



Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин?

Т. Д. ВЛАСОВ, Н. Н. ПЕТРИЩЕВ, О. А. ЛАЗОВСКАЯ

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: уточнить границы применения термина «эндотелиальная дисфункция» в исследовательской и клинической работе.

Результаты: понятие «эндотелиальная дисфункция» прочно вошло в исследовательскую практику, но в клинической работе его применяют редко и часто не совсем оправданно. Рекомендовано под дисфункцией эндотелия понимать стойкое изменение структуры и/или функциональной активности эндотелия, приводящее к нарушению регуляции сосудистого тонуса, тромбозу и другим осложнениям. Понятие «дисфункция» и «активация» эпителия следует разграничивать. Одно отражает состоявшееся повреждение, другое – изменения в ответ на различные провоцирующие воздействия. Обсуждены маркеры эндотелиальной дисфункции (инструментальные и биохимические) и возможности ее устранения с помощью некоторых фармакологических агентов (антиоксиданты, ингибиторы НАДФ-оксидазы и пр.).

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, методы диагностики, таргетная терапия эндотелия

Для цитирования: Власов Т. Д., Петрищев Н. Н., Лазовская О. А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 76-84. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84

Endothelial dysfunction. Do we understand this term properly?

T. D. VLASOV, N. N. PETRISCHEV, O. A. LAZOVSKAYA

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to clarify the limits of using the term of endothelial dysfunction in research and clinical work.

Results: the concept of endothelial dysfunction has become ingrained in research activities while in clinical work, it is used rarely and fairly often inadequately. It is recommended that endothelial dysfunction should be understood as a persistent change in the structure and/or functional activity of endothelium resulting in vascular tone disorders, thrombosis and other complications. The concept of "dysfunction" and "activation" of epithelium should be differentiated. One means the injury, the other reflects changes in response to various provocative effects. The markers of endothelial dysfunction (instrumental and biochemical) and ways of its management with certain pharmacological agents (antioxidants, NADP-oxydases inhibitors, etc.) have been discussed.

Key words: endothelial dysfunction, diagnostic methods, targeted endothelial therapy

For citations: Vlasov T.D., Petrischev N.N., Lazovskaya O.A. Endothelial dysfunction. Do we understand this term properly? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 2, P. 76-84. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84

Для корреспонденции:

Власов Тимур Дмитриевич
E-mail: tvlasov@yandex.ru

Correspondence:

Timur D. Vlasov
Email: tvlasov@yandex.ru

Эндотелий – внутренняя выстилка сосудов. По расчетным данным количество эндотелиоцитов составляет от 1 до 6×10^{13} клеток общим весом около 1 кг [10, 12]. С момента открытия эндотелиального релаксирующего фактора [20, 21] стало понятно, что эндотелий – не пассивный участник в системе кровообращения, а важнейший регулятор сосудистого тонуса. Поэтому наибольшее количество работ по оценке состояния эндотелия связано именно с изучением его вазомоторной функции. Доказано, что она нарушается при самых разных заболеваниях как сердечно-сосудистой системы, так и других систем и органов. Позднее обнаружены и другие функции эндотелия, такие как регуляция адгезии лейкоцитов (адгезионная), участие в регуляции тромбообразования (гемостатическая), в регуляции ангиогенеза (ангиогенная), нарушение которых позволило сформировать понятия изолированных форм дисфункции (вазомоторная, адгезионная, гемостатическая и ангиогенная) [3]. Вопросам функции эндотелия и проявлениям дисфункции посвящено множество статей, как оригинальных, так и обзорных. Большое количество исследований привело к накоплению значительного массива данных, но при этом качественного прорыва в изучении эндотели-

альной дисфункции до настоящего времени не произошло. Отчасти отсутствие четких представлений о дисфункции эндотелия (ДЭ) мешает и активному внедрению этого понятия в повседневную клиническую практику. По нашему мнению, это связано с несколькими причинами: 1) отсутствием четкого определения понятия «дисфункция эндотелия»; 2) несовершенством методов диагностики ДЭ; 3) отсутствием таргетных методов лечения ДЭ.

1. Понятие «дисфункция эндотелия»

С начала изучения эндотелиальной дисфункции накопился огромный массив данных и опубликовано более 100 тысяч статей, в которых рассматриваются вопросы, связанные с состоянием эндотелия. При этом единого определения ДЭ не существует. Такой объем информации привел к тому, что на сегодня можно считать доказанным следующее: ДЭ обнаруживается при многих заболеваниях, причем не только сердечно-сосудистой системы, чему посвящены многие обзоры [26, 35], но даже при гирсутизме [9], шизофрении [45] и многих других [2]. Однако такая распространенность ДЭ предполагает, что она является общим звеном патогенеза практически для всех заболеваний. Вероятно, с этих позиций ДЭ можно ставить в один ряд с такими

универсальными механизмами повреждения, как активация иммунной системы и воспаление, образование активных форм кислорода и оксидативный стресс и некоторых других. Практически не существует заболеваний, при которых не активируются вышеуказанные механизмы в большей или меньшей степени. Кроме того, они тесно взаимосвязаны, в том числе являясь причиной эндотелиальной дисфункции. Это не может не вызывать сложности в трактовке понятия ДЭ. В частности, ДЭ часто рассматривается не только как звено патогенеза, но и как фактор риска изменений сердечно-сосудистой и других систем в виде атеросклероза [25], гипертензии [26] и других нарушений, включая даже деменцию [5]. Однако нередко эндотелиальная дисфункция описывается и при острых заболеваниях и состояниях, например при сепсисе [13], и термины «активация» и «дисфункция» используются авторами как синонимы [28]. Но при остром воспалении и повреждении рассматривать эндотелиальную дисфункцию как фактор риска развития хронической патологии невозможно. Поэтому, по нашему мнению, необходимо разграничить понятие «дисфункция эндотелия», которая часто связана с повреждением, от таких изменений его состояния, как активация (рис. 1).

