

УДК 616.181:151.1.511 1514(575.2) (04)

ЭНДОТЕЛИЙ СОСУДОВ – ОСНОВНОЙ РЕГУЛЯТОР МЕСТНОГО КРОВОТОКА

З.А. Лупинская – докт. мед. наук, проф.

Endothelium produces a wide range of biological active substances of the variable functional specter, including regulators of regional circulation. Endothelial dysfunction can initiate (or modulate) a number of pathological conditions (e.g. atherosclerosis, hypertension, stroke, myocardial infarction, etc.).

Исследования последних 10–15 лет существенно изменили представление о роли эндотелия сосудов в общем гомеостазе. Оказалось, что эндотелий синтезирует огромное количество биологически активных веществ (БАВ), играющих весьма важную роль во многих процессах в норме и в патологии (гемодинамике, гемостазе, иммунных реакциях, регенерации и др.). Наличие такой обширной эндокринной активности у эндотелия дало основание D. Antomucci, L.A. Fitzpatrick (1996) называть его эндокринным деревом.

В настоящем обзоре остановимся только на одном направлении функционирования эндотелия – его участии в формировании адекватного кровотока, что обеспечивается согласованием агрегатного состояния крови и тонуса (диаметра) сосудов.

Эндокринная активность эндотелия зависит от его функционального состояния, которое в значительной мере определяется поступающей информацией, им воспринимаемой. На эндотелии находятся многочисленные рецепторы к различным биологически активным веществам (БАВ), он воспринимает также давление и объем движущейся крови – так называемое напряжение сдвига, стимулирующее синтез противосвертывающих и сосудорасширяющих веществ [16]. Поэтому чем больше давление и скорость движущейся крови (артерии), тем реже образуются тромбы.

Дисфункция эндотелия, наступающая при воздействии повреждающих агентов (механических, инфекционных, обменных, иммунно-комплексных и т.п.), резко меняет направление его эндокринной активности на противоположную: образуются вазоконстрикторы, коагулянты.

Биологически активные вещества, вырабатываемые эндотелием, действуют в основном паракринно (на соседние клетки) и аутокринно-паракринно (на эндотелий), но сосудистая стенка – структура динамичная. Ее эндотелий постоянно обновляется, отжившие фрагменты вместе с БАВ попадают в кровь, разносятся по всему организму и могут оказывать влияние на системный кровоток. Об активности эндотелия можно судить по содержанию его БАВ в крови.

Строение сосудистой стенки создает определенную закономерность в распределении факторов свертывания (вазоконстрикторов) и противосвертывания (вазодилаторов). Пока эндотелий цел, не поврежден, он синтезирует главным образом факторы противосвертывания, являющиеся также вазодилаторами. Эти биологически активные вещества препятствуют росту гладких мышц – стенки сосуда не утолщаются, диаметр его не меняется. Кроме того, эндотелий адсорбирует из плазмы крови многочисленные противосвертывающие вещества. Сочетание на эндотелии антикоагулянтов и вазодилаторов в физиологических услови-

ях является основой для адекватного кровотока, особенно в сосудах микроциркуляции.

Повреждение эндотелия сосудов и обнажение субэндотелиальных слоев запускает реакции агрегации, свертывания, препятствующие кровопотере, вызывает спазм сосуда, который может быть очень сильным и не устраняется денервацией сосуда (И.В. Давыдовский, 1969). Прекращается образование антиагрегантов. При кратковременном действии повреждающих агентов эндотелий продолжает выполнять защитную функцию, препятствуя кровопотере. Но при продолжительном повреждении эндотелия, по мнению многих исследователей [12, 18, 21], эндотелий начинает играть ключевую роль в патогенезе ряда системных патологий (атеросклероз, гипертония, инсульты, инфаркты и др.). Это объясняется участием эндотелия в активизации ренин-ангиотензиновой и симпатической систем, переключением активности эндотелия на синтез оксидантов, вазоконстрикторов, агрегантов и тромбогенных факторов, а также уменьшением деактивации эндотелиальных биологически активных веществ из-за повреждения эндотелия некоторых сосудистых областей (в частности, в легких).

