



УДК: 616.12-008.331.1-021.3-053.5-056-085

ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ У ДІТЕЙ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Сочка Н.В.

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет,
кафедра дитячих хвороб з дитячими інфекціями, Ужгород*

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) в наш час є найбільшою в історії людства неінфекційною пандемією, що визначає структуру кардіоваскулярної захворюваності та смертності в економічно розвинених країнах. У розвитку АГ ключова роль відводиться ендотелію судинної стінки. Його дисфункція сприяє потовщенню судинної стінки і відповідно – підвищенню опору судинної стінки. Крім того, ендотелій виробляє оксид азоту, що фізіологічно знижує тонус судин, а також вазоконстриктор – ендотелін. В умовах АГ продукція оксид азоту знижується, а ендотеліну наростає, сприяючи гіпертрофії судинної стінки [19].

Ендотелій – активний ендокринний орган, найбільший в організмі, дифузно розсіяний разом із судинами по всіх тканинах. Ендотелій, за класичним визначенням гістологів, – одношаровий пласт спеціалізованих клітин, що вистилають зсередини все серцево-судинне дерево, вагою близько 1,8 кг. Це один трильйон клітин із складними біохімічними функціями, що включає системи синтезу білків і низькомолекулярних речовин, рецептори, іонні канали [35].

Доведена роль порушення функціонального стану ендотелію, що проявляється в порушенні балансу між вазоконстрикторними і вазодилататорними факторами регуляції судинного тонусу, порушенні трофіки судинної стінки, збільшенні агрегації тромбоцитів і посиленні проліферації судинної стінки. Вазоконстрикція, як правило, обумовлена активацією симпатно-адреналової і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем. Чималу роль при цьому грає оксидантний стрес, гіперпродукція вільних радикалів [5, 4].

Мета дослідження

Проаналізувати розвиток порушення функціонального стану ендотелію у дітей та його роль у розвитку артеріальної гіпертензії.

Матеріали і методи

Ендотелій кровеносних судин виконує ключову функцію в підтримці гомеостазу серцево-судинної системи (ССС), синтезуючи ряд паракринних і аутокринних вазоактивних факторів, які регулюють тонус, ріст і ремоделювання судин [31]. Серед вазодилатуючих субстанцій, що продукуються ендотелієм, – оксид азоту (NO), простагліцилін, різні вироблені ендотелієм гіперполяризуєчі фактори, а також натріуретичний пептид С-типу. Вазоконстриктори включають ендотелін-1, ангіотензин II, тромбоксан A2 і реактивні сполуки кисню [15]. Серед цих факторів особливе місце займає оксид азоту (NO) – ендогенний регулятор фізіологічних процесів, який забезпечує нормальне функціонування ССС у фізіологічних умовах та її адаптацію в умовах патології [12, 16, 33]. Оксид азоту присутній в усіх ендотеліальних клітинах незалежно від розміру і функції судин. У спокої ендотелій постійно секретує певні кількості NO, підтримуючи нормальний тонус артеріальних судин [36]. В наш час відомо, що з великого числа біологічно активних речовин, що секретуються ендотелієм, саме оксид азоту регулює активність інших медіаторів [30]. Оскільки NO регулює тонус судин, у тому числі і резистивних, зниження синтезу або біодоступності NO призводить до вазоконстрикції і підвищення периферичного судинного опору. При цьому NO опосередкує дилатацію ниркових судин і, відповідно, діурез і натрійурез [18]. Послаблення NO-залежних механізмів робить істотний внесок у розвиток АГ.

Результати досліджень

Результати досліджень змін ендотеліальної регуляції судинного тонусу у пацієнтів з АГ неоднозначні. Деякі автори не фіксують ендотеліальної дисфункції (ЕД) у хворих з АГ [48]. Водночас, більшість досліджень підтверджують порушену судинорухову функцію



ендотелію у даної категорії хворих. Оpubліковані експериментальні та клінічні дані, що свідчать про те, що зміни тонуусу мікросудин, зокрема резистивної ланки мікроциркуляторного русла, потовщення судинної стінки (медії та інтими) і гіперплазія гладком'язових клітин виявляється вже на ранніх доклінічних стадіях захворювання [44, 50].

Функція регуляції просвіту артеріол і кровотоку через них складається із вазодилатації і вазоконстрикції, і розглядати дію двох гуморальних факторів скорочення і розслаблення гладком'язових клітин необхідно разом: функція ендотеліну (вазоконстриктора) є невід'ємною частиною дії NO як вазодилатора [10].

