Gonzalez J.C., Llorca J., Testa A. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine* 2003; 82: 407-413.
21. Dessein P.H., Joffe B.I. Suppression of circulating interleukin-6 concentration is associated with decreased endothelial activation in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2006; 24: 161-167.
22. Sandoo A. Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: the role of inflammation and classical cardiovascular disease risk factors on the microvasculature and the macrovasculature. Birmingham 2010: <http://etheses.bham.ac.uk/1293/1/Sandoo10PhD.pdf>
23. Rajagopalan S., Somers E.C., Brook R.D. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood* 2004; 103: 3677-3683.
24. Ruda M.M., Arefyeva T.I., Vybrov O.N., Tripoten M.I. Endothelial cells progenitors and endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus. *Kardiologicheskii vestnik* 2008; 1: <http://www.consilium-medicum.com/article/16378>
25. Sirotkin S.A., Pribylov S.A. Systemic endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. 2007: http://www.medline.ru/public/pdf/8_005.pdf
26. Bulatov S.I., Gal'braikh R.B. Shchekotova A.P. et al. Role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of chronic hepatitis. *Mir virusnyh gepatitov* 2008; 3: 2-5.
27. Hladovec J., Prerovsky I., Stanek V., Fabian J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klinische Wochenschrift* 1978; p. 1033-1036.
28. Woywodt A., Blann A.D., Kirsch T. Isolation and enumeration of circulating endothelial cells by immunomagnetic isolation: proposal of a definition and a consensus protocol. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006; 4: 671-677.
29. Yeong C.A., Blann A.D., Patel J. Endothelial dysfunction and damage in congestive heart failure: relation of flow-mediated dilation to circulating endothelial cells, plasma indexes of endothelial damage, and brain natriuretic peptide. *Circulation* 2004; 110: 1794-1798.
30. Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J.E. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the working group on endothelins and endothelial factors of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension* 2005; 23(2): 233-246.
31. Kawanabe Y., Nauli S.M. Endothelin. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2011; 2: 195-203.
32. Polivoda S.N., Cherepok A.A. Von Willebrand factor as a marker of endothelial dysfunction in patients with diseases of the cardiovascular system. *Ukrainskyi revmatologichnyy zhurnal* 2000; 1: 13-18.
33. Tarasova O.A. Indicators of inflammation in atrial fibrillation in patients with hypertension and their relation to risk factors for cardiovascular disease. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* 2007; 3: 18-22.
34. Zhang H., Park Y., Wu J. Role of TNF- α in vascular dysfunction. *Clinical Science* 2009; 116: 219-230.
35. Demchenko Ye.A., Vakhrameeva N.V., Butomo M.I. Detection of endothelial dysfunction in patients with angina: a comparison of exercise test and reactive hyperemia. *Vestnik Aritmologii* 2006; 41: 33-38.
36. Schmidt A.C., Burkhard F., Elke J. Effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on smoking-induced endothelial dysfunction in young healthy volunteers. *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4: 909-915.
37. Shimbo D., Muntner P., Mann D. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension. The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 2010: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/HYPERTENSIONAHA.109.143123v1.pdf>
38. Grebenkina I.A., Mayanskaya S.D., Popova A.A. State of endothelial vasomotor function in young people with a history of arterial hypertension. *Prakticheskaya meditsina* 2011; 4: 37-41.
39. Halcox J.P., Schenke W.H., Zalos G. et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 653-658.
40. Shevchuk S.V. Connection of endothelial dysfunction and atherosclerotic changes in the carotid arteries of the lipid profile in patients with systemic lupus erythematosus. Vinnitsa 2007: http://www.rql.kiev.ua/cardio_/j2007/3/shevchuk.htm
41. Khusainova D.K. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2005; 1: 42-46.
42. Vertes A. Endothelium-dependent and -independent vasodilation in young males with previous myocardial infarction. *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 2003; 6: 73-76.
43. Jalal D.I., Jablonski K.L., McFann K. et al. Vascular endothelial function is not related to serum uric acid in healthy adults. *American Journal of Hypertension* 2012; 4: 407-413.
44. Bergholm R., Leirisalo-Repo M., Vehkavaara S. et al. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2002; 22: 1637-1641.



45. Hurlimann D., Forster A., Noll G. et al. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002; 106: 2184-2187.

46. Torzewski J., Torzewski M., Boyer D.E. et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1998; 18: 1386-1392.

47. Kaptoge S., Angelantonio E., Lowe G. et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 132-140.

48. Goodson N.J., Symmons D.P., Scott D.G. et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 8: 2293-2299.

49. Vorobyov S.V., Mishyna Ye.V. Endothelial vasomotor function in diabetes and hypertension. *Bulleten SO RAMN* 2005; 3(117): 126-130.

50. Boos C.J., Soor S.K., Kang D., Lip G.H. Relationship between circulating endothelial cells and the predicted risk of cardiovascular events in acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 2007; 28: 1092-1101.

51. Freestone B., Lip G.H., Chong A. Circulating endothelial cells in atrial fibrillation with and without acute cardiovascular disease. *Thrombosis and Haemostasis* 2005; 94: 1-5.

Надійшла 20.12.2012

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