Итак, эндотелий может вырабатывать как факторы свертывания (вазоконстрикторы), так и противосвертывания (вазодилаторы).

Активность эндотелия в физиологических условиях. В физиологических условиях внутри на сосудистой стенке преобладают антикоагулянты – их обилие и высокая активность обеспечивают надежность реакции.

Эндотелий создает гладкую поверхность, покрыт слизистой «дымкой» – гликокаликсом – гликопротеинами, обладающими антиадгезивными свойствами (препятствуют прилипанию тромбоцитов). Небольшой слой фибрина, покрывающий эндотелий, связывает тромбин. Заряд стенки сосуда положительный, что также препятствует сближению тромбоцитов (имеющих положительный заряд) с эндотелием. Однако основной причиной антикоагулянтной и вазодилаторной функции стенки сосудов является синтез эндотелием соответствующих биологически активных веществ.

Оксид азота. Большое значение в поддержании адекватного кровотока придается оксиду азота (NO), который синтезируется эндотелием и является сигнальной молекулой в сердечно-сосудистой системе – реакция сосудов определяется степенью образования NO [21]. Оно происходит с участием NO-синтазы, превращающей α -аргинин в оксид азота (NO) – нестабильный гормон с периодом полураспада в несколько секунд. Существуют три изомера синтазы [5]:

I – нейрональная (в нервных клетках);

II – индуцибельная (в макрофагах);

III – эндотелиальная (в эндотелии).

Механизм действия NO. NO является основным стимулятором образования цГМФ. Увеличивая количество цГМФ, он уменьшает содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах. Ионы кальция – обязательные участники всех фаз гемостаза и сокращения мышц. ЦГМФ, активизируя цГМФ-зависимую протеиназу, создает условия для открытия многочисленных калиевых и кальциевых каналов. Особенно большую роль играют белки – K_{Ca}^{2+} - каналы. Открытие этих каналов для калия приводит к расслаблению гладких мышц благодаря выходу калия и кальция из мышц при реполяризации (затухание биотока действия). Активирование каналов K_{Ca}^{2+} , плотность которых на мембранах очень велика, является основным механизмом действия оксида азота [7, 20]. Поэтому конечный эффект NO – антиагрегирующий, противосвертывающий и вазодилаторный. NO предупреждает также рост и миграцию гладких мышц сосудов, тормозит выработку адгезивных молекул, препятствует развитию спазма в сосудах. Оксид азота выполняет функции нейромедиатора, транслятора нервных импульсов, участвует в механизмах памяти, обеспечивает бактерицидный эффект [9, 15].

Основным стимулятором активности оксида азота является напряжение сдвига. Образование NO увеличивается также под действием ацетилхолина, кининов, серотонина, катехоламинов и др. При интактном эндотелии многие вазодилаторы (гистамин, брадикинин, ацетилхолин и др.) оказывают сосудорасширяющий эффект через оксид азота [6].

Особенно сильно NO расширяет мозговые сосуды.

Если функции эндотелия нарушены, ацетилхолин вызывает либо ослабленную, либо извращенную реакцию. Поэтому реакция сосудов на ацетилхолин является показателем состояния эндотелия сосудов и используется в качестве теста его функционального состояния (О.В. Иванова и др., 1998).

Оксид азота легко окисляется, превращаясь в пероксинитрат – ONOO⁻. Этот очень активный окислительный радикал, способствующий окислению липидов низкой плотности (ЛПНП), оказывает цитотоксическое и иммуногенное действия, повреждает ДНК, вызывает мутацию, подавляет функции ферментов (Т. Nguyen, Brunson, 1992), может разрушать клеточные мембраны. Образуется пероксинитрат при стрессах, нарушениях липидного обмена, тяжелых травмах. Высокие дозы ONOO⁻ усиливают повреждающие эффекты продуктов свободного радикального окисления [3]. Снижение уровня оксида азота происходит под влиянием глюкокортикоидов, подавляющих активность синтазы оксида азота. Ангиотензин II является главным антагонистом NO, способствуя превращению оксида азота в пероксинитрат.