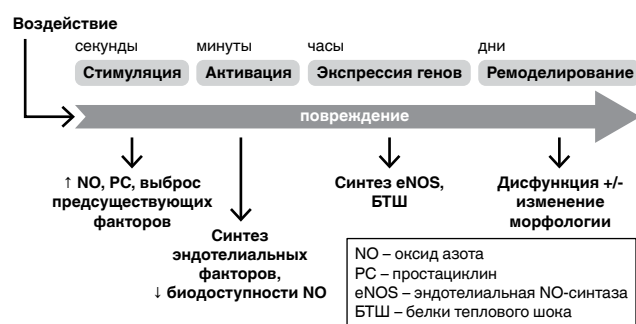


Рис. 1. Стадии изменения функциональной активности эндотелия с момента повреждающего воздействия

Fig. 1. Stages of change in the functional activity of endothelium from the moment of injury

Процесс активации не является тем же самым, что и состояние дисфункции. По-видимому, ДЭ, как фактор риска, необходимо рассматривать как описание хронического состояния, но не острого, поскольку ответ эндотелия на гиперцитокинемию и другие воздействия не всегда может считаться именно дисфункцией, как не считается дисфункцией активация иммунной системы при воздействии цитокинов.

Исходя из вышеизложенного, мы предлагаем следующее определение понятия ДЭ: «Дисфункция эндотелия – стойкое изменение структуры и/или функциональной активности эндотелия, приводящее к нарушению регуляции сосудистого тонуса, тромбозу и другим осложнениям». Такой подход позволит заострить внимание к ДЭ именно как к фактору

риска развития осложнений при ее возникновении и профилактике этих осложнений. Либо, как в случае с первичной легочной гипертензией, служить мишенью для лекарственной терапии.

2. Диагностика дисфункции эндотелия

Диагностика ДЭ проводится разными способами, которые можно разделить на инструментальные и биохимические.

Инструментальные методы. Инструментальные методы оценки состояния эндотелия являются наиболее значимыми и востребованными до настоящего времени. Это направление исследований имеет две составляющие: 1 – методы фиксации (визуализации) диаметра сосудов, объемной или линейной скорости кровотока, пульсовой волны и других динамических показателей кровотока; 2 – стандартизованные стимулы (функциональные пробы) для воспроизведения сосудистой реакции, позволяющей оценить состояние эндотелия. В качестве методов оценки динамического состояния кровотока в сосудах используют самые разнообразные методики. Так, для исследования артериального кровотока используют: а) чрескожное дуплексное ультразвуковое сканирование сосуда; б) внутрисосудистое ультразвуковое сканирование; в) магнитно-резонансную ангиографию; рентгеновскую ангиографию; г) артериальную тонометрию (peripheral arterial tonometry, PAT) [46].

Для оценки общего кровенаполнения или капиллярного кровотока используются: плетизмография, мониторинг температуры кожи исследуемой области, лазерная доплерография, высокочастотная ультразвуковая доплерография.

Однако для исследования состояния эндотелия необходима функциональная нагрузка (проба), позволяющая оценить эндотелий-зависимую реакцию сосудов или динамики кровотока для исследования функции эндотелия. К наиболее употребимым функциональным пробам относятся: реактивная гиперемия (поток-зависимая вазодилатация); введение лекарственных препаратов (например, ацетилхолина) внутриапериально либо с помощью ионофореза; температурная проба.

Наиболее часто исследователи применяют метод Целермайера, предложенный еще в 1992 г. [11]. Этот метод изучения состояния эндотелия состоит в оценке поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии с помощью ультразвукового исследования. В связи с простотой и неинвазивностью это исследование актуально и в настоящее время.

Однако все функциональные методы исследования состояния эндотелия (возможно, за исключением отдельных случаев применения инвазивных методов) имеют общий недостаток: они не обладают полноценной воспроизводимостью [16]. Это связано с тем, что во всех подобных исследованиях отсутствует стандартизация, например, условий наложения манжеты для проведения пробы с реактивной гиперемией. Кроме того, возможны различия получаемых результатов, связанные с качеством

медицинской техники или качеством оценки результатов самим исследователем. Отсутствие стандартизации и должной воспроизводимости ограничивает широкое применение неинвазивных методов исследования в клинической практике при высокой востребованности в научных исследованиях. Еще одним недостатком этих исследований можно назвать оценку только вазомоторной, но не других функций эндотелия.

Вторым направлением исследования состояния эндотелия являются **биохимические методы**. Список эндотелиальных факторов, которые являются маркерами его состояния, очень велик и постоянно пополняется. Эндотелиальные факторы, которые наиболее часто применяют для оценки функции эндотелия, приведены в табл. 1.

Таблица 1. Эндотелиальные факторы, характеризующие различные функции эндотелия

Table 1. Endothelial factors that characterize the various functions of endothelium

Функция эндотелия	Основные эндотелиальные факторы
Вазомоторная	эндотелин-1, оксид азота (нитриты и нитраты)
Гемостатическая	ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), тканевой активатор плазминогена (tPA), ф-р Виллебранда, тромбомодулин
Адгезионная	межклеточная молекула адгезии-1 (ICAM-1), сосудисто-клеточная молекула адгезии-1 (VCAM-1), Р-селектин
Ангиогенная	сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF)

Кроме факторов, образующихся в эндотелии, нередко маркерами эндотелиальной дисфункции являются вещества неэндотелиального происхождения, например цитокины [32] или С-реактивный белок [31], повышение уровня которых коррелирует с эндотелиальным повреждением, активацией и дисфункцией. Однако биохимические показатели также не всегда отражают именно состояние ДЭ. Кроме того, некоторые из них имеют неоднозначную трактовку (например, традиционный метод оценки содержания в крови нитритов и нитратов как метаболитов оксида азота). В зависимости от патологии, а, самое главное, от ее длительности, уровень метаболитов оксида азота может быть пониженным, а может быть нормальным и даже повышенным [4, 24]. Это объясняется различным происхождением оксида азота в плазме крови. При отсутствии повреждения основной источник оксида азота (и его метаболитов) – эндотелиальная NO-синтаза (eNOS). Активность этого фермента и биодоступность оксида азота уменьшаются при остром повреждении эндотелия. При длительном воздействии на эндотелий, особенно в условиях активации иммунной системы и повышения концентрации цитокинов, в эндотелии и некоторых других клетках начинает синтезироваться индуцируемая NO-синтаза (iNOS), которая служит источником большого количества оксида азота. В этом случае

содержание нитритов и нитратов в крови нормализуется или даже повышается (рис. 2), что создает сложности трактовки данного показателя как маркера эндотелиальной дисфункции.