У широкому розумінні дисфункція ендотелію (ДЕ) – це стан ендотелію судин, що супроводжується порушенням вазотонічної, ремоделюючої, протизапальної та антикоагулянтної функцій. Спектр цих порушень, вираженість кожного з них, а також хронологія виникнення, динаміка прогресування розрізняються залежно від нозологічної форми патології. В наш час дискутується питання про те, що є первинним: дефіцит NO або підвищення АТ. Ряд авторів, за даними експериментальних досліджень, вважають, що порушення ендотелій-залежної реакції судин при АГ є скоріше за все наслідком, ніж причиною підвищення АТ. Проте клінічні спостереження свідчать, що у дітей батьків-гіпертоніків синтез NO в судинах і ендотелій-залежна реакція судин на ацетилхолін можуть бути знижені задовго до початку підвищення АТ, тобто недостатній синтез NO може стати причиною розвитку АГ [23]. Інше дослідження виявило ендотеліальну дисфункцію у дітей без симптомів і у молодих дорослих із високим ризиком атеросклерозу [47]. Таким чином, доведено, що ЕД не лише пов'язана з серцево-судинними захворюваннями, але й може передувати їх розвитку.

Доведено, що ДЕ призводить до значних гемодинамічних порушень в організмі дітей і підлітків, близьким до розладів, які виявляються при АГ, що дозволяє трактувати стан цих дітей і підлітків як «передхворобу» або групу ризику по АГ, і вказує на необхідність проведення комплексу заходів корекції виявлених порушень, ранній діагностиці АГ і профілактиці її розвитку [20].

Вже на ранніх стадіях АГ спостерігається надмірна продукція макрофагами цитокінів,

обумовлена генетичним порушенням функції імунної системи або іншими факторами, наприклад, самим підвищенням АТ. Цитокіни індують синтез iNOS. Індукція iNOS на ранніх стадіях АГ має компенсаторне значення, оскільки обмежує підйом АТ, але надалі надлишок NO пригнічує активність eNOS і ушкоджує клітини судин. У результаті відбувається прогресуюче зниження продукції ендотеліального NO і ЕЗД судин, що відіграє значну роль у підвищенні АТ. Підвищений АТ, у свою чергу, порушує ЕЗД судин і, таким чином, замикає «порочне коло» [39].

Відзначено [2], що у дітей, хворих на АГ, підвищений рівень ендотелій-похідного вазоактивного фактора ендотеліну-1 (ЕТ-1). Koutsogiannis O. та співавт. [41] приводять дані про більш високу частоту виявлення підвищеного рівня С-реактивного білка, фібриногена і наявності мікроальбумінурії, що також є маркером ендотеліальної дисфункції, у дорослих хворих з есенціальною АГ порівняно з особами з нормальним АТ.

Більшість дослідників вважає, що при АГ мікроальбумінурія відображає ЕД [24, 26]. В іншому дослідженні у здорових, здавалося б, суб'єктів, мікроальбумінурія, але не ЕД, корелювала з серцево-судинними чинниками ризику, демонструючи, що мікроальбумінурія може передувати ЕД [29].

У наш час у багатьох економічно розвинених країнах світу розроблена і впроваджена система заходів, що дозволяють мінімізувати або виключити негативну патогенну дію чинників ризику АГ на доросле населення. З'явилися перші публікації, автори яких пропонують адаптувати і впровадити ці технології в роботу лікаря-педіатра шляхом використання нових неінвазивних методів виявлення доклінічних ознак АГ, що базуються на діагностиці дисфункції ендотелію [43, 42]. Методи дослідження функції ендотелію артерій ґрунтуються на оцінці здатності ендотелію продукувати NO у відповідь на фармакологічні (ацетилхолін, метахолін, брадикінін, гістамін) або фізичні (зміна кровотоку) стимули, а також на прямому визначенні рівня NO, на оцінці рівня «сурогатних» показників ендотеліальної функції (фактор Віллебранда, тканинний активатор плазміногена, тромбомодулін). Найчастіше використовуються дані ангиографії, комп'ютерної томографії, УЗД із застосуванням апаратури високого вирішення, що реєструє зміну діаметра судин у відпо-



відь на стимуляцію ендотелію механічним або хімічним впливом. Сучасний діагностичний підхід практично не обходиться без функціональних проб [34].

Як відомо, двома основними факторами, що визначають патологічне підвищення АТ, є підвищення загального периферичного судинного опору (ЗПСО) і збільшення хвилинного об'єму (ХО) крові. Найбільш поширеним методом оцінки ХО є доплерехокардіографія з оцінкою типу викиду з лівого шлуночка [22, 37].