Следовательно, состояние эндотелия усугубляет соотношение между оксидом азота (антиагрегантом, антикоагулянтом, вазодилатором) и пероксинитратом, увеличивающим уровень окислительного стресса, что приводит к тяжелым последствиям.

Простациклин. Большую роль в гемостазе и гемодинамике играет и другой мощный антикоагулянт – простациклин (простагландин Pgl₂). Он образуется из фосфолипидов. Под действием циклооксигеназы отщепляется арахидоновая кислота, которая затем превращается в простагландины (P_g² и P_gH₂) – нестойкие соединения. Из них под действием фермента простациклин-синтазы образуется простациклин. Последний, действуя на мембрану гладких мышц, включает месенджеры II типа – аденилатциклазу, увеличивающую в клетке содержание цАМФ, который снижает в них уровень Ca²⁺.

Таким образом, простациклин действует как антиагрегант, противосвертывающий фак-

тор, причем механизм действия такой же, как и оксида азота: удаление ионов кальция из гладких мышц, что препятствует спазму сосудов, агрегации тромбоцитов и свертыванию крови. Простациклин и оксид азота нормализуют липидный обмен, предупреждая развитие атеросклероза, тормозят ростовой процесс.

Стимуляторами образования простациклина являются, как и для оксида азота, напряжение сдвига, кинины и в отличие от оксида азота – ангиотензин I.

Тромбомодулин. Эндотелий сосудов синтезирует одноцепочный гликопротеид – тромбомодулин, выполняющий функцию рецептора тромбина. Тромбомодулин определяет скорость и направление процесса гемостаза [10]. Тромбин, присоединившись к тромбомодулину, приобретает новые качества: образует вместе с противосвертывающими протеинами С и S (кофактор протеина S) антиагрегантный и антитромботический комплекс, который препятствует свертыванию и тормозит фибринолиз.

Протеины С и S образуются в печени с участием витамина К (протеин S синтезируется также в эндотелии и в мегакариоцитах).

Итак, эндотелий сосудов посредством рецептора тромбомодулина блокирует самый активный фактор свертывания – тромбин.

Эндотелий в физиологическом состоянии инактивирует процессы свертывания еще и по другим механизмам. Одним из них является синтез антитромбина III (образуется также и в печени) – очень сильного активатора гепарина, адсорбирующегося эндотелием из крови. Образуется гепарин в печени, легких, базофилами, тучными клетками. Сам эндотелий синтезирует гепариноподобные вещества.

Таким образом, в нормальных физиологических условиях эндотелий сосудов препятствует агрегации, коагуляции крови и спазмированию сосудов, синтезируя группу активных веществ: оксид азота, простациклин, антитромбин III и др. Кроме того, эндотелий, образуя тромбомодулин, блокирует активные коагулянты, выделяющиеся печенью и находящиеся в плазме крови (тромбин). И, наконец, эндотелий адсорбирует антикоагулянты из плазмы крови, препятствуя адгезии и агрегации тромбоцитов на своей поверхности (гепарин, протеины С и S).

Повреждение сосудистой стенки или нарушение функции эндотелия. Эндотелий при повреждении становится инициатором свертывания крови и сужения (спазма) сосудов. В норме это – защитная реакция, предохраняющая организм от потери крови. Но в других, патологических ситуациях данное направление активности эндотелия начинает или усугубляет патологический процесс.

Преобладание агрегантов (и вазоконстрикторов) объясняется следующими основными причинами. Во-первых, повреждение или нарушение функции эндотелия подавляет секрецию антиагрегирующих, противосвертывающих и сосудорасширяющих веществ; во-вторых, эндотелий в этих условиях секретирует очень активные агреганты, коагулянты и вазоконстрикторы.

Эндотелины – это группа полипептидов, состоящая из трех изомеров (эндотелин-1, эндотелин-2 и эндотелин-3), отличающихся некоторыми вариациями и последовательностью расположения аминокислот. Открытие эндотелинов в 1988 г. позволило объяснить ряд непонятных феноменов гемостаза в норме и патологии.

