

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ВАЖНЕЙШИЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

О. А. Гребенчиков, В. Т. Долгих, М. Д. Прокофьев

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского

Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Цель – рассмотреть основные функции эндотелия в регуляции проницаемости сосудистой стенки при критических состояниях, а также влияющие на него гуморальные факторы. **Материал и методы.** Из 350 выявленных в различных базах данных (Scopus, Web of Science, PubMed, РИНЦ) публикаций для литературного обзора отобрано 38 источников. **Результаты.** В обзоре подробно освещена роль важнейших этиологических и патогенетических факторов формирования эндотелиальной дисфункции и значимость эндотелиальных повреждений в патогенезе различных патологических процессов и состояний, вызванных как хроническими заболеваниями и нарушениями, так и остро возникшими процессами.

Ключевые слова: структура и функция эндотелия, механизмы формирования эндотелиальной дисфункции при критических состояниях.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Долгих Владимир Терентьевич, e-mail: prof_dolgih@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Эндотелий – однослойный пласт плоских мезенхимальных клеток, выстилающий изнутри кровеносные и лимфатические сосуды и полости сердца. Он в числе первых испытывает воздействие экзогенных и эндогенных патогенных факторов и становится важнейшим звеном в механизмах формирования сердечно-сосудистых, ожоговых, онкологических, гематологических, хирургических, инфекционных, акушерско-гинекологических заболеваний. Литературный обзор содержит современные представления о структуре и функции

эндотелия, механизмах его повреждения под влиянием патогенных факторов, а также о последствиях повреждения эндотелия для организма.

Цель – рассмотреть основные функции эндотелия в регуляции проницаемости сосудистой стенки при критических состояниях, а также влияющие на него гуморальные факторы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из 350 выявленных в различных базах данных (Scopus, Web of Science, PubMed, РИНЦ) публикаций

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS THE MOST IMPORTANT PATHOGENETIC FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF CRITICAL CONDITIONS

O. A. Grebenchikov, V. T. Dolgikh, M. D. Prokofev

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

The study aims to consider the main functions of endothelium in the regulation of vascular wall permeability in critical conditions, as well as humoral factors affecting the state of the endothelium. **Material and methods.** In the course of the study, 38 sources were selected for the literary review out of 350 scientific publications obtained from various databases (Scopus, Web of Science, PubMed, RSCI). **Results.** The review details the role of the most important etiological and pathogenetic factors in the formation of endothelial dysfunction and the significance of endothelial damage in the pathogenesis of various pathological processes and conditions caused by both chronic diseases and disorders and acute processes.

Keywords: structure and function of endothelium, mechanisms of endothelial dysfunction formation in critical conditions.

Code: 14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Vladimir T. Dolgikh, e-mail: prof_dolgih@mail.ru

для литературного обзора отобрано 38 источников. Критерии исключения: малая информативность либо устаревшие данные.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Современные представления о структуре и функции эндотелия. На современном этапе научных исследований в литературе опубликовано достаточное количество статей, авторы которых отводят ведущую роль поврежденного эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых, онкологических, гинекологических, хирургических и других заболеваний [1–2].

По структуре эндотелий представляет собой однослойный пласт клеток высокой специализации, которые выстилают изнутри кровеносные, лимфатические сосуды и полости сердца [3], их масса в организме человека достигает порядка 1,8 кг. Эндотелий является активным органом эндокринной системы, диффузно локализованным во всех органах и тканях, осуществляющим сбалансированное выделение биологически активных веществ, которые участвуют в регуляции работы сердечно-сосудистой системы [4]. Различают следующие три типа эндотелия: непрерывный, фенестрированный и прерывистый.

Непрерывный тип расположен в капиллярах скелетных мышц и гематоэнцефалическом барьере. Эндотелиальные клетки отличаются плотным прилеганием друг к другу, связаны между собой посредством плотных контактов и включают множество пиноцитозных пузырьков, участвующих в транспорте метаболитов между кровью и тканями [5]. Фенестрированный эндотелий содержит фенестры – истонченные участки диаметром 50–80 нм, облегчающие транспорт веществ между кровью и тканью. Больше всего фенестрированного эндотелия содержится в капиллярах почечных клубочков, эндокринных железах, ворсинках кишечника, печени и поджелудочной железе [6]. Для прерывистого эндотелия характерно наличие щелей между клетками; базальная мембрана прерывиста. Он расположен в сосудах органов, в которых происходит обмен клетками (капилляры костного мозга). Везикулы, стыки между эндотелиоцитами и фенестры участвуют в транспорте веществ.

