

Complicated course of acute respiratory infections and acute tonsillitis among servicemen

V.I. TRIBLEB, V.V. GRUSHKEVICH, V.V. TRETYAKOV, Y. BOKLAN,
S.I. TKACHUK, K.Y. MARUSHCHENKO, L.P. ANTONENKO

*National Military Medical Clinical Center
«Main Military Clinical Hospital»*

Summary. *The article is addressed to the results of the analysis of medical records of the patients admitted to the Clinic of infectious diseases at the National Military Medical Clinical Centre «Main Military Clinical Hospital» with respect to the incidence of acute respiratory infections and acute tonsillitis. The dynamics of complicated course for index pathology was analyzed according to the seasonal periods of morbidity increase and decrease.*

Key words: *acute respiratory infections, acute tonsillitis, military.*

УДК 611.1+616.12-008.46

Ендотеліальна дисфункція – патогенетичний чинник виникнення і прогресування серцевої недостатності

Т.Я. ЧУРСІНА¹, К.О. МІХАЛЄВ²

¹*Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»*

²*Державна наукова установа «Науково-практичний центр
профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами*

Резюме. *В огляді розглянуті можливі механізми участі ендотеліальної дисфункції в патогенезі серцевої недостатності на підставі аналізу існуючих відомостей про функціонування ендотелію в фізіологічних умовах та при виникненні серцево-судинних захворювань.*

Ключові слова: *ендотеліальна дисфункція, серцева недостатність.*

Уперше про роль ендотелію в регуляції тонуусу судин заявлено в статті R. Furchgott і J. Zawadzki, що була опублікована в журналі «Nature» у 1980 р. [1]. Автори виявили здатність ізольованої артерії до самостійної зміни власного м'язового тонуусу у відповідь на дію ацетилхоліну без участі центральних (нейрогуморальних) механізмів. Головну заслугу в цьому відводили ендотеліальним клітинам, які були охарактеризовані

авторами як «серцево-судинний ендокринний орган, що здійснює зв'язок в критичних ситуаціях між кров'ю і тканинами».

Подальші дослідження довели, що ендотелій – це не пасивний бар'єр між кров'ю і тканинами, а активний орган, дисфункція якого є обов'язковим компонентом патогенезу практично всіх серцево-судинних захворювань (ССЗ), включаючи атеросклероз, артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця та серцеву недостатність (СН) [2–4]. Ендотелій забезпечує динамічну рівновагу між вазодилатуючими і вазоконстрикторними чинниками, регулює зростання і проліферацію субендотеліальних клітинних і неклітинних структур, а також впливає на судинну проникність [5, 6].

У здорових осіб у відповідь на стимули в клітинах ендотелію посилюється синтез речовин, що викликають розслаблення гладеньком'язових клітин (ГМК) судинної стінки. Це, в першу чергу, оксид азоту (NO) і його деривати (ендотеліальні чинники релаксації [ЕЧР]), а також простагліцин та ендотеліозалежний чинник гіперполяризації А2. Ефект ЕЧР-NO не обмежується дилатацією локальної ділянки судини, оскільки він має також антипроліферативну дію на ГМК судинної стінки, блокує агрегацію тромбоцитів й експресію молекул адгезії, зменшує «прилипання» моноцитів і тромбоцитів до стінки судини, продукцію ендотеліну, окиснення ліпопротеїдів низької густини. Він підтримує інтактною люмінальну поверхню судини і регулює антикоагулянтні, фібринолітичні та антитромботичні механізми [7–10].

NO синтезується з L-аргініну в концентраціях, достатньо високих для того, щоб викликати вазодилатацію. Ця реакція каталізується трьома основними ізоформами NO-синтетази (NOS): двома конститутивними – нейрональною (nNOS) й ендотеліальною (eNOS) та однією індукційною (iNOS). Остання є кальційнезалежною, міститься в багатьох тканинах, зокрема, в ГМК судин, та індукується чинником некрозу пухлин (ФНО), а також іншими цитокінами. У нормі основне значення в регуляції функціонального стану серцево-судинної системи належить eNOS [6, 11, 12].