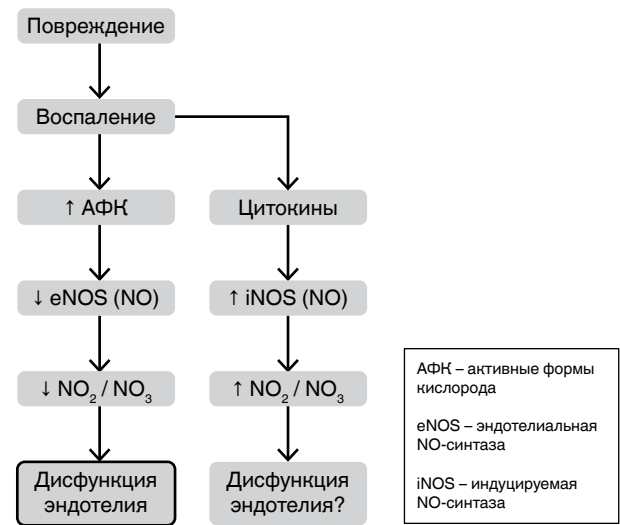


Рис. 2. Метаболиты оксида азота (нитриты и нитраты) как показатель эндотелиальной дисфункции (пояснения в тексте)

Fig. 2. Nitrogen oxide metabolites (nitrites and nitrates) as an indicator of endothelial dysfunction (explanations are given in the text)

Биохимические методы способны отражать проявление любой формы эндотелиальной дисфункции, что может дать больше информации для исследователя.

Одно из современных направлений, которое начало развиваться в последние годы, – исследование эндотелиального гликокаликса. Изменение этого компонента эндотелия также отражает развитие эндотелиальной дисфункции.

Возможно, наиболее значительная проблема в исследовании ДЭ – изучение системных, но не локальных процессов, которые могут определять специфику повреждения органа. Эндотелий различных отделов сосудистого русла или органов имеет свои особенности [1], и локальные нарушения состояния эндотелия не регистрируются традиционными способами. В некоторых случаях возможна оценка состояния эндотелия в конкретном сосуде, например в коронарной артерии [44]. Эти исследования предполагают внутриартериальное введение вазоактивных веществ, например ацетилхолина, поэтому они инвазивны и повторно невоспроизводимы. Подобные методы оценки состояния эндотелия сосудов для большинства органов неприменимы. Разработка методов диагностики ДЭ сосудов отдельных органов, вероятно, будет самым важным направлением исследований в ближайшем будущем.

3. Терапевтические подходы коррекции эндотелиальной дисфункции

Исходя из многогранности проявлений эндотелиальной дисфункции и ее присутствия в па-

тогенезе многих заболеваний, терапевтическое воздействие на структуру и функции эндотелия представляет собой особый интерес, поскольку может оказать влияние не только на течение и прогноз существующей патологии, но и на профилактику развития заболеваний в будущем. Коррекция таких факторов риска, как гиперхолестеринемия, гипергликемия, гипертензия, курение, воспаление, которые формируют ДЭ при хроническом воздействии,

способна оказать заметное влияние на морфологию и функцию сосудов, в частности эндотелиальных клеток. Так, различные фармакологические агенты, широко используемые в современной фармакотерапии ряда заболеваний, таких как артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет и др., демонстрируют позитивное влияние на функцию эндотелия (табл. 2), однако не являются таргетными.

Таблица 2. Основные механизмы терапевтического воздействия некоторых фармакологических агентов на эндотелиальную дисфункцию

Table 2. The main mechanisms of therapeutic effects of certain pharmacological agents on endothelial dysfunction

Препараты*	Действие
иАПФ	- уменьшение образования ангиотензина II (активация экспрессии eNOS и стимуляции синтеза NO, уменьшение деградации NO за счет торможения активности НАДФ-оксидаз и снижения степени оксидативного стресса) - усиления влияния брадикинина на B2-рецепторы за счет предотвращения его АПФ-опосредованного разрушения (активация экспрессии eNOS и стимуляции синтеза NO)
БРА	- уменьшение влияния ангиотензина II на AT1-рецепторы со смещением вектора воздействия ангиотензина II в направлении AT2-рецепторов (активация экспрессии eNOS и стимуляции синтеза NO, уменьшение деградации NO за счет торможения активности НАДФ-оксидаз и снижения степени оксидативного стресса)
АМКР (эплеренон)	- усиление продукции NO благодаря повышению активности eNOS - уменьшение деградации NO за счет снижения выраженности оксидативного стресса
БМКН	- антиоксидантные свойства – подавление оксидативного стресса со снижением образования свободных радикалов и уменьшением деградации NO - активация eNOS с увеличением продукции NO - снижение продукции эндотелина-1 (?) с увеличением биодоступности NO
Бета-блокаторы (3 поколение)	- снижение активности НАДФ-оксидаз – подавление оксидативного стресса со снижением образования свободных радикалов и уменьшением деградации NO - активация eNOS с увеличением продукции NO (небиволол)
Статины	- «липидснижающий» механизм: снижение уровня ЛПНП, что приводит к повышению активности eNOS, снижению образования АФК, подавлению экспрессии кавеолина-1, а следовательно повышению образования NO - «нелипидснижающий» механизм: подавление экспрессии НАДФ-оксидазы, активация тиоредоксина и ингибирование образования АФК; снижение экспрессии кавеолина-1; непосредственная активация eNOS с образованием NO; угнетение апоптоза клеток эндотелия; противовоспалительный эффект
АРЭ	- снижение экспрессии кавеолина-1 с активацией eNOS - угнетение окислительного стресса и образования активных форм кислорода с уменьшением деградации и повышением биодоступности NO - противовоспалительный эффект (блок ET _B -рецепторов)
иФДЭ5	- активация экспрессии eNOS и продукции NO - угнетение продукции эндотелина-1 (?)
Антиоксиданты	- Ацетилцистеин: связывание и нейтрализация свободных радикалов (АФК), потенцирование образования глутатиона, снижение активности НАДФ-оксидаз с повышением продукции и снижением деградации NO, противовоспалительное действие - Каротиноиды, витамин А: акцепция свободных радикалов (АФК), торможение окислительных процессов, в том числе перекисного окисления липидов - Витамин Е: связывание пероксидного радикала с торможением перекисного окисления липидов - Витамин С: связывание и нейтрализация свободных радикалов, потенцирование образования глутатиона, регенерация окисленного токоферола
Ингибиторы НАДФ-оксидаз	- торможение образование АФК с повышением активности eNOS и увеличением продукции и снижением деградации NO - противовоспалительное действие
Анти-VEGF	- блокирование эффектов VEGF с торможением пролиферации, ангиогенеза
Сулодексид	- гликозаминогликаны (гепарансульфат, дерматансульфат) являются структурными компонентами эндотелиального гликокаликса - антитромботический эффект - противовоспалительный эффект (торможение синтеза провоспалительных молекул: IL-6, VCAM-1 и др.)
Тиазолидиндионы	Активация PPARγ-рецепторов на клетках эндотелия: - снижение экспрессии эндотелина-1 - торможение оксидативного стресса - повышение активности eNOS - снижение экспрессии NF-κB – противовоспалительный эффект
Метформин	- активация eNOS с усилением продукции NO - подавление активности НАДФ-оксидаз, торможение оксидативного стресса и деградации NO - подавление экспрессии NF-κB и липооксигеназ – снижение продукции провоспалительных медиаторов - снижение апоптоза и повышение выживаемости клеток эндотелия, сохранение структуры гликокаликса