Эндотелий секретирует «большой» эндотелин «проэндотелин» (38 аминокислотных остатков). Под влиянием эндотелинпревращающего фермента, находящегося внутри и на поверхности эндотелия, из большого эндотелина образуются три изомера эндотелинов.

Эндотелины – бициклические полипептиды, состоящие из 21 аминокислотного остатка с двумя бисульфидными связями. Имеется большое сходство между структурой эндотелинов и некоторыми нейротоксическими пептидами (яды скорпиона, роющей змеи).

При паракринно-аутокринном действии (т.е. на эндотелий) в ответ на вазоконстрикторы эндотелий вырабатывает антиагреганты, вазодилаторы (NO, простаглицлин) и натриуретический пептид.

Основной механизм действия эндотелинов заключается в высвобождении кальция, что вызывает:

1) стимуляцию всех фаз гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба;

2) сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящие к утолщению стенки сосудов и уменьшению их диаметра – вазоконстрикции.

Синтез эндотелинов усиливают тромбин (активизирующий эндотелинпревращающий фермент) и тромбоциты. Эндотелины, в свою очередь, вызывают адгезию и агрегацию тромбоцитов.

Эффекты эндотелинов неоднозначны и определяются рядом причин. Наиболее активен изомер – эндотелин-1. Он образуется не только в эндотелии, но и в гладких мышцах сосудов, нейронах, глие, мезенгиальных клетках почек, печени и других органах. Полупериод жизни – 10–20 мин., в плазме крови – 4–7 мин. Легкие удаляют до 90% эндотелинов. Эндотелин-1 [4] причастен к ряду патологических процессов (инфаркту миокарда, нарушению ритма сердца, легочной и системной гипертонии, атеросклерозу и др.).

Эффекты эндотелинов определяются и свойствами рецепторов, с которыми эндотелины соединяются. Связываясь с эндотелин А-рецепторами, они тормозят синтез NO в сосудах и вызывают сужение сосудов; присоединившись к рецепторам В-1, вызывают расширение сосудов (тормозится образование цАМФ и усиливается синтез NO).

Имеет значение и доза эндотелинов: в физиологических условиях эндотелины тоже образуются, но в небольшом количестве. Реагируя с В-1-рецепторами, они расширяют сосуды. Однако поврежденный эндотелий синтезирует большое количество эндотелинов, вызывающих вазоконстрикцию. Большие дозы эндотелинов, введенные добровольцам [22], приводят к значительным изменениям системной гемодинамики: снижению ЧСС и ударного объема сердца, увеличению на 50% сосудистого сопротивления в большом круге кровообращения и на 130% в малом.

При велоэргометрической нагрузке у спортсменов в крови очень быстро повышалось содержание эндотелина-3 с одновременным возрастанием уровня норадреналина (S. Moeda et al., 1997). Считают, что выделение эндотелинов в данном случае имеет нейрогенную природу.

Специфично действие эндотелинов в различных сосудистых областях. В легких они

разрушаются, но при легочной гипертензии в крови легких уровень этих веществ повышается в 2–3 раза [13]. Много эндотелинов образуется в почках. Полагают, что эндотелины причастны к развитию почечной гипертензии. При инсультах их уровень повышается и в спинномозговой жидкости.

Ренин-ангиотензиновая система. Эндотелий сосудов участвует в формировании очень активной агрегирующей и вазоконстрикторной системы – ангиотензиновой. Активной формой этой системы является ангиотензин-II – октапептид, вызывающий генерализованную и очень сильную (в 50 раз сильнее адреналина) реакцию (В.Ф. Мордвин и соавт., 2001). Полупериод жизни ангиотензина-II – 10-12 мин.

Механизм образования ангиотензина II. Исходным веществом для синтеза ангиотензина II служит ангиотензиноген (α_2 -глобулин), образующийся в печени. Ренин, синтезируясь в юктагломерулярном аппарате почек, превращает ангиотензиноген в малоактивное вещество – ангиотензин I.

Выделение ренина стимулируется местными (нарушение кровообращения в почках, гипоксия почек) и системными факторами (уменьшение объема циркулирующей крови и воды в организме, снижение артериального давления).