Проводилася оцінка вазорегулюючої функції ендотелію у 35 пацієнтів молодого віку з АГ [38]. Всім обстежуваним виконувалися ультразвукова доплерографія плечової артерії у спокої, при пробі з реактивною гіперемією і після прийому нітроглицерину, а також ДМАТ і ехографічне визначення маси та індексу маси міокарда. Отримані результати продемонстрували помірне порушення вазорегуляторної функції ендотелію в осіб із найбільш стійким характером АГ (при найбільших значеннях індексу часу гіпертензії та індексу маси міокарда лівого шлуночка), а також у групі пацієнтів із надмірним нічним зниженням АТ. Не було встановлено зв'язку між спадковою обтяженою по АГ і станом ендотеліальної функції. Таким чином, ЕД у хворих молодого віку при АГ, вважають автори, має вторинний характер, будучи результатом безпосередньої пошкоджуючої дії високих цифр АТ на судинну стінку [38].

Обстеження підлітків у віці 12-14 років із високим нормальним артеріальним тиском (ВНАТ) показало наявність взаємозв'язку між типом центральної гемодинаміки і функціональною активністю судинного ендотелію [3]. Виявлено, що у підлітків із гіперкінетичним кардіальним синдромом підвищена десквамація ендотелію призводила до пригнічення утворення оксиду азоту судинною вистилкою, а рівень маркерів ендотеліальної дисфункції залежав від показників скорочувальної здатності міокарда ЛШ. Гемодинамічні впливи були менш виражені у пацієнтів з гіпокінетичним варіантом кровообігу, і ЕД була наслідком біохімічного пошкодження клітин активними метаболітами оксиду азоту. Отримані результати дозволяють припустити, що дисфункція ендотелію у підлітків із ВНАТ має вторинний характер [3].

У роботі Нефедової Ж.В. та співавт. (2011) представлені результати дослідження функції тромбоцитів і стану ендотелію у 253 дітей

і підлітків з АГ різного генезу [28]. Показано, що початкові показники ендотеліально-тромбоцитарної ланки системи гемостазу незалежно від генезу АГ характеризувалися внутрішньосудинною активацією кров'яних пластинок у відповідь на більшість відомих фізіологічних агоністів агрегації – АДФ (5, 10 мкг/мл), адреналін (5, 10 мкг/мл), фібрин, колаген, а також непрямими ознаками дисфункції ендотелію судин. При цьому найбільші зміни були виявлені у пацієнтів із гіпоталамічним синдромом і есенціальною гіпертензією. Незважаючи на відсутність у цієї категорії хворих клінічних проявів тромбозів, при обстеженні і лікуванні (особливо при катетеризації судин та інвазивних методах обстеження) дітей і підлітків з АГ різного генезу потрібний ретельний контроль за станом ендотеліально-тромбоцитарної ланки системи гемостазу: дослідження фізіологічних індукторів агрегації. Для корекції виявлених порушень в ендотеліально-тромбоцитарній ланці системи гемостазу в дітей і підлітків з АГ у терапії можливе використання препаратів, що мають дезагрегаційний і антиоксидантний ефекти [28].

Клітини ендотелію експресують специфічні трансмембранні протеїни, основні два сімейства яких складають селектини і ендотеліальні імуноглобуліноподібні білки. Селектини ендотеліоцитів включають Р-селектин і Е-селектин. До суперсімейства імуноглобулінів належить ICAM-1 (міжклітинна молекула адгезії-1), ICAM-2 (міжклітинна молекула адгезії-2), VCAM-1 (молекула адгезії судинних клітин-1). У фізіологічних умовах ендотеліальні клітини молекул адгезії не експресують. Розчинні молекули клітинної адгезії виявляються на поверхні ендотеліальних клітин і лейкоцитів у відповідь на розвиток дисфункції ендотелію. Вони керують складним процесом лейкоцитарного роллінгу, адгезії і міграції в субендотеліальний простір. Молекули міжклітинної адгезії сьогодні є основними біохімічними маркерами ендотеліальної дисфункції [8].