Примечание: * – расшифровка препаратов – см. текст

РААС-модуляторы. К препаратам, действующим на компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), относятся прямые ингибиторы ренина, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Патологическая гиперактивность оси ренин-ангиотензин-альдостерон показана при многих сердечно-сосудистых заболеваниях и рассматривается в качестве одного из механизмов формирования и усугубления ДЭ. Фармакологическая модуляция системы РААС способна уменьшить проявления ДЭ за счет смещения баланса в сторону преобладания вазодилатирующих агентов. Так, ингибиторы АПФ и БРА способствуют нормализации эндотелий-зависимой вазодилатации за счет активации eNOS и усиления продукции оксида азота. Кроме того, эффект усиления NO-продукции опосредован накоплением брадикинина и активацией В2-рецепторов при воздействии иАПФ и увеличением ангиотензин-II-связанной стимуляции АТ-рецепторов 2-го типа. Эндотелиопротективный эффект иАПФ и БРА показан в ряде исследований у пациентов с коронарной болезнью сердца, артериальной гипертензией, хронической болезнью почек [40, 43]. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, являющиеся модуляторами РААС, наряду с иАПФ и БРА, также продемонстрировали способность нивелировать эндотелиальную дисфункцию в эксперименте, что связывают с их возможностью активировать eNOS и снижать уровень окислительного стресса с сохранением действующего пула NO [23].

Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК). БМКК (в первую очередь дигидропиридиновые производные) также продемонстрировали положительное воздействие на функцию эндотелия, что, вероятно, обусловлено их плеiotропными эффектами: антиоксидантными свойствами со снижением образования АФК и сохранением доступного и действующего пула NO, а также способностью прямого повышения активности eNOS [40, 43].

Бета-адреноблокаторы. В ряде исследований по оценке потенциального влияния бета-блокаторов на функции эндотелия получены неоднозначные результаты: эндотелийпротективный эффект представителей 1-го и 2-го поколений дискуссионен и продемонстрирован лишь в некоторых работах, в то время как препараты 3-го поколения (такие как карведилол, небиволол) показали достоверные отличия в отношении нивелирования эндотелиальной дисфункции [36, 40]. Основным механизмом влияния на функцию эндотелия считается способность увеличивать биодоступность NO за счет стимуляции его синтеза при активации eNOS (небиволол) и снижать уровень оксидативного стресса благодаря подавлению НАДФ-оксидаз (карведилол, небиволол) [34].

Статины. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы являются признанными средствами лечения атеросклероза, причем эффект статинов не ограни-

чивается лишь их способностью снижать уровни атерогенных фракций липопротеинов – во многих экспериментальных работах доказаны плеiotропные эффекты, в том числе нивелирование эндотелиальной дисфункции. Нормализация функции эндотелия рассматривается как результат комплексного воздействия статинов, складывающегося из «липидснижающего» механизма с уменьшением уровня липопротеинов низкой плотности, а также непосредственной стимуляции eNOS, ингибирования НАДФ-оксидаз и экспрессии кавеолина-1, угнетения образования АФК [17, 22, 43].

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (иФДЭ5) за счет повышения уровня внутриклеточных циклических мононуклеотидов способны воздействовать на продукцию NO путем повышения активности eNOS и угнетения продукции эндотелина-1 [30, 43].

Инсулиновые «сенситайзеры». Тиазолидиндионы (PPAR γ -агонисты) и метформин применяются в качестве инсулиновых «сенситайзеров» у пациентов с сахарным диабетом, ассоциированным с инсулинорезистентностью. Препараты продемонстрировали не только способность снижения инсулинорезистентности, но и коррекции эндотелиальной дисфункции за счет противовоспалительного, антиоксидантного, вазодилатирующего эффектов [14, 33, 42].

Вышеуказанные группы препаратов показали свое «эндотелий-протективное» действие, однако на сегодняшний день этот факт рассматривается не в качестве основного эффекта, а в рамках плеiotропных механизмов действия. Кроме того, целенаправленная коррекция эндотелиальной дисфункции не является отдельной задачей в современных терапевтических схемах коррекции артериальной гипертензии, атеросклероза, метаболических нарушений.

Антиоксиданты. Антиоксиданты, уменьшая выраженность оксидативного стресса, способны потенциально модулировать функцию эндотелия за счет повышения активности eNOS и уменьшения деградации NO. Витамины А, С, Е, известные своей способностью связывать свободные радикалы, в ряде исследований продемонстрировали эндотелий-протективные свойства при гипертензии, гиперхолестеринемии, курении, нарушении углеводного обмена [27]. Положительное влияние в отношении нормализации функции эндотелия показал ацетилцистеин. При этом, помимо возможности акцепции свободных радикалов, ацетилцистеин является предшественником глутатиона и обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствами [6, 19]. Тем не менее до настоящего времени антиоксиданты не продемонстрировали достоверного снижения рисков сердечно-сосудистых событий и смерти, в связи с чем требуется их дальнейшее изучение.