Ангиотензин I преобразуется в активное вещество – ангиотензин II под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), вырабатываемого в основном эндотелием сосудов. Особенно много АПФ синтезируется в легких, где имеется богатая сосудистая сеть.

Поскольку ингибиторы АПФ не приводят к полной блокаде ангиотензина II, то считают (Ю.В. Белоусов, 2001), что имеются и другие пути превращения ангиотензина I в ангиотензин II.

Между ренин-ангиотензиновой системой и симпатoadреналовой (САС) существуют многоуровневые положительные связи (Ж.Д. Ковалева, 2001): ангиотензин II активирует САС, облегчает высвобождение норадреналина, а САС, в свою очередь стимулирует образование ренина почками.

Воздействия ангиотензина II на органы осуществляются через специфические рецеп-

торы двух типов, имеющих во многих органах. Спектр влияний ангиотензина очень широк.

Совместно с САС ангиотензин II вызывает:

- повышение сосудистого тонуса (сокращение гладких мышц сосудов);

- увеличение объема циркулирующей крови, что происходит благодаря активизации выделения альдостерона (увеличивающего реабсорбцию натрия) и усилению секреции АДГ (задерживающего воду в организме);

- положительные тропные влияния на миокард, приводящие к увеличению минутного объема сердца [8];

- повышение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена (М.Я. Коган-Пономарев, А. Д. Добровольский, 1996).

В итоге под действием ангиотензина II повышается артериальное давление.

При значительных нарушениях функции и структуры эндотелия происходит резкая активизация ренин-ангиотензиновой системы, что делает её повреждающим агентом [5]. Это направление действия ренин-ангиотензиновой системы усугубляется тесным взаимодействием ангиотензина II с САС – создается порочный круг: чем выше активность одной системы, тем выше, соответственно, и другой.

В больших дозах ангиотензин II способствует возникновению окислительного (оксидантного) стресса, так как, во-первых, угнетает инактивацию норадреналина легкими; во-вторых, увеличивает активность НАД- и НАДФ-зависимой оксидазы и превращает оксид азота в супероксид азота – один из основных окислителей ЛПНП; в-третьих, уменьшает синтез NO, разрушая брадикинин, сильный стимулятор образования NO; в-четвертых, стимулирует окисление ЛПНП макрофагами.

Таким образом, ангиотензин II, связывая между собой многие факторы, воздействующие на тонус сосудов (ренин-ангиотензиновую, кининовую, симпатическую нервную систему, альдостерон и др.), становится центральным звеном регуляции артериального давления. Поэтому, с современной точки зрения, считается целесообразным при лечении больных артериальной гипертензией, недостаточностью кровообращения [1] и профилакти-

ке острого инфаркта [17] применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Кроме перечисленных выше биологически активных веществ, эндотелий вырабатывает еще большое число вазоактивных факторов, участвующих в гемостазе.

Важная роль отводится **фибронектину** – гликопротеиду, состоящему из двух цепей, соединенных дисульфидными связями. Вырабатывается он всеми клетками сосудистой стенки, тромбоцитами. Фибронектин является рецептором для фибрин-стабилизирующего фактора. Способствует адгезии тромбоцитов, участвуя в образовании белого тромба; связывает гепарин. Присоединяясь к фибрину, фибронектин уплотняет тромб. Под действием фибронектина клетки гладких мышц, эпителиоцитов, фибробластов повышают свою чувствительность к факторам роста, что может вызвать утолщение мышечной стенки сосудов (сужение диаметра).

Фактор Виллебранда (VIII – vWF) – синтезируется в эндотелии и мегакариоцитах; сульфитированный гликопротеид с большим молекулярным весом (1000 кД); стимулирует начало тромбообразования: способствует прикреплению рецепторов тромбоцитов к коллагену и фибронектину сосудов, а также друг другу, т.е. усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов. Синтез и выделение ф. Виллебранда возрастает под влиянием вазопрессина, при повреждении эндотелия. Поскольку все стрессорные состояния увеличивают выделение вазопрессина, то при стрессах, экстремальных состояниях тромбогенность сосудов возрастает, чему способствует повышение синтеза ф. Виллебранда.