Структура эндотелия капилляров имеет свою специфику для каждого органа и соответствует его функции. Клетки сосудистого эндотелия покрыты гликокаликсом, основными компонентами которого являются гликопротеины, моно- и полисахариды, гликолипиды и гликозаминогликаны [7]. Белки гликокаликса связаны с сиаловой кислотой, гиалуронат-, гепарин- и хондроитинсульфатами.

Гликокаликс – это барьер для трансэндотелиального передвижения молекул и взаимосвязи эндотелия с форменными элементами крови. Межклеточные связи эндотелия сосудов осуществляются благодаря их плотному соединению через интегриновые рецепторы с белками субэндотелиального матрикса. Кроме того, отдельные эндотелиоциты могут связываться в единую систему кадгеринами – белком, экспрессируемым эндотелиальными клетками.

В образовании межклеточных связей участвуют молекулы адгезии CD14b, расположенные на поверхности эндотелиальных клеток независимо от размера сосуда. Поверхность эндотелиальных клеток, обращенная в просвет сосудов, образует множество инвагинаций, получивших название «кавеолы» – ми-

кродомены липидного биослоя клеточной мембраны, обогащенные холестерином, сфинголипидами и насыщенные фосфолипидами, в структуре которых содержится белок кавеолин.

Кавеолы участвуют в процессах эндоцитоза, метаболизме липидов, передаче сигналов, ангиогенезе и антибластомной резистентности. Кавеолы участвуют в транспорте белков и в ассоциации с кавеолинами модулируют передачу сигналов в клетке [8]. Большинство белков мембраны кавеол являются либо сигнальными молекулами, либо их рецепторами. Рецепторы кавеол, участвующие в передаче сигнала, представлены: рецептором эпидермального фактора роста (тирозинкиназный рецептор); скавенджер-рецепторами SR B1 и CD36, связывающими модифицированные липопротеины низкой плотности; рецепторами инсулина, эндотелина, андрогенов, брадикинина и др. В связи с тем, что в кавеолах концентрация этих молекул и рецепторов в несколько раз выше, чем на других участках плазматической мембраны, их именуют «сигналосомами» [9].

Заслуживает внимания классификация основных рецепторов эндотелия, имеющих отношение к системе гомеостаза. Она предусматривает следующие классы рецепторов: адренергические; гистаминовые; холинергические; серотониновые; рецепторы, активируемые протеиназой; простаноидные; гликопротеиновые; ангиотензиновые; эндотелиновые; тирозинкиназные; мультилигандные и др. И вместе с тем не все рецепторы еще открыты. Так, например, Hsp70 – белки теплового шока молекулярной массы 70 кДа – связываются с эндотелиоцитами, интернализуются и локализуются на определенных внутриклеточных органеллах. Однако рецепторы, с которыми связываются эти белки, пока неизвестны.

Доказано, что эндотелий играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, обеспечивая изменение просвета сосуда в зависимости от скорости кровотока и кровяного давления на сосудистую стенку, метаболических потребностей участка ткани, снабжаемого кровью данным сосудом [10]. Это обусловлено тем, что эндотелием продуцируется ряд вазоактивных факторов: оксид азота (NO), эндотелины, гиперполяризующий фактор (EDHF), простаглицлин, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Кроме того, эндотелий сосудов препятствует коагуляции крови и принимает участие в фибринолизе, а также в регуляции роста гладких мышечных клеток (ГМК) [11]. Различают три группы факторов, активирующих эндотелий:

1. Изменение объемной скорости кровотока – увеличение напряжения сдвига, которое, в свою очередь, ведет к активации NO-синтазы.

2. Циркулирующие гормоны, физиологически активные вещества: аденозин, катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, серотонин, брадикинин, гистамин.