В дослідженні Нелідової А.В. та співавт. (2008) визначали показники дисфункції ендотелію у хворих на ГХ, що змінюються в першу чергу [27]. Всім пацієнтам проводилося визначення рівня адгезивних молекул ICAM-1 і VCAM-1. Рівень ICAM-1 у хворих склав $332,5 \pm 115,9$ нг/мл (норма $129,9 - 297,4$ нг/мл); VCAM-1 – $1600,9 \pm 117,4$ нг/мл (норма $675 - 1693$ нг/мл). Отримані результати збільшення рівня



ICAM-1 на тлі виявленої дисфункції ендотелію пояснюються зниженням вазопротективної функції оксиду азоту, що проявляється не лише порушенням вазодилатації, але й підвищенням експресії адгезивної молекули ICAM-1. Отримані дані свідчать, що у хворих з АГ у процесі формування і підтримки хвороби має місце подвійний характер розвитку дисфункції ендотелію, що проявляється в зниженні синтезу оксиду азоту і підвищеною експресією ICAM-1. Діагностувати початкові зміни функції ендотелію у хворих на ГХ можливо шляхом проведення не лише проби з реактивною гіперемією, але й шляхом визначення рівня ICAM-1 [27].

В літературі останніх років описано кілька різних теорій, що пояснюють формування ЕД при серцево-судинних захворюваннях. При цьому домінує як у теоретичному, так і в прикладному аспекті ліпопротеїдна теорія, пов'язана з підвищенням в крові вмісту атерогенних ліпопротеїдів та їх проникненням в інтиму судин, тобто головними причинами пошкодження ендотелію є чинники ризику атеросклерозу, які реалізують свою ушкоджуючу дію через посилення процесів оксидантного стресу. Найбільш вірогідним чинником, відповідальним за цей зв'язок, вважають рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), оскільки з них формуються атеросклеротичні бляшки; крім того, ендотеліальні клітини продукують вільні радикали, похідні кисню у формі супероксидних аніонів, які здатні окислювати ЛПНЩ [9]. Окислені ЛПНЩ посилюють експресію молекул адгезії на поверхні ендотеліальних клітин, приводячи до моноцитарної інфільтрації субендотелію [11]. Водночас, до теперішнього часу характер змін ліпідного гомеостазу у дітей з АГ досліджений недостатньо [32]. Лясаускайте В.В. виявила ліпідні смужки, що є найбільш раннім проявом атеросклеротичного процесу в черевному відділі аорти в 5-14 років у 85,7 % хлопців і у 93,3 % дівчат, а в грудному відділі – відповідно у 78,6 % і 66,7 %. Фіброзні бляшки, що є наступною морфологічною стадією прогресування процесу, виявлені у віковій групі 15-24 років у грудному відділі аорти у 7,7 % осіб жіночої статі та у 25,8 % пацієнтів чоловічої статі. Надалі з віком прояву дані процеси збільшуються [17].

Таким чином, дослідження ролі ендотелію в патогенезі АГ привело до розуміння, що ендотелій регулює не лише периферичний кровотік, але й інші важливі функції. Інтенсивні наукові дослідження, що стосуються патогенезу артеріальної гіпертензії, її ускладнень,

привели до відкриття біологічно активних сполук, компонентів ендотеліального походження, вміст яких у крові корелює з вираженістю ендотеліальної дисфункції і може служити її лабораторним індикатором [7]. Дослідження останніх років свідчать про те, що проблема ендотеліальної дисфункції має доведене клінічне значення і вимагає поглибленого вивчення саме у дітей, оскільки виявлення цього стану і своєчасне усунення його наслідків дозволить запобігти більш важким захворюванням у дорослих. Корекція ендотеліальної дисфункції як одного з провідних етіологічних чинників судинної патології є актуальним і перспективним напрямом профілактики і лікування артеріальної гіпертензії [45]. Ґрунтуючись на даних наукових досліджень, вважається, що основу стратегії профілактики і корекції ДЕ повинні складати: корекція шляхом елімінації із стереотипу життя дітей і підлітків екзогенних чинників ризику формування ендотеліальної дисфункції, а в окремих випадках – корекція лікарськими засобами індукованої факторами ризику ДЕ [43].

Немедикаментозна терапія АГ включає такі компоненти:

1. Нормалізація режиму дня [1].
2. Зниження надмірної маси тіла [49].
3. Дієтотерапія [46].
4. Оптимізація фізичної активності [25, 13].

При неефективності нормалізації режиму дня і немедикаментозних методів лікування показане призначення базисної терапії. Специфічних лікарських засобів для лікування ЕД поки немає, проте багато з існуючих препаратів, що застосовуються при серцево-судинних захворюваннях, можуть істотно покращувати стан ендотелію. До таких засобів відносяться β -адреноблокатори, антагоністи кальцію; тіазидні діуретики, антагоністи рецепторів ангіотензину, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, дезагреганти, антикоагулянти, нітрати, антигіпоксанти, цитопротектори та ін. [6, 29]. Таким чином, терапія ендотеліальної патології має бути спрямована на відновлення рівноваги описаних вище факторів, обмеження дії одних ендотеліальних медіаторів і компенсацію дефіциту інших.