В последние годы предпринимаются попытки целенаправленного (таргетного) воздействия на структурные компоненты сосудистой стенки и

продукты синтетической активности эндотелия, что способно оказать влияние на функцию сосудов. Примером такого воздействия является применение блокаторов рецепторов эндотелина-1 при легочной гипертензии, антагонистов VEGF при пролиферативной ретинопатии и онкологических заболеваниях. Кроме того, в последнее время вызывает повышенный интерес возможность модуляции оксидативного стресса путем ингибирования НАДФ-оксидаз.

Антагонисты рецепторов эндотелина-1 (АРЭ). Селективные (ET_A) и неселективные (ET_A/ET_B) антагонисты в настоящее время используются в клинической практике для лечения легочной гипертензии [29, 37]. Эндотелин-1 является известным и одним из наиболее мощных вазоконстрикторов, имеющих преимущественно эндотелиальное происхождение, в связи с чем его гиперпродукция может рассматриваться как проявление дисфункции клеток эндотелия. Изучение АРЭ продемонстрировало их возможность оказывать не только антигипертензивное действие, но и уменьшать выраженность ДЭ за счет нивелирования влияния эндотелина-1 на оксидативный стресс и активность eNOS с усилением продукции и снижением деградации NO [39].

Анти VEGF. В последние годы активно изучается анти-VEGF-терапия, применяемая в настоящее время при различных опухолевых процессах, пролиферативной ретинопатии [8]. Данные фармакологические агенты направлены на ограничение патологических пролиферативных процессов и неоваскуляризации.

Сулодексид. Еще одним направлением коррекции эндотелиальной дисфункции является попытка воздействия на структурно-функциональное состояние эндотелиального гликокаликса путем восполнения его компонентов – гликозаминогликанов. В клинической практике используется сулодексид – фармакологический агент, состоящий на 80% из гепарансульфата и 20% из дерматансульфата, показавший антитромботическую и противовоспалительную активность [15, 41].

Ингибиторы НАДФ-оксидаз. Другим подходом в уменьшении эндотелиальной дисфункции явля-

ется воздействие на НАДФ-оксидазы – группу ферментов, широко представленную в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, являющуюся ключевым звеном в формировании свободных радикалов и нерадикальных активных форм кислорода. Ингибиторы НАДФ-оксидаз способствуют повышению активности eNOS и возрастанию продукции NO. Кроме того, торможение образования АФК ограничивает трансформацию NO в реактивный пероксинитрит, тем самым повышая «вазопротективный» пул оксида азота [7, 18]. Несмотря на активно проводимые экспериментальные исследования ингибиторов НАДФ-оксидаз *in vitro* и на животных, данные по проведенным клиническим исследованиям у человека очень малочисленны. Однако дальнейшее изучение данной группы препаратов может привести к внедрению в клиническую практику нового класса фармакологических агентов [38].

Таким образом, современная фармакотерапия позволяет воздействовать на системное и локальное воспаление, влиять на сосудистый тонус, изменяя баланс вазодилататоров/вазоконстрикторов, снижать степень оксидативного стресса, уменьшая образование активных форм кислорода, регулировать равновесие процессов гемокоагуляции и фибринолиза. Все эти воздействия способны уменьшать эндотелиальную дисфункцию, а следовательно, влиять на характер течения заболевания и их отдаленный прогноз. Однако практически все терапевтические методы воздействия на эндотелий не являются специфичными (таргетными) для эндотелия и улучшают его состояние через плеiotропное действие. Небольшая группа препаратов, которая имеет относительно эндотелиотропное действие, занимает узкую нишу в применении и не показана в большинстве случаев развития эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, совершенствование методов диагностики и установление диагностических критериев ДЭ, а также поиск терапевтических возможностей и новых фармакологических агентов для целенаправленной коррекции эндотелиальной дисфункции являются наиболее перспективными научными направлениями в ближайшие годы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васина Л. В., Власов Т. Д., Петрищев Н. Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 88–102.
2. Кудлай Д. А. Иммунометаболические аспекты патогенеза политравмы: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Новосибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ. Новосибирск, 2007.
3. Петрищев Н. Н., Васина Л. В., Власов Т. Д. и др. Типовые формы дисфункции эндотелия // Клинико-лабораторный консилиум. – 2007. – № 18. – С. 31–35.

REFERENCES

1. Vasina L. V., Vlasov T. D., Petrishev N. N. Functional heterogeneity of endothelium (review). *Arterialnaya Gipertenziya*, 2017, vol. 23, no. 2, pp. 88–102. (In Russ.)
2. Kudlay D. A. *Immunometabolicheskie aspekty patogeneza politravmy. Avtoref. dokt. med. nauk.* [Immunometabolic aspects of pathogenesis of multiple trauma. Doct. Diss.]. Novosibirsk State Medical University of the Russian Federal Agency on Healthcare and Social Development, Novosibirsk, 2007.
3. Petrishev N. N., Vasina L. V., Vlasov T. D. et al. Typical forms of endothelial dysfunction. *Kliniko-laboratory Konsilium*, 2007, no. 18, pp. 31–35. (In Russ.)