Базальна продукція NO ендотелієм може стимулюватися брадикініном, ацетилхоліном або фізичним стимулом – напругою зсуву на ендотелії. Таким чином, ендотеліозалежна вазодилатація (ЕЗВД), що здійснюється в основному NO, регулює тонус коронарних і периферичних артерій. Якщо ендотелій є інтактним, ацетилхолін стимулює виділення NO з ендотеліальних клітин, що призводить до подальшої вазодилатації. У разі порушеної продукції NO ендотелієм або значній його інактивації, ацетилхолін, навпаки, викликає вазоконстрикцію. Основним механічним чинником, що забезпечує авторегуляцію судинного тону, є напруга

зсуву на ендотелії. В ендотелії містяться рецептори, здатні перетворювати механічні стимули і викликати релаксацію судин за допомогою індукції NO-синтетази і накопичення NO. Ряд речовин (арахідонова кислота, А-23187) впливають на ендотеліальну клітину безпосередньо через клітинну мембрану, обминаючи рецептори [13–17].

У спрощеному вигляді можна виділити 3 основних стимули, що викликають «гормональну» реакцію ендотеліальної клітини:

- зміна швидкості кровотоку (збільшення напруги зсуву на ендотелії);
- тромбоцитарні медіатори (серотонін, аденозиндифосфат (АДФ), тромбін);
- циркулюючі і/або «внутрішньостінкові» нейрогормони (катехоламіни, вазопресин, ацетилхолін, ендотелін, брадикінін, гістамін та ін.) [6, 10, 15, 18].

Чутливість артерій до швидкості перебігу крові пояснюють здатністю ендотеліальних клітин сприймати дію на них з боку поточної крові напруги зсуву, яка викликає зсувну деформацію цих клітин. Цю деформацію сприймають чутливі до розтягування іонні канали ендотелію, що приводить до збільшення вмісту іонів кальцію в цитоплазмі і виділення NO. NO знижує деформованість ендотеліальних клітин, ефективність дії іонних каналів і притупляє механочутливість ендотеліальних клітин. Вторинними месенджерами NO є циклічний гуанозинмонофосфат і гуанілатциклаза [10, 11, 18, 19].

За тривалої дії різних ушкоджувальних чинників (гіпоксія, гемодинамічне перевантаження, інтоксикація, запалення та ін.) відбувається поступове виснаження і змінення компенсаторної «дилататорної» здатності ендотелію, у зв'язку з чим у відповідь на звичайні стимули ендотелій відповідає вазоконстрикцією і проліферацією [17, 20–23].

Найбільше значення у погіршенні ЕЗВД надають внутрішньоклітинному оксидативному стресу, при якому відбувається посилене руйнування NO кисневими радикалами [24–26]. Так, М. Britten та V. Schuchinger показали, що вільнорадикальне окиснення різко знижує продукцію NO ендотеліоцитами [27]. Окрім того, було продемонстровано, що ангіотензин-II (АТ-II) в експерименті індукує ендотеліальну дисфункцію (ЕД) шляхом накопичення в ендотелії ендопероксидів [28–29]. Вважається також, що провідну роль в порушенні функції ендотелію відіграє неконтрольований струм іонів Ca^{2+} , який сприяє формуванню аномальної відповіді судини на фізіологічні стимули [30].

Найважливішим чинником ЕД є хронічна гіперактивація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Величезне значення функціонального стану ендотелію для розвитку ССЗ взагалі та СН зокрема, пов'язане з тим, що основна частина ангіотензинперетворювального