Висновки

Таким чином, дослідження ролі ендотелію в патогенезі АГ привело до розуміння, що ендотелій регулює не лише периферичний кровотік, але й інші важливі функції.



Інтенсивні наукові дослідження, що стосуються патогенезу артеріальної гіпертензії, її ускладнень, привели до відкриття біологічно активних сполук, компонентів ендотеліального походження, вміст яких у крові корелює з вираженістю ендотеліальної дисфункції і може служити її лабораторним індикатором. Отримані позитивні результати призначення інгібіторів АПФ у мінімальних дозах у дітей дозволяють авторам рекомендувати медикаментозне лікування ЕД на доклінічній стадії, що є важливим для профілактики процесів ремоделювання судин і зниження їх ролі у виникненні кардіоваскулярної патології. Антагоністи кальцію гальмують активність ангіотензину II і ендотеліну в гладких м'язах судин, посилюючи вазодилататорний ефект NO. Крім того, препарати цієї групи знижують концентрацію внутрішньоклітинного кальцію, що стимулює секрецію NO і обумовлює дилатацію. Одночасно зменшуються агрегація тромбоцитів і експресія молекул адгезії, а також пригнічується активація макрофагів. За даними Максимович Н.А. (2009), корекція дисфункції ендотелію відбувається

внаслідок збільшення вмісту в плазмі крові природних антиоксидантів, підвищення продукції NO ендотелієм і зниження агрегаційних властивостей тромбоцитів. Клінічна ефективність застосованих у терапії хворих дітей і підлітків з ЕД поєднаних нефармакологічних і фармакологічних засобів у вигляді елімінації керованих чинників ризику і прийому препаратів із різноспрямованим механізмом дії на систему «L-аргінін – NO» виявилася найбільш високою. Включення до курсу традиційного лікування еналаприлу нормалізує ендотелій-залежну вазодилатацію, а значення максимального приросту пульсового кровотоку досягають вікової норми здорових дітей і підлітків, тобто даний комплекс є ефективним способом реабілітації хворих, що мають дисфункцію ендотелію. Недостатня ефективність профілактичних програм АГ у дорослих диктує необхідність пошуку нових ранніх превентивних заходів та їх зміщення у більш ранні вікові періоди. Ендотелій, його функції і корекція їх порушень є перспективними цілями терапії і профілактики АГ та її ускладнень.

Резюме. Дослідження ролі ендотелію в патогенезі АГ привело до розуміння, що ендотелій регулює не лише периферійний кровотік, але й інші важливі функції. Отримані позитивні результати призначення інгібіторів АПФ в мінімальних дозах у дітей дозволяють авторам рекомендувати медикаментозне лікування ЕД на доклінічній стадії, що є важливим для профілактики процесів ремоделювання судин і зниження їх ролі у виникненні кардіоваскулярної патології. Антагоністи кальцію гальмують активність ангіотензину II і ендотеліну в гладких м'язах судин, посилюючи вазодилататорний ефект NO. Крім того, препарати цієї групи знижують концентрацію внутрішньоклітинного кальцію, що стимулює секрецію NO і обумовлює дилатацію. Одночасно зменшуються агрегація тромбоцитів і експресія молекул адгезії, а також пригнічується активація макрофагів. Клінічна ефективність застосованих у терапії хворих дітей і підлітків з ЕД поєднаних нефармакологічних і фармакологічних засобів у вигляді елімінації керованих чинників ризику і прийому препаратів із різноспрямованим механізмом дії на систему «L-аргінін – NO» виявилася найбільш високою. Включення до курсу традиційного лікування еналаприлу нормалізує ендотелій-залежну вазодилатацію, а значення максимального приросту пульсового кровотоку досягають вікової норми здорових дітей і підлітків, тобто даний комплекс є ефективним способом реабілітації хворих, що мають дисфункцію ендотелію. Недостатня ефективність профілактичних програм АГ у дорослих диктує необхідність пошуку нових ранніх превентивних заходів та їх зміщення у більше ранні вікові періоди. Ендотелій, його функції і корекція їх порушень є перспективними цілями терапії і профілактики АГ та її ускладнень.

Ключові слова: діти, гіпертензія, дисфункція ендотелію, лікування, профілактика

Conclusions Endothelial dysfunction in children with hypertension

Sochka N.V.