4. Цыбиков Н. Н., Фефелова Е. В., Терешков П. П. и др. Дисфункция эндотелия при экспериментальной гипергомоцистеинемии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2016. - Т. 60, № 3. - С. 42-46.
5. Abrahamson E. E., Ikonovic M. D. Brain injury-induced dysfunction of the blood brain barrier as a risk for dementia // *Exp. Neurol.* - 2020. - Feb 21:113257. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113257.
6. Agnihotri N., Mishra P. C. Mechanism of scavenging action of N-Acetylcysteine for the OH radical: A quantum computational study // *J. Physical Chemistry B.* - 2009. - Vol. 113, № 35. - P. 12096-12104. <https://doi.org/10.1021/jp903604s>.
7. Altenhöfer S., Radermacher K. A., Kleikers P. W. M. et al. Evolution of NADPH oxidase inhibitors: Selectivity and mechanisms for target engagement // *Antioxidants and Redox Signaling.* - 2005. - Vol. 23, № 5. - P. 406-427. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5814>
8. Apte R. S., Chen D. S., Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development // *Cell.* - 2009. - Vol. 176, № 6. - P. 1248-1264. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>.
9. Atasayan K., Yoldemir T., Ramoglu S. et al. The evaluation of endothelial function and structure in hirsute patients in reproductive age // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2016. - Vol. 206. - P. 208-212. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.09.003. Epub 2016 Oct 3.
10. Augustin H. G., Kozian D. H., Johnson R. C. Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes // *BioEssays.* - 1994. - Vol. 16, № 12. - P. 901-906.
11. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet.* - 1992. - Vol. 340 (8828). - P. 1111-1115.
12. Cines D. B., Pollak E. S., Buck C. A. et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders // *Blood.* - 1998. - Vol. 91, № 10. - P. 3527-3561.
13. Colbert J. F., Schmidt E. P. Endothelial and Microcirculatory Function and Dysfunction in Sepsis // *Clin. Chest Med.* - 2016. - Vol. 37, № 2. - P. 263-275. doi: 10.1016/j.ccm.2016.01.009.
14. Dandona P., Phil D. Insulin resistance and endothelial dysfunction in atherosclerosis: implications and interventions // *Diabetes technology & therapeutics.* - 2002. - Vol. 4, № 6. - P. 809-815.
15. De Felice F., Megiorni F., Pietrantonio I. et al. Sulodexide counteracts endothelial dysfunction induced by metabolic or non-metabolic stresses through activation of the autophagic program. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sciences.* - 2009. - Vol. 23, № 6. - P. 2669-2680. https://doi.org/10.26355/eurev_201903_17415.
16. Deanfield J. E., Halcox J. P., Rabelink T. J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115, № 10. - P. 1285-1295.
17. Dilaveris P., Giannopoulos G., Riga M. et al. Beneficial effects of statins on endothelial dysfunction and vascular stiffness // *Curr. Vasc. Pharmacology.* - 2007. - Vol. 5. - P. 227-237. <https://doi.org/10.2174/157016107781024091>.
18. Drummond G. R., Sobey C. G. Endothelial NADPH oxidases: Which NOX to target in vascular disease? // *Trends in Endocrinology and Metabolism.* - 2014. - Vol. 25, № 9. - P. 452-463. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.06.012>.
19. Elbini Dhoubi I., Jallouli M., Annabi A. et al. A minireview on N-acetylcysteine: An old drug with new approaches // *Life Sciences.* - 2016. - Vol. 151. - P. 359-363. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.03.003>.
20. Furchgott R. F., Zawadzki J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature.* - 1980. - Vol. 288 (5789). - P. 373-376.
21. Furchgott R. F., Cherry P. D., Zawadzki J. V., Jothianandan D. Endothelial cells as mediators of vasodilation of arteries // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1984. - Vol. 6, Suppl. 2. - P. S336-S343.
22. Hermida N., Balligand J. L. Low-density lipoprotein-cholesterol-induced endothelial dysfunction and oxidative stress: The role of statins // *Antioxidants and Redox Signaling.* - 2014. - Vol. 20, № 8. - P. 1216-1237. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5537>.
23. Imanishi T., Ikejima H., Tsujioka H. et al. Addition of eplerenone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor effectively improves nitric oxide bioavailability // *Hypertension.* - 2008. - Vol. 51, № 3. - P. 734-741. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104299>.
24. Jelić-Knezović N., Galijašević S., Lovrić M. et al. Levels of nitric oxide metabolites and myeloperoxidase in subjects with type 2 diabetes mellitus on metformin therapy // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* - 2019. - Vol. 127, № 1. - P. 56-61. doi: 10.1055/a-0577-7776.
25. Kershaw K. N., Lane-Cordova A. D., Carnethon M. R. et al. Chronic stress and endothelial dysfunction: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) // *Am. J. Hypertens.* - 2017. - Vol. 30, № 1. - P. 75-80.
4. Tsybikov N.N., Fefelova E.V., Tereshkov P.P. et al. Endothelial dysfunction with experimental hyperhomocysteinemia. *Patologicheskaya i Eksperimentalnaya Terapiya*, 2016, vol. 60, no. 3, pp. 42-46. (In Russ.)
5. Abrahamson E.E., Ikonovic M.D. Brain injury-induced dysfunction of the blood brain barrier as a risk for dementia. *Exp. Neurol.*, 2020, Feb 21:113257. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113257.
6. Agnihotri N., Mishra P.C. Mechanism of scavenging action of N-Acetylcysteine for the OH radical: A quantum computational study. *J. Physical Chemistry B*, 2009, vol. 113, no. 35, pp. 12096-12104. <https://doi.org/10.1021/jp903604s>.
7. Altenhöfer S., Radermacher K.A., Kleikers P.W.M. et al. Evolution of NADPH oxidase inhibitors: Selectivity and mechanisms for target engagement. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2005, vol. 23, no. 5, pp. 406-427. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5814>
8. Apte R.S., Chen D.S., Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell*, 2009, vol. 176, no. 6, pp. 1248-1264. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>.
9. Atasayan K., Yoldemir T., Ramoglu S. et al. The evaluation of endothelial function and structure in hirsute patients in reproductive age. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2016, vol. 206, pp. 208-212. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.09.003. Epub 2016 Oct 3.
10. Augustin H.G., Kozian D.H., Johnson R.C. Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. *BioEssays*, 1994, vol. 16, no. 12, pp. 901-906.
11. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992, vol. 340(8828), pp. 1111-1115.
12. Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A. et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*, 1998, vol. 91, no. 10, pp. 3527-3561.
13. Colbert J.F., Schmidt E.P. Endothelial and Microcirculatory Function and Dysfunction in Sepsis. *Clin. Chest Med.*, 2016, vol. 37, no. 2, pp. 263-275. doi: 10.1016/j.ccm.2016.01.009.
14. Dandona P., Phil D. Insulin resistance and endothelial dysfunction in atherosclerosis: implications and interventions. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2002, vol. 4, no. 6, pp. 809-815.
15. De Felice F., Megiorni F., Pietrantonio I. et al. Sulodexide counteracts endothelial dysfunction induced by metabolic or non-metabolic stresses through activation of the autophagic program. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sciences*, 2009, vol. 23, no. 6, pp. 2669-2680. https://doi.org/10.26355/eurev_201903_17415.
16. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*, 2007, vol. 115, no. 10, pp. 1285-1295.
17. Dilaveris P., Giannopoulos G., Riga M. et al. Beneficial effects of statins on endothelial dysfunction and vascular stiffness. *Curr. Vasc. Pharmacology*, 2007, vol. 5, pp. 227-237. <https://doi.org/10.2174/157016107781024091>.
18. Drummond G.R., Sobey C.G. Endothelial NADPH oxidases: Which NOX to target in vascular disease? *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2014, vol. 25, no. 9, pp. 452-463. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.06.012>.
19. Elbini Dhoubi I., Jallouli M., Annabi A. et al. A minireview on N-acetylcysteine: An old drug with new approaches. *Life Sciences*, 2016, vol. 151, pp. 359-363. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.03.003>.
20. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980, vol. 288(5789), pp. 373-376.
21. Furchgott R.F., Cherry P.D., Zawadzki J.V., Jothianandan D. Endothelial cells as mediators of vasodilation of arteries. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1984, vol. 6, suppl. 2, pp. S336-S343.
22. Hermida N., Balligand J.L. Low-density lipoprotein-cholesterol-induced endothelial dysfunction and oxidative stress: The role of statins. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2014, vol. 20, no. 8, pp. 1216-1237. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5537>.
23. Imanishi T., Ikejima H., Tsujioka H. et al. Addition of eplerenone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor effectively improves nitric oxide bioavailability. *Hypertension*, 2008, vol. 51, no. 3, pp. 734-741. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104299>.
24. Jelić-Knezović N., Galijašević S., Lovrić M. et al. Levels of nitric oxide metabolites and myeloperoxidase in subjects with type 2 diabetes mellitus on metformin therapy. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2019, vol. 127, no. 1, pp. 56-61. doi: 10.1055/a-0577-7776.
25. Kershaw K.N., Lane-Cordova A.D., Carnethon M.R. et al. Chronic stress and endothelial dysfunction: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am. J. Hypertens.*, 2017, vol. 30, no. 1, pp. 75-80.

26. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension // *Adv. Exp. Med. Biol.* - 2017. - Vol. 956. - P. 511-540. doi: 10.1007/5584_2016_90.
27. Kurutas E. B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state // *Nutrition J.* - 2016. - Vol. 15, № 1. - P. 71. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0186-5>.
28. Leligodowicz A., Richard-Greenblatt M., Wright J. et al. Endothelial activation: the ang/tie axis in sepsis // *Front Immunol.* - 2018. - Vol. 9. - P. 838. doi: 10.3389/fimmu.2018.00838.
29. Liu C., Chen J. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. In Chao Liu (Ed.), 2004, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004434.pub2>.
30. Mandosi E., Giannetta E., Filardi T. et al. Endothelial dysfunction markers as a therapeutic target for Sildenafil treatment and effects on metabolic control in type 2 diabetes // *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* - 2015. - Vol. 19, № 12. - P. 1617-1622. <https://doi.org/10.1517/14728222.2015.1066337>.
31. Melnikov I. S., Kozlov S. G., Saburova O. S. et al. Current position on the role of monomeric C-reactive protein in vascular pathology and atherothrombosis // *Curr. Pharm. Des.* - 2019. - Vol. 16. doi: 10.2174/1381612825666191216144055.
32. Murdaca G., Spanò F., Cagnati P. et al. Free radicals and endothelial dysfunction: potential positive effects of TNF- α inhibitors // *Redox. Rep.* - 2013. - Vol. 18, № 3. - P. 95-99. doi: 10.1179/1351000213Y.0000000046.
33. Nafisa A., Gray S. G., Cao Y. et al. Endothelial function and dysfunction: Impact of metformin // *Pharmacology and Therapeutics.* - 2018. - Vol. 192. - P. 150-162. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.07.007>.
34. Oelze M., Daiber A., Brandes R. P. et al. Nebivolol inhibits superoxide formation by NADPH oxidase and endothelial dysfunction in angiotensin II-treated rats // *Hypertension.* - 2006. - Vol. 48, № 4. - P. 677-684. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000239207.82326.29>.
35. Oikonomou E., Siasos G., Tsigkou V. et al. Coronary artery disease and endothelial dysfunction: Novel diagnostic and therapeutic approaches // *Curr. Med. Chem.* - 2019. - Vol. 144, № 3. - P. 253-267. doi: 10.2174/092986732666190830103219.
36. Peller M., Ozierański K., Balsam P. et al. Influence of beta-blockers on endothelial function: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Cardiol. J.* - 2015. - Vol. 22, № 6. - P. 708-716. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2015.0042>.
37. Rafnsson A., Shemyakin A., Pernow J. Selective endothelin ETA and dual ETA/ETB receptor blockade improve endothelium-dependent vasodilatation in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease // *Life Sciences.* - 2014. - Vol. 118, № 2. - P. 435-439. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.02.026>.
38. Reis J., Massari M., Marchese S. et al. A closer look into NADPH oxidase inhibitors: Validation and insight into their mechanism of action // *Redox Biology.* - 2020. - Vol. 32, 101466. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101466>.
39. Shao D., Park J. E. S., Wort S. J. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension // *Pharmacological Research.* - 2011. - Vol. 63, № 6. - P. 504-511. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2011.03.003>.
40. Silva I. V. G., De Figueiredo, R. C., Rios D. R. A. Effect of different classes of antihypertensive drugs on endothelial function and inflammation // *Intern. J. Molecul. Sci.* - 2019. - Vol. 20, № 14. <https://doi.org/10.3390/ijms20143458>.
41. Sosińska P., Baum E., Maćkowiak B. et al. Sulodexide Reduces the proinflammatory effect of serum from patients with peripheral artery disease in human arterial endothelial cells // *Cellular Physiol. Biochem.* - 2016. - Vol. 40, № 5. - P. 1005-1012. <https://doi.org/10.1159/000453157>.
42. Stojanović M., Prostran M., Radenković M. Thiazolidinediones improve flow-mediated dilation: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Eur. J. Clin. Pharmacology.* - 2016. - Vol. 72, № 4. - P. 385-398. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1999-4>.
43. Su J. B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment // *World J. Cardiology.* - 2015. - Vol. 7, № 11. - P. 719. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i11.719>.
44. Targonski P. V., Bonetti P. O., Pumper G. M. et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107, № 22. - P. 2805-2809.
45. Vetter M. W., Martin B. J., Fung M. et al. Microvascular dysfunction in schizophrenia: a case-control study // *NPJ Schizophr.* - 2015. - Vol. 1:15023. doi: 10.1038/npschz.2015.23.
46. Whitt M. D., Jackson M. J. Practicality and importance of selected endothelial dysfunction measurement techniques: review // *Biomed. Eng. Lett.* - 2018. - Vol. 9, № 1. - P. 87-95. doi: 10.1007/s13534-018-0089-9.
26. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2017, vol. 956, pp. 511-540. doi: 10.1007/5584_2016_90.
27. Kurutas E.B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutrition J.*, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 71. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0186-5>.
28. Leligodowicz A., Richard-Greenblatt M., Wright J. et al. Endothelial activation: the ang/tie axis in sepsis. *Front Immunol.*, 2018, vol. 9, pp. 838. doi: 10.3389/fimmu.2018.00838.
29. Liu C., Chen J. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. In Chao Liu (Ed.), 2004, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004434.pub2>.
30. Mandosi E., Giannetta E., Filardi T. et al. Endothelial dysfunction markers as a therapeutic target for Sildenafil treatment and effects on metabolic control in type 2 diabetes. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2015, vol. 19, no. 12, pp. 1617-1622. <https://doi.org/10.1517/14728222.2015.1066337>.
31. Melnikov I.S., Kozlov S.G., Saburova O.S. et al. Current position on the role of monomeric C-reactive protein in vascular pathology and atherothrombosis. *Curr. Pharm. Res.*, 2019, vol. 16. doi: 10.2174/1381612825666191216144055.
32. Murdaca G., Spanò F., Cagnati P. et al. Free radicals and endothelial dysfunction: potential positive effects of TNF- α inhibitors. *Redox. Rep.*, 2013, vol. 18, no. 3, pp. 95-99. doi: 10.1179/1351000213Y.0000000046.
33. Nafisa A., Gray S.G., Cao Y. et al. Endothelial function and dysfunction: Impact of metformin. *Pharmacology and Therapeutics*, 2018, vol. 192, pp. 150-162. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.07.007>.
34. Oelze M., Daiber A., Brandes R.P. et al. Nebivolol inhibits superoxide formation by NADPH oxidase and endothelial dysfunction in angiotensin II-treated rats. *Hypertension*, 2006, vol. 48, no. 4, pp. 677-684. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000239207.82326.29>.
35. Oikonomou E., Siasos G., Tsigkou V. et al. Coronary artery disease and endothelial dysfunction: Novel diagnostic and therapeutic approaches. *Curr. Med. Chem.*, 2019, vol. 144, no. 3, pp. 253-267. doi: 10.2174/092986732666190830103219.
36. Peller M., Ozierański K., Balsam P. et al. Influence of beta-blockers on endothelial function: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol. J.*, 2015, vol. 22, no. 6, pp. 708-716. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2015.0042>.
37. Rafnsson A., Shemyakin A., Pernow J. Selective endothelin ETA and dual ETA/ETB receptor blockade improve endothelium-dependent vasodilatation in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Life Sciences*, 2014, vol. 118, no. 2, pp. 435-439. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.02.026>.
38. Reis J., Massari M., Marchese S. et al. A closer look into NADPH oxidase inhibitors: Validation and insight into their mechanism of action. *Redox Biology*, 2020, vol. 32, 101466. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101466>.
39. Shao D., Park J.E.S., Wort S.J. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacological Research*, 2011, vol. 63, no. 6, pp. 504-511. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2011.03.003>.
40. Silva I.V.G., De Figueiredo, R.C., Rios D.R.A. Effect of different classes of antihypertensive drugs on endothelial function and inflammation. *Intern. J. Molecul. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 14. <https://doi.org/10.3390/ijms20143458>.
41. Sosińska P., Baum E., Maćkowiak B. et al. Sulodexide Reduces the proinflammatory effect of serum from patients with peripheral artery disease in human arterial endothelial cells. *Cellular Physiol. Biochem.*, 2016, vol. 40, no. 5, pp. 1005-1012. <https://doi.org/10.1159/000453157>.
42. Stojanović M., Prostran M., Radenković M. Thiazolidinediones improve flow-mediated dilation: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur. J. Clin. Pharmacology*, 2016, vol. 72, no. 4, pp. 385-398. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1999-4>.
43. Su J.B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J. Cardiology*, 2015, vol. 7, no. 11, pp. 719. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i11.719>.
44. Targonski P.V., Bonetti P.O., Pumper G.M. et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation*, 2003, vol. 107, no. 22, pp. 2805-2809.
45. Vetter M.W., Martin B.J., Fung M. et al. Microvascular dysfunction in schizophrenia: a case-control study. *NPJ Schizophr.*, 2015, vol. 1:15023. doi: 10.1038/npschz.2015.23.
46. Whitt M.D., Jackson M.J. Practicality and importance of selected endothelial dysfunction measurement techniques: review. *Biomed. Eng. Lett.*, 2018, vol. 9, no. 1, pp. 87-95. doi: 10.1007/s13534-018-0089-9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова»,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