ферменту (АПФ) розташована на мембрані ендотеліальних клітин [31]. За даними ряду досліджень, 90% всього пулу РААС припадає на органи і тканини (10% – на плазму), серед яких судинний ендотелій займає перше місце [32, 33]. Участь АПФ в регуляції судинного тонуусу реалізується через синтез АТ-I, що спричиняє потужний вазоконстрикторний вплив за допомогою стимуляції АТ рецепторів ГМК судин. Інший механізм розвитку ЕД пов'язаний з властивістю АПФ прискорювати деградацію брадикініну. Підвищення активності АПФ, розташованого на поверхні ендотеліальних клітин, каталізує розпад брадикініну з розвитком його відносного дефіциту. Відсутність адекватної стимуляції брадикінінових В2-рецепторів клітин ендотелію призводить до зниження синтезу NO і підвищення тонуусу ГМК судин. В експериментальних роботах показано, що інгібітори АПФ більшою мірою зумовлюють розвиток капілярної мережі в серці ссавців, аніж блокатори АТ-рецепторів, тому що не тільки послаблюють ефекти АТ-II на АТ-рецептори, але і підсилюють вплив брадикініну на В2-рецептори. Також виявлено, що цитопротекторна дія інгібіторів АПФ практично повністю опосередковується брадикініном та іншими кінінами [34, 35].

У розвитку ЕД певне значення надають порушенню утворення інших вазодилаторних і вазоконстрикторних чинників. Виділення ендотеліального чинника гіперполяризації (ЕЧГ) викликає відкриття калієвих каналів в ГМК (найімовірніше, кальційзалежних), що зумовлює розслаблення судин. На відміну від NO, цей чинник виділяється не постійно, а тільки під дією деяких стимулів: ацетилхоліну, брадикініну, тромбіну, гістаміну, субстанції Р, АДФ, аденозинтрифосфату (АТФ). Вважається, що в нормі переважає релаксація, індукована NO, а дія ЕЧГ мінімальна. При зниженні секреції і/або продукції NO цей чинник бере участь в регуляції судинного тонуусу. Внесок ЕЧГ в ЕЗВД залежить від калібру кровоносної судини, і є найзначнішим в артеріях середнього калібру [36].

Перший з виявлених вазоактивних ендотеліальних чинників – простациклін – є одним з кінцевих продуктів метаболізму арахідонової кислоти, утворюється в ендотеліальних клітинах, медії та адвентіції судин при дії напруження зсуву, гіпоксії, деяких медіаторів, які збільшують також і синтез NO. Простациклін активує аденілатциклазу, наслідком чого є збільшення вмісту циклічного аденозинмонофосфату, який викликає релаксацію судин і перешкоджає активації тромбоцитів. Участь простацикліну у вазодилатації в нормі, напевно, мінімальна, – основний ефект його пов'язаний з пригніченням агрегації тромбоцитів [37].

Одними з найпотужніших судинозвужувальних речовин є ендотеліні (ЕТ). Їх сімейство складається з трьох подібних за структурою пептидів – ЕТ-1, -2 і -3, – при цьому лише ЕТ-1 синтезується ендотеліальними

клітинами. У фізіологічних концентраціях ET-1 діє на ендотеліальні рецептори, викликаючи вивільнення чинників релаксації, а у вищих – активує рецептори на ГМК, стимулюючи стійку вазоконстрикцію. ET володіють вираженою мітогенною активністю відносно клітин ендотелію і ГМК. З багатьох інших ефектів ET слід зазначити їх здатність викликати експресію так званих адгезивних молекул [38, 39].

На теперішній час нагромадились численні підтвердження того, що ЕД може бути пов'язаною з первинним генетичним дефектом. Дефект генів, що кодуєть продукцію та інтенсивність деградації ЕЧР, може зумовлювати формування ЕД. Накопичення в ендотелії констрикторних чинників може сприяти проліферативному ефекту у відношенні інтими та медії судин, порушенню структури барорецепторів і підвищенню судинного тонуусу [40–42].

Доведено, що в серці є два типи ендотеліоцитів – у коронарному руслі та ендокарді. Функції кардіального ендотелію, в цілому, подібні до таких у судинного. В ендотеліоцитах міокарда є також АПФ, що надає їм можливість регулювати рівні брадикініну та АТ-ІІ. Ураховуючи, що ендотелій коронарного русла контактує з кардіоміоцитами практично усього міокарда, його паракринний вплив на серцевий м'яз є більш значущим. За даними клінічних та експериментальних досліджень, доведено існування тісного взаємозв'язку ендотелію камер серця та судин, а також правомірність використання тесту з реактивною гіперемією для виявлення дисфункції ендотелію коронарів та міокарда [43–45].