Summary. Investigation of the role of the endothelium in the pathogenesis of hypertension has led to the understanding that the endothelium regulates not only the peripheral circulation, but have other important functions. Intensive research concerning the pathogenesis of hypertension and its complications led to the discovery of biologically active compounds, components of endothelial origin



with content in the blood and correlates with the severity of endothelial dysfunction and can serve as an indicator of laboratory tests. Positive obtained results used of ACE inhibitors in minimal doses in children allows the author recommend drug treatment of ED in the preclinical stage. This fact is important for the prevention of vascular remodeling processes in the patients and reduce their role in causing cardiovascular pathology. Calcium antagonists inhibit the activity of angiotensin II and endothelin in vascular smooth muscle, increasing vasodilatory effect of NO. In addition, this group of drugs reduce the concentration of intracellular calcium, which stimulates the secretion of NO and causes dilatation. Platelets aggregation and expression of adhesion molecule decrease and they inhibited the activation of macrophages at the same time. Clinical efficacy of used treatment in the patients with ED which contain nonpharmacological and pharmacological agents is directed for the elimination of controlled risk factors and supplementation with multidirectional mechanism of action on the system «L- arginine – NO» was the most high. Inclusion in the course of traditional treatment of enalapril normalizes endothelium – dependent vasodilation, and the maximum value of the pulse rates of blood flow to the age norm of healthy children and adolescents. This complex is an efficient way to rehabilitation of the patients with endothelial dysfunction. Effectiveness of prevention programs for the hypertension in adults necessitates finding of new early preventive measures in earlier ages. The endothelium and its function and correction of violations are perspective means of therapy and prevention of hypertension and its complications.

Key words children, hypertension, endothelial dysfunction., prevention, therapy.

ЛІТЕРАТУРА

1. Булатов, В. П. Артериальная гипертензия у детей и подростков / В. П. Булатов, Т. П. Макарова, Д. И. Садыкова [и др.] [Текст] // Казан. мед. журнал. – 2006. – № 4. – С. 300–303.
2. Бурлака, Є. А. Окисно-індуковані порушення при артеріальній гіпертензії у дітей та підлітків і їх корекція [Текст] : автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10 / Бурлака Євгенія Анатоліївна; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. – К., 2009. – 28 с.
3. Андрианова Е. Н. Взаимосвязь гемодинамического профиля и функционального состояния сосудистого эндотелия у подростков с высоким нормальным артериальным давлением [Текст] / Е. Н. Андрианова, А. И. Рывкин, О. А. Бусова, Н. Л. Карпук // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. – 2008. – № 2. – С. 3.
4. Волосовець, О. П. Оксидантний стрес як причина ендотеліальної дисфункції у дітей [Текст] / О. П. Волосовець, С. П. Кривоустов, Т. С. Остапчук // Тавр. мед.-биол. вестник. – 2006. – № 2. – С. 24–25.
5. Волосовець, О. П. Фізіологія та патофізіологія оксиду азоту: кардіоваскулярні аспекти у дітей та підлітків [Текст] / О.П. Волосовець, С.П. Кривоустов, Т.С. Остапчук // Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця. – 2006. – № 4. – С. 219–231.
6. Зодионченко, В. С. Дисфункция эндотелия, артериальная гипертензия: терапевтические возможности [Текст] / В. С. Зодионченко, Т. В. Адашева, А. П. Сандомирская, С. С. Суворова // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2003. – № 2. – С. 79–90.
7. Ельчанинова, С. А. Актуальность, перспективы и проблемы лабораторной оценки эндотелиальной дисфункции при хронических заболеваниях системы кровообращения [Текст] / С. А. Ельчанинова, В. В. Макаренко // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. – № 2. – С. 39–46.
8. Инжутова, А. И. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии [Текст] / А.И. Инжутова, М.М. Петрова // Пробл. женского здоровья. – 2011. – № 1. – С. 59–66.
9. Клименко, М. О. Атеросклероз як хронічне запалення [Текст] / М. О. Клименко, Ю. О. Атаман // Эксперим. і клініч. медицина. – 2007. – № 4. – С. 4–12.
10. Ковалева, О. Н. Эндотелийзависимая вазодилатация: молекулярные основы, физиологические эффекты, участие в патогенезе артериальной гипертензии [Текст] / О. Н. Ковалева, О. А. Нижегородцева // Укр. кардіол. журнал. – 2001. – № 6. – С. 100–106.
11. Коноплева, Л. Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции [Текст] / Л. Ф. Коноплева // Therapia. Укр. мед. вісник. – 2011. – № 3. – С. 26–30.
12. Коровина, Н. А. Первичная артериальная гипертензия в практике педиатра [Текст] / Н. А. Коровина, О. А. Кузнецова, Т. М. Творогова // Рус. мед. журнал. – 2007. – № 1. – С. 1–9.