VIII-vWF является также носителем ф. VIII – антигемофильного глобулина А, белка с меньшим молекулярным весом (200 кД). Ф. VIII вырабатывается в печени и макрофагами и участвует в процессе внутреннего каскада фибринообразования.

Ф. Виллебранда у здоровых людей предотвращает рост тромба в сосудах, активируя образование плазмينا.

Тромбоксан A_2 (TxA_2) – очень активный фактор – способствует быстрой агрегации тромбоцитов, увеличивает доступность их ре-

цепторов для фибриногена, активирует коагуляцию, сужает кровеносные сосуды, вызывает спазм бронхов. TxA_2 вырабатывается гладкими мышцами сосудов, тромбоцитами. Одним из факторов, стимулирующих выделение тромбоксана A_2 , является кальций, который в большом количестве выделяется из тромбоцитов в начале их агрегации. Тромбоксан еще больше увеличивает содержание кальция в цитоплазме тромбоцитов. Кальций активирует фосфолипазу A_2 , превращающую арахидоновую кислоту в простагландины G_2 , H_2 , а последний – в тромбоксан A_2 . Кроме того, кальций активирует сократительные белки тромбоцитов, что усиливает их агрегацию и реакцию освобождения.

Тромбоспондин – гликопротеид, который вырабатывается эндотелием сосудов, но находится и в тромбоцитах. Образует комплексы с коллагеном, гепарином, является сильным агрегирующим фактором, опосредуя адгезию тромбоцитов к субэндотелию.

Увеличению тромбогенности сосудов при их повреждении или нарушении функции способствует и ряд других, кроме приведенных выше, факторов. Адгезивными и агрегирующими свойствами обладают субэндотелиальные структуры, особенно коллаген.

Коллаген – наиболее распространенное и прочное соединение – ассоциированные, клейкие гликопротеиды и протеогликаны. Зрелый коллаген состоит из тройной полипептидной цепи, стабилизируется многочисленными связями. Выделяют около 19 типов коллагена, отличающихся толщиной фибрилл, волокнистостью или аморфностью. Образуется коллаген в фибробластах, гладких мышцах, эндотелии. В его образовании большую роль играет витамин С.

Коллаген присутствует в коллагеновых волокнах, базальных мембранах, аморфном основном веществе соединительной ткани, связывает компоненты межклеточного вещества с компонентами клеточных мембран. Коллагены, особенно типа I и III, обладают сильными агрегирующими свойствами: при участии адгезивных белков (фибронектина и VIII-WF) они фиксируют тромбоциты.

Большую роль в активизации тромбоцитов играет АТФ, его энергия и продукты рас-

пада (АДФ), образующиеся при повреждении эндотелия. Происходит гидролиз и того АТФ, которым богаты тромбоциты. Поэтому в месте повреждения сосуда, где скапливаются тромбоциты, благодаря обилию тромбоагрегирующих факторов, в том числе и АДФ, будет выделяться много энергии, которая необходима для процессов активизации тромбоцитов.

Заключение. Достижения последних лет в изучении структуры и функции эндотелия сосудов открыли совершенно новые его свойства, что способствовало внедрению новых форм лекарственных средств. Эндотелий оказался огромной эндокринной железой, вырабатывающей широкий спектр биологически активных веществ. Биологически активные вещества эндотелия участвуют во многих механизмах гомеостаза, в том числе и в регуляции местного кровотока. Состав БАВ, вырабатываемых эндотелием, определяется состоянием последнего. В физиологическом состоянии БАВ эндотелия создают условия для адекватного местного кровотока, синтезируя мощные антикоагулянты, являющиеся и вазодилататорами. Активность эндотелия в норме обеспечивает трофику органов и выполняет защитную функцию благодаря наличию в эндотелии высокоорганизованных механизмов саморегуляции.