У міокарді представлені усі три ізоформи NOS. nNOS ідентифікована у провідній системі серця, саркоплазматичному ретикулумі та кардіоміоцитах. iNOS у нормі не експресується в міокарді, характеризується повільною кінетикою, але синтезується *de novo* практично в усіх клітинах серця у відповідь на прозапальні сигнали. eNOS3 виявлена у коронарному ендотелії, ендокарді, сарколемі та Т-трубках кардіоміоцита. nNOS та eNOS активуються кальцієм або кальмодуліном, у той час як активація iNOS є кальційнезалежною. Швидкість продукції NO nNOS є вдвічі більшою за таку в eNOS, але вихід останньої порівняно з нейрональною ізоформою є набагато більшим [46, 47].

Дані останніх досліджень свідчать про порушення внутрішньоклітинної компартменталізації NOS у кардіоміоциті при СН. Так, eNOS транслокується з саркоплазматичного ретикулуму до клітинної мембрани, призводячи до зменшення контакту з ріанодиновими рецепторами та збільшення взаємодії з кавеоліном-3 та L-типом кальцієвих каналів. Таким чином, NO бере участь у порушенні спряження збудження та скорочення у кардіоміоциті при СН, блокуючи кальцієві канали L-типу та процеси окисного фосфорилування в мітохондріях [47].

У пацієнтів з СН виявлені зміни в системі ендogenous синтезу NO. Зниження синтезу NO може бути зумовлене низкою чинників:

- хронічним зниженням кровотоку і «збоченням» реакції судин на напруження зсуву на ендотелії;
- збільшенням рівня прозапальних цитокінів і ФНП, що пригнічують синтез NO;
- збільшенням концентрації вільних радикалів, що інактивують NO;
- збільшенням рівня циклооксигеназозалежних ендотеліальних констрикторних чинників, що протидіють дилататорному впливу NO-ЕЧР;
- зниженням чутливості і регулюючого впливу мускаринових рецепторів [32, 43, 46–50].

Результати ряду досліджень показали, що такі цитокіни, як інтерлейкін-1, ФНП- α , інтерферони стимулюють синтез NO в кардіоміоцитах шляхом індукції iNOS. Відомо, що цитокін-індукована форма NO прямо токсично діє на міокард, активує процеси інтерстиційного фіброзу, що підсилює негативну іотропну дію NO на міокард і викликає геометричне ремоделювання серця [47, 51–53].

У патогенезі СН можна виділити наступні механізми участі ЕД: підвищення активності ендотеліального АПФ, що супроводжується збільшенням синтезу АТ-І і прискоренням розпаду брадикініну; пригнічення експресії/інактивація eNOS і зниження синтезу NO; збільшення рівня ET, зокрема ET-1, що володіє власною вазоконстрикторною і проліферативною дією [46–50].

Доведено, що у пацієнтів з СН розвиток ЕД артерій у більшості випадків опосередкує ET-1, який бере участь в процесі ремоделювання судин [54]. ET-1 бере також участь у виникненні вторинної легеневої гіпертензії при важкій СН [55]. Порушення ЕЗВД може бути зумовлене десенситизацією ET_B-рецепторів, які розташовані в ГМК артерій і відповідають за реалізацію вазоконстрикторного ефекту [56]. Згідно з даними ряду досліджень, у міру прогресування СН експресія рецепторів до ET-1 підвищується, а їх чутливість знижується [46, 47, 50]. Pieske B. et al. вважають, що зниження позитивного іотропного ефекту ET-1 у пацієнтів з важкою СН може бути зумовлено різким зниженням щільності ET_D-рецепторів на поверхні кардіоміоцитів [57]. Окрім того, ET можуть впливати на ріст клітин, сприяючи ремоделюванню порожнини лівого шлуночка, і запускати апоптоз [46, 47].