Власов Тимур Дмитриевич

заведующий кафедрой патофизиологии с курсом
клинической патофизиологии, директор
Научно-образовательного института биомедицины.
Тел.: 8 (812) 338–70–35.
E-mail: tvlasov@yandex.ru

Петрищев Николай Николаевич

профессор кафедры патофизиологии
с курсом клинической патофизиологии,
директор Центра лазерной медицины.
Тел.: 8 (812) 338–70–69.
E-mail: lasmed@yandex.ru

Лазовская Ольга Александровна

ассистент кафедры общей врачебной практики
семейной медицины.
Тел.: 8 (812) 338–65–03.
E-mail: olazovskaya@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov First Saint Petersburg
State Medical University,
6-8, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022.

Timur D. Vlasov

Head of Morbid Physiology Department with Training
in Clinical Morbid Physiology,
Director of Academic Institute for Biomedicine.
Phone: +7 (812) 338–70–35.
Email: tvlasov@yandex.ru

Nikolay N. Petrishev

Professor of Morbid Physiology Department with Training
in Clinical Morbid Physiology, Director of Laser Medicine
Department.
Phone: +7 (812) 338–70–69.
Email: lasmed@yandex.ru

Olga A. Lazovskaya

Assistant Department for General Practice
of Family Medicine.
Phone: +7 (812) 338–65–03.
Email: olazovskaya@gmail.com