13. Левушкин, С.П. Оптимизация физического состояния школьников 7-10 лет на основе влияния мышечных нагрузок различной направленности [Текст] : Монография / С. П. Левушкин, Р. Р. Салимзянов. – Ульяновск : УИПКПРО, 2003. – 143 с.
14. Леонтьева, И. В. Лекции по кардиологии детского возраста [Текст] / И.В. Леонтьева. – М., 2005. – 535 с.
15. Лупинская, З. А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока [Текст] / З. А. Лупинская // Вестн. КРСУ. – 2003. – № 7. – С. 107–114.
16. Лямина, Н. П. Оксид азота и артериальная гипертензия [Текст] / Н. П. Лямина, В. Н. Сенчихин, А. Г. Сипягина // Междунар. мед. журнал. – 2002. – № 1/2. – С. 218–223.
17. Лясаускайте, В. В. Исследование атеросклеротических поражений аорты, венечных артерий сердца и факторов, связанных с их развитием у лиц молодого возраста [Текст] : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.00.06; 14.00.15 / Лясаускайте Вайва Витаута ; Каунас. мед. ин-т. – Каунас, 1989. – 21 с.
18. Майданник, В. Г. Роль радикальных форм кислорода и оксидов азота при физиологических процессах в нирках [Текст] / В. Г. Майданник, Е. А. Бурлака // Педиатрия, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 6. – С. 28–40.
19. Максимович, Н. А. Дисфункция эндотелия как патогенетический фактор лабильной артериальной гипертензии у детей с расстройствами вегетативной нервной системы [Текст] / Н. А. Максимович // Вісн. Сумського держ. ун-ту. – 2011. – № 1. – С. 171–177.
20. Максимович, Н. А. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе высокого нормального артериального давления и клинических признаков вегетативных расстройств у детей и подростков с различным уровнем факторов риска [Электронный ресурс] / Н. А. Максимович. – Режим доступа : URL : <http://www.bsmu.by/files/mj/4-2009/20.pdf>
21. Максимович, Н. А. Эффективность использования сочетанных фармакологических и нефармакологических способов коррекции дисфункции эндотелия у детей и подростков с вегетативными расстройствами [Текст] / Н. А. Максимович // Вестн. фармации. – 2009. – № 2. – С. 64–71.
22. Субботин, В. В. Малоинвазивные способы определения сердечного выброса [Текст] / В. В. Субботин, А. В. Ситников, С. А. Ильин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 5. – С. 61–63.
23. Манухина, Е. Б. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции [Текст] / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев, В. И. Бувальцев // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2003. – № 2. – С. 26–30.
24. Аракелянц, А. А. Микроальбуминурия: клиническое и прогностическое значение при артериальной гипертензии [Текст] / А. А. Аракелянц, Н. А. Жукова, А. С. Рязанов, А. П. Юренев // Терапевт. архив. – 2003. – № 12. – С. 81–83.
25. Михалап, С. А. Значение физических нагрузок и умственной деятельности в продлении жизни человека [Текст] / С. А. Михалап, И. Ю. Иванова. – Владивосток : ТГЭУ, 2008. – 48 с.
26. Мухин, Н. А. Микроальбуминурия – универсальный маркер неблагоприятного прогноза [Текст] / Н. А. Мухин, В. В. Фомин, С. В. Моисеев // Клин. медицина. – 2008. – № 11. – С. 4–9.
27. Нелидова, А. В. Диагностические особенности раннего выявления дисфункции эндотелия у больных гипертонической болезнью [Текст] / А. В. Нелидова, С. С. Бунова, В. А. Остапенко // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2008. – № 22. – С. 262–263.
28. Нефедова, Ж. В. Состояние эндотелиально-тромбоцитарного звена системы гемостаза при артериальной гипертензии различного генеза у детей и подростков [Текст] / Ж. В. Нефедова, В. Г. Стуров, М. К. Соболева // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2011. – № 2. – С. 45–52.
29. Романовская, Г. А. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции [Текст] / Г. А. Романовская, Е. В. Акатова, Г. Н. Гороховская [и др.] // Фарматека. – 2005. – № 9. – С. 31–37.
30. Покровский, В. И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства [Текст] / В. И. Покровский, Н. А. Виноградов // Терапевт. архив. – 2005. – № 1. – С. 82–87.
31. Попова, А. А. Эндотелий-зависимая вазодилатация и артериальная гипертензия молодых [Текст] / А. А. Попова, С. Д. Маянская, А. Р. Антонов // Успехи сов. рем. естествознания. – 2007. – № 9. – С. 51–52.
32. Прохоров, Е. В. Характеристика липидограммы и лептинемии у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением [Текст] / Е. В. Прохоров, Е. А. Толстикова // Міжнар. вісн. медицини. – 2011. – № 3/4. – С. 41–44.