На сьогоднішній день доведено, що у пацієнтів з СН, незалежно від її етіології, відзначають значне (у 2–3 рази) підвищення рівня ET-1. Збільшення концентрації ET-1 в плазмі хворих з СН є предиктором високої ймовірності смерті або необхідності трансплантації серця. Поряд з цим, підвищений рівень ET-1 корелює із ступенем тяжкості клінічних

проявів вираженої СН і незначно змінюється у пацієнтів з латентною СН. Завдяки ефекту вазоконстрикції ЕТ-1 здатний збільшувати перед- і післянавантаження на серце, сприяючи прогресуванню СН [58–60].

При прогресуванні ремоделювання міокарда та СН доведеним є підвищений рівень циркулюючих у крові ендотеліоцитів, а також здатність апоптотичних ендотеліальних клітин активувати тромбоцити шляхом підвищення експресії фосфатидилсерину [46, 47, 61].

Варто зазначити, що ЕД виникає під впливом багатьох змін у позаклітинному середовищі і призводить до прогресування ремоделювання міокарда. Підвищення продукції активних форм кисню/азоту, зниження біодоступності NO, утворення прозапальних цитокінів та хемокінів, активація комплементу, підвищення експресії молекул клітинної адгезії, трафіку нейтрофілів та моноцитів, активація лаброцитів, зміни у позаклітинному матриксі викликають зміни у фенотипі мікросудинного ендотелію, що має місце при СН [3, 62, 63].

Таким чином, дослідження останніх десятиліть довели, що в патогенезі серцево-судинних захворювань та їх ускладнень, зокрема СН, особливе місце займає ЕДФ. Причини розвитку ЕДФ при СН різноманітні і пов'язані головним чином з тривало існуючим гемодинамічним перевантаженням провідних артерій (високим напруженням зсуву на ендотелії), гіперактивацією РААС, симпато-адреналової і ряду інших нейрогуморальних систем, що призводить до парадоксальної зміни дилатуючої реакції ендотелію на звичайні стимули, порушення утворення або блокади дії системи брадикініну і основного ендотеліального чинника релаксації NO.

Одним з перспективних напрямів наукового пошуку у сфері ЕД при СН є вивчення її зворотності та шляхи терапевтичної корекції. У літературі висловлюється думка щодо впливу на геном ендотелію з метою модифікації його фенотипових властивостей, що є перспективним у плані подальших досліджень [5, 64, 65].

Література

1. Furchgott R. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R. Furchgott, J. Zawadzki // *Nature*. – 1980. – Vol. 288. – P. 373–376.
2. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балковая. – Харьков : Форсинг, 2000. – 432 с.
3. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции / Н.Ш. Загидуллин, К.Ф. Валеева, Н. Гассанов, Ш.З. Загидуллин / *Кардиология*. – 2010. – № 5. – С. 54–60.
4. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы) / В.Н. Ельский, Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинин, А.М. Салахова // *Журнал академії медичних наук України*. – 2008. – № 1. – С. 51–62.