При нарушении функции или структуры эндотелия резко меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ. Эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы, причем часть из них (ренин-ангиотензиновая система) оказывают влияние на всю сердечно-сосудистую систему. При неблагоприятных условиях (гипоксия, нарушения обмена веществ, атеросклероз и т.п.) эндотелий становится инициатором (или модулятором) многих патологических процессов в организме.

Литература

1. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр.Г. Гипотензивная терапия // Кардиология. – 1997. – №3. – С.88–95.
2. Балахонова Т.В., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю., Карпов Ю.А. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией // Кардиология. – 1998. – Т.38. – №3. – С. 37.
3. Голиков П.П., Картавенко В.И., Николаева Н.Ю. и др. Состояние вазоактивных факторов у больных с сочетанной травмой // Патологическая физиология. – 2000. – 40. – №8. – С.65–70.
4. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология. – 2001. – №2. – С.50–58.
5. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательства недоказанным клиническим эффектам: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты // Кардиология – 1998. – №6. – С.4–19.
6. Грацианский Н.А., Качалков Д.В., Давыдов С.А. Связь реакции коронарных артерий на внутрикоронарное введение ацетилхолина с факторами риска ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1999. – 39. – №1. – С.25–30.
7. Грибкова И.В., Шуберт Р., Серебряков В.П. NO активирует Ca^{2+} – активируемый K^{+} ток гладкомышечных клеток хвостовой артерии крысы через GMP – зависимый механизм // Кардиология. – 2002. – №8. – С.34–37.
8. Дроздова Г.А. Клеточные механизмы артериальной гипертензии // Патологическая физиология. – 2000. – №3. – С.26–31.
9. Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // Кардиология. – №4. – С.58–67.
10. Кудряшева О.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и её роль в развитии атеросклероза и его осложнений // Кардиология. – 2000. – 40. – №8. – С.65–70.
11. Мелкумянц А.М., Балашов С.А., Хаяутин В.М. Регуляция просвета магистральных артерий в соответствии с напряжением сдвига на эндотелии // Физиолог. журн. – 1992. – №6. – С.70–78.
12. Сергиенко В.Б., Саютина Е.В., Самойленко Л.Е. и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизменными и малоизмененными коронарными артериями // Кардиология. – 1999. – Т.39. – №1. – С.25–30.

13. Сыромятникова Н.В., Кошенко Т.В., Гончарова В.А. Метаболическая активность легких. – СПб.: Интермедика, 1997. – С.35–47.
14. Семченко В., Хаяутин В.М., Герова М. и др. Чувствительность малой артерии мышечного типа к скорости кровотока: реакция самоприспособления просвета артерии // Физиол. журн. СССР. – 1979. – №2. – С.291–298.
15. Хадарцев А.А. Биофизико-химические процессы в управлении биологическими системами // Вестник новых медицинских технологий. – 1999. – Т. IV. – №2. – С.34–37.
16. Хаяутин В.М., Лукошкова Е.В., Рогоза А.И., Никольский В.П. Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертонии: механочувствительность эндотелия // Физиолог. журн. – 1993. – №8. – С.1–12.
17. Шафер М.Ж., Мареев В.Ю. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией, с сохранением функции левого желудочка // Кардиология. – 1999. – Т. 39. – С.75–84.
18. Cannon R.O. Does coronary endothelial dysfunction cause myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease? // Circulation. – 1997. – V.96. – P.3251–3254.
19. Celermajer D.S., Sorensen K.S., Gooch V.M. et al. Non – invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. – V.340. – P.1111–1115.
20. Fukao M., Mason H.S., Britton F.C. et al. Cyclic GMP – dependent protein kinase activates cloned BK_{Ca} channels expressed in mammalian cells by direct phosphorylation at serine // Biol. Chem. – 1999. – V.274. – P.10927–10935.
21. Furchgott R.E., Ignarro L.S., Murad F. Nitric oxide as a signaling molecule in the cardiovascular system. // Press Release: The 1998 Nobel Prize in Physiology of Medicine. – Webmaster.
22. Killy D.G., Baffigand S.L., Smith T.W. Nitric oxide and Cardiac function // Circulat. Res. – 1996. – V.79. – P.363–380.