33. Манухина, Е. Б. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии [Текст] / Е. Б. Манухина, Н. П. Лямина, П. В. Долотовская [и др.] // Кардиология. – 2002. – № 11. – С. 73–84.
34. Сидоренко, Г. И. Перспективы функциональной диагностики при артериальной гипертензии [Текст] / Г. И. Сидоренко // Кардиология. – 1998. – № 3. – С. 4–10.
35. Каде, А. Х. Физиологические функции сосудистого эндотелия [Текст] / А. Х. Каде, С. А. Занин, Е. А. Губарева [и др.] // Фундамент. исследования. – 2011. – № 11. – С. 611–617.
36. Мойбенко, О. О. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань [Текст] / О. О. Мойбенко, В. Ф. Сагач, М. М. Ткаченко, О. В. Коркушко // Фізіол. журнал. – 2004. – № 1. – С. 11–30.
37. Резуненко, Ю. К. Функциональная достаточность сердечно-сосудистой системы у больных гипертонической болезнью молодого возраста [Текст] / Ю. К. Резуненко, А. Г. Истомин, М. П. Кириченко [и др.] // Эксперим. і клініч. медицина. – 2012. – № 3. – С. 118–123.
38. Сторожаков, Г. И. Функция эндотелия при артериальной гипертензии у больных молодого возраста [Текст] / Г. И. Сторожаков, Г.С. Верещагина, Н. М. Федотова, Н. В. Малышева // Рос. мед. журнал. – 2004. – № 5. – С. 8–11.
39. Шишкин, А. Н. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия [Текст] / А. Н. Шишкин, М. Л. Лындина // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 4 – С. 315–319.
40. Козлова, Л. В. Эффективность медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции энalapрилом у детей и подростков с метаболическим синдромом [Текст] / Л. В. Козлова, В. В. Бекезин, И. С. Козлова, В. А. Милягин // Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского. – 2007. – № 4. – С. 111–114.
41. Association between C – reactive protein, fibrinogen and microalbuminuria in essential hypertension [Text] / O. Koutsogiannis, V. Karagiozai, I. Litsas [et al.] / J. hypertens. – 2003. – Vol. 21, suppl. 4. – P. 159.
42. Belay, B. Pediatric precursors of adult atherosclerosis [Text] / B. Belay, P. Belamarich, A.D. Racine // Pediatr. Rev. – 2004. – Vol. 25, № 1. – P. 4–16.
43. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association [Text] / C. L. Williams, L. L. Hayman, S. R. Daniels [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 1. – P. 143–160.
44. Dharmashankar, K. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions [Text] / K. Dharmashankar, M. E. Widlansky // Curr. Hypertens. Rep. – 2010. – Vol. 12, № 6. – P. 448–455.
45. Endothelial dysfunction and vascular disease [Text] / P. M. Vanhoutte, H. Shimokawa, E.H. Tang, M. Feletou // Acta Physiol. – 2009. – Vol. 196, № 2. – P. 193–222.
46. Hypertension is related to the degradation of dietary frying oils [Text] / F. Soriguer, G. Rojo-Martínez, M. C. Dobarganes [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2003. – Vol. 78, № 6. – P. 1092–1097.
47. Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia [Text] / C. Giannattasio, A. A. Mangoni, M. Failla [et al.] // Atherosclerosis. – 1996. – Vol. 124, № 2. – P. 249–260.
48. Lack of evidence for association between the endothelial nitric oxide synthase gene and hypertension [Text] / N. Kato, T. Sugiyama, H. Morita [et al.] // Hypertension. – 1999. – Vol. 33, № 4. – P. 933–936.
49. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II [Text] / V. J. Stevens, E. Obarzanek, N. R. Cook [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2001. – Vol. 134, № 1. – P. 1–11.
50. Lytsy, P. Endothelial function and risk of hypertension and blood pressure progression: the prospective investigation of the vasculature in Uppsala seniors [Text] / P. Lytsy, L. Lind, J. Sundström // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31, № 5. – P. 936–939.