5. Endothelial functions: Translating theory into clinical application / S. Muxel, F. Fasola, M. Radmacher [et al.] // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2010. – Vol. 45. – P. 109–115.
6. Félétou M. The Endothelium. Part 1: Multiple Functions of the Endothelial Cells – Focus on Endothelium-Derived Vasoactive Mediators / M. Félétou. – Morgan & Claypool Publishers, 2011. – 281 p.
7. Effects of endothelins on cardiac and vascular cells: new therapeutic target for the future? / A. Mohácsi, J. Magyar, B. Tamás, P. Nánási // *Curr Vasc Pharmacol*. – 2004. – Vol. 2. – P. 53–63.
8. Pulmonary release and coronary and peripheral consumption of big endothelin and endothelin-1 in severe heart failure: acute effects of vasodilator therapy / K. Stangl, T. Dschietzig, C. Richter [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 1132–1138.
9. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы) / В.Н. Ельский, Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, А.М. Салахова // *Журнал академії медичних наук України*. – 2008. – № 1. – С. 51–62.
10. Endothelial cilia are fluid shear sensors that regulate calcium signaling and nitric oxide production through polycystin-1 / S. Nauli, Y. Kawanabe, J. Kaminski [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 1161–1171.
11. Aird W. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms // *Circulation Research* / W. Aird. – 2007. – Vol. 100. – P. 158–173.
12. Samdani A. Nitric oxide synthase in models of focal ischemia / A. Samdani, T. Dawson, V. Dawson // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28. – P. 1283–1288.
13. Umar S. Nitric oxide and nitric oxide synthase isoforms in the normal, hypertrophic, and failing heart / S. Umar, A. van der Laarse // *Mol Cell Biochem*. – 2010. – Vol. 333. – P. 191–201.
14. Anderson T. Prognostic significance of brachial flow-mediated vasodilation / T. Anderson // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 2373–2375.
15. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline / D. Thijssen, M. Black, K. Pyke [et al.] // *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. – 2011. – Vol. 300. – P. 2–12.
16. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery / M. Corretti, T. Anderson, E. Benjamin [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Vol. 39. – P. 257–265.
17. Vanhoutte P. Endothelium-dependent contractions: when a good guy turns bad! / P. Vanhoutte, E. Tang // *The Journal of Physiology*. – 2008. – Vol. 586. – P. 5295–5304.
18. Boerrigter G. Endothelin in neurohormonal activation in heart failure / G. Boerrigter, J. Burnett // *Coron Artery Dis*. – 2003. – Vol. 14. – P. 495–500.
19. Поливода С.Е. Роль оксидативного стресса в нарушении метаболизма азота оксида при гипертонической болезни / С.Е. Поливода, А.А. Черепок // *Серце і судини*. – 2004. – № 1. – С. 39–44.
20. Widlansky M. Regulation of endothelial function by mitochondrial reactive oxygen species / M. Widlansky, D. Guterman // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2011. – Vol. 15. – P. 1517–1530.

21. Tetrahydrobiopterin deficiency and nitric oxide synthase uncoupling contribute to atherosclerosis induced by disturbed flow / L. Li, W. Chen, A. Rezvan [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2011. – Vol. 31. – P. 1547–1554.
22. Madonna R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes — Part I: Pathways of vascular disease in diabetes / R. Madonna, R. De Caterina // *Vascular Pharmacology*. – 2011. – Vol. 54. – P. 68–74.
23. Madonna R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes — Part II: Cellular mechanisms and therapeutic targets / R. Madonna, R. De Caterina // *Vascular Pharmacology*. – 2011. – Vol. 54. – P. 75–79.
24. Kyoung-Ha P. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches / P. Kyoung-Ha, P. Woo Jung // *J. Korean Med Sci*. – 2015. – Vol. 30. – P. 1213–1225.
25. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / R. Esper, R. Nordaby, J. Vilarinho [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2006. – Vol. 5. – P. 1–18.
26. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi, Y. Kihara // *Circ J*. – 2009. – Vol. 73. – P. 411–418.
27. Britten M. The role of endothelial function for ischemic manifestations of coronary atherosclerosis / M. Britten, V. Schuchinger // *Herz*. – 1998. – Vol. 23. – P. 97–105.
28. Increased NAD(P)H oxidase-mediated superoxide production in renovascular hypertension: evidence for an involvement of protein kinase C / T. Heitzer, U. Wenzel, U. Hink [et al.] // *Kidney Int*. – Vol. 55. – P. 252–260.
29. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2673–2678.
30. Calcium channel blockers, endothelial dysfunction, and combination therapy / I. Schulman, M. Zachariah, L. Rajj // *Aging Clin Exp Res*. – 2005. – Vol. 17 (4 Suppl). – P. 40–45.
31. Bernstein E. A Modern Understanding of the Traditional and Nontraditional Biological Functions of Angiotensin-Converting Enzyme / E. Bernstein, F. Ong, W. Blackwell [et al.] // *Pharmacol Rev*. – 2012. – Vol. 65. – P. 1–46.
32. Dzau V. Emerging role of the tissue renin-angiotensin systems in congestive heart failure / V. Dzau, A. Hirsch // *Eur. Heart J*. – 1990. – Vol. 11 (Suppl. B). – P. 65–71.
33. Dzau V. Molecular biology of angiotensin receptors: target for drug research? / V. Dzau, M. Mukoyama, R. Pratt // *J Hypertens Suppl*. – 1994. – Vol. 12. – P. 1–5.
34. Endothelial damage and regeneration: the role of the renin-angiotensin-aldosterone system / U. Becher, C. Endtmann, V. Tiyerili [et al.] // *Curr Hypertens Rep*. – 2011. – Vol. 13. – P. 86–92.
35. The role of tissue Renin-Angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness / A. Aroor, V. Demarco, G. Jia [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2013. – Vol. 4. – P. 1–7.
36. Ozkor A. Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor and Vascular Function / A. Ozkor, A. Quyyumi // *Cardiology Research and Practice*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1–12.

37. Role of nitric oxide and prostacyclin as vasoactive hormones released by the endothelium / J. Mitchell, A. Ferhana, L. Bailey [et al.] // *Exp Physiol.* – 2007. – Vol. 93. – P. 141–147.
38. Barton M. The discovery of endothelium-dependent contraction: the legacy of Paul M. Vanhoutte / M. Barton // *Pharmacol Res.* – 2011. – Vol. 63. – P. 455–462.
39. Barton M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy / M. Barton, M. Yanagisawa // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2008. – Vol. 86. – P. 485–498.
40. Förstermann, U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Förstermann, W. Sessa // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 829–837.
41. Tai S. Endothelial nitric oxide synthase: a new paradigm for gene regulation in the injured blood vessel / S. Tai, G. Robb, P. Marsden // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 405–412.
42. Altered Nitric Oxide System in Cardiovascular and Renal Diseases / J. Lee, E. Bae, S. Ma, S. Kim // *Chonnam Med J.* – 2016. – Vol. 52. – P. 81–90.
43. Саликова С.П. Роль структурных изменений эндотелия и миокарда в развитии экспериментальной сердечной недостаточности / С.П. Саликова, Р.З. Бахтияров // *Морфология.* – 2008. – № 5. – С. 20–25.
44. The association between hematological parameters and coronary flow reserve and coronary haemorheology in healthy subjects / D. Tok, M. Caliskan, H. Gullu [et al.] // *Clinical Hemorheology and Microcirculation.* – 2007. – Vol. 36. – P. 345–352.
45. The association between the metabolic syndrome and peripheral, but not coronary, artery disease is partly mediated by endothelial dysfunction: the CODAM study / M. Jacobs, M. van Greevenbroek, C. van der Kallen [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation.* – 2011. – Vol. 41. – P. 167–175.
46. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine / [D. Mann, D. Zipes, P. Libby, O. Bonow] – Saunders, 2015. – 2128 p.
47. Mann D. Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease / D. Mann, M. Felker. – Saunders, 2015. – 784 p.
48. Treuer A. Nitric oxide synthases, S-nitrosylation and cardiovascular health: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities (review)/ A. Treuer, D. Gonzalez // *Mol Med Rep.* – 2015. – Vol. 11. – P. 1555–1565.
49. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure / C. Marti, M. Gheorghiade, A. Kalogeropoulos [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – P. 1455–1469.
50. A contemporary view on endothelial function in heart failure / E. Shantsila, B. Wrigley, A. Blann [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14. – P. 873–881.
51. Kleinbongard P. TNFalpha in atherosclerosis, myocardial ischemia/ reperfusion and heart failure / P. Kleinbongard, G. Heusch, R. Schulz // *Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol. 127. – P. 295–314.
52. Buie J. Role of interferon alpha in endothelial dysfunction: insights into endothelial nitric oxide synthase-related mechanisms / J. Buie, J. Oates // *Am J Med Sci.* – 2014. – Vol. 348. – P. 168–175.
53. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction / T. Münzel, C. Sinning, F. Post [et al.] // *Ann Med.* – 2008. – Vol. 40. – P. 180–196.

54. Parker J. Increased endothelin-1 production in patients with chronic heart failure / J. Parker, J. Thiessen // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2004. – Vol. 286. – P. 1141–1145.
55. Endothelin antagonism in pulmonary hypertension, heart failure, and beyond / T. Attina, R. Camidge, D. Newby, D. Webb // *Heart* 2005. – Vol. 91. – P. 825–831.
56. The Role of Endothelin-1 and Endothelin Receptor Antagonists in Inflammatory Response and Sepsis / A. Kowalczyk, P. Kleniewska, M. Kolodziejczyk [et al.] // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 2015. – Vol. 63. – P. 41–52.
57. Functional effects of endothelin and regulation of endothelin receptors in isolated human nonfailing and failing myocardium / B. Pieske, B. Beyersmann, V. Breu [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 1802–1809.
58. Diagnostic and therapeutic potential of the endothelin system in patients with chronic heart failure / H. Krum, R. Denver, A. Tzanidis, P. Martin // *Heart Fail Rev.* – 2001. – Vol. 6. – P. 341–352.
59. Giannessi D. The role of endothelins and their receptors in heart failure / D. Giannessi, S. Del Ry, R. Vitale // *Pharmacol Res.* – 2001. – Vol. 43. – P. 111–126.
60. Raina A. The pathophysiology of endothelin in complications after solid organ transplantation: a potential novel therapeutic role for endothelin receptor antagonists / A. Raina, E. Horn, R. Benza // *Transplantation*. – 2012. – Vol. 94. – P. 885–893.
61. Wautier J. Erythrocytes and platelet adhesion to endothelium are mediated by specialized molecules / J. Wautier, M. Wautier // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2004. – Vol. 30. – P. 181–184.
62. Anniss A. Variable adhesion of different red blood cell products to activated vascular endothelium under flow conditions / A. Anniss, R. Sparrow // *American Journal of Hematology*. – 2007. – Vol. 82. – P. 439–445.
63. From hemorheology to vascular mechanobiology: An overview / S. Muller, V. Labrador, N. Daisla [et al.] // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2004. – Vol. 30. – P. 185–200.
64. Vascular ageing and endothelial cell senescence: Molecular mechanisms of physiology and diseases / C. Regina, E. Panatta, E. Candi, G. Melino // *Mech Ageing Dev.* – 2016. – Vol. 159. – P. 14–21.
65. Physical activity and progenitor cell-mediated endothelial repair in chronic heart failure: Is there a role for epigenetics? / R. Recchioni, F. Marcheselli, R. Antonicelli, R. Lazzarini // *Mech Ageing Dev.* – 2016. – Vol. 159. – P. 71–80.

**Эндотелиальная дисфункция – патогенетический фактор
возникновения и прогрессирования сердечной недостаточности**

Т.Я. ЧУРСИНА¹, К.А. МИХАЛЕВ²

¹ *Высшее государственное учебное заведение
«Буковинский государственный медицинский университет»*

² *Государственное научное учреждение
«Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами*

Резюме. *В обзоре рассмотрены возможные механизмы участия эндотелиальной дисфункции в патогенезе сердечной недостаточности на основании существующих сведений о функционировании эндотелия в физиологических условиях и при возникновении сердечно-сосудистой патологии.*

Ключевые слова: *эндотелиальная дисфункция, сердечная недостаточность.*

**Endothelial dysfunction – pathogenetic factor of the onset
and progression of heart failure**

T.YA. CHURSINA¹, K.O. MIKHALIEV²

¹ *Bukovinian State Medical University*

² *State Institution of Sciences «Research and Practical Center
of Preventive and Clinical Medicine» State Administrative Department*

Summary. *In this review, based on existing information about the functioning of the endothelium under physiological conditions and in case of cardiovascular disease, the possible mechanisms of participation of endothelial dysfunction in the pathogenesis of heart failure are discussed.*

Key words: *endothelial dysfunction, heart failure.*