3. Факторы тромбоцитарного происхождения: серотонин, аденозинтрифосфат, тромбин, тромбосан A₂.

С учетом расположения эндотелиальные клетки испытывают действие трех механических сил: боковое давление на стенку сосуда; окружное растяжение или напряжение между эндотелиальными клетками и напряжение сдвига или силы трения, созданных кровотоком [12]. Из них особо важным является напряжение сдвига, поскольку оно стимулирует высвобождение

вазоактивных веществ, изменяет уровень экспрессии генов и клеточный метаболизм.

Вопрос о том, как механический сигнал напряжения сдвига преобразуется в биохимический сигнал внутри эндотелиальной клетки, далек от разрешения. Возможными первичными механорецепторами напряжения сдвига могут быть 4 кандидата: интегрины, кавеолы, ионные каналы и G-белки. Промежуточными передатчиками сигнала внутри клетки служат митоген-активируемые протеинкиназы: ERK1/2-киназы, регулируемые внеклеточным сигналом; JNK – c-JUN NH2-концевые киназы; p38 MAPK; BMK-1 – большая MAP-киназа, а также ряд других сигнальных молекул: c-Src, Ras, Raf, протеинкиназа C [6].

Установлено, что образование специализированного механорецепторного комплекса при ламинарном кровотоке индуцировано взаимодействием тирозинкиназного рецептора Axl с интегринными, обладающего антиапоптотической активностью [13]. Изменение напряжения сдвига увеличивает текучесть плазматической мембраны эндотелиальных клеток и способствует лиганд-независимому конформационному переходу в активную форму рецептора брадикинина B2, связанного с G-белками, что лежит в основе процесса релаксации сосудов. Не исключено, что в качестве механорецепторов напряжения сдвига могут выступать гликокаликс [14] и первичные реснички (cilia), т. е. образования апикальной мембраны оргanelл в эндотелиальных клетках.

Не подлежит сомнению факт, что основным эффектом напряжения сдвига является оксид азота – самый мощный из известных вазодилаторов, синтезируемый из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтазы: двумя конститутивными – нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS), а также индуцибельной (iNOS). Установлено, что эндотелиальная NO-синтаза расположена в кавеолах. Оказывает кавеолин-1, связываясь с кальмодулином, ингибирует eNOS, а активация eNOS наблюдается в случае, если кальций при соединении с кальмодулином вытесняет кавеолин-1. Благодаря eNOS осуществляется продукция NO после воздействия патогенного фактора, вызывающего повышение содержания кальция в клетке [15].

Вазодилатирующий эффект NO проявляется в течение всего периода, пока он синтезируется NO-синтазой, локализованной в эндотелиальном монослое. Это обусловлено тем обстоятельством, что у NO короткий жизненный цикл, в течение которого происходит диффузия газообразного медиатора в ГМК сосудов. Вследствие этого происходит активация гуанилатциклазы с образованием цГМФ и наступает вазодилатация [15].

Различные факторы, индуцирующие выделение оксида азота, также вызывают синтез простаглицлина. Последний, активируя аденилатциклазу, увеличивает образование циклического цАМФ, который вызывает релаксацию сосудов и ограничивает интенсивность агрегации тромбоцитов. Сосудистый эндотелий также синтезирует и секретирует эндотелин-1 – мощный вазоконстриктор и митогенный фактор гладкомышечных клеток сосудов, фибробластов и кардиомиоцитов. Повышенное образование эндотелина-1 способствует атеросклеротическому повреждению сосудов, развитию легочной и системной гипертензии, ишемии мозга, сахарного диабета и рассматривается

в качестве маркера и предиктора тяжести и исхода этих заболеваний и патологических процессов. Кроме эндотелина-1, выявлено еще 2 изоформы эндотелина: эндотелин-2 и эндотелин-3 [16]. Эндотелины оказывают свое действие через эндотелиновые рецепторы типов А и В. Эндотелиновые рецепторы типа А находятся в ГМК сосудов; они опосредуют констрикторный эффект эндотелина-1 и эндотелина-2. Рецепторы типа В обнаружены в эндотелиальных клетках сосудов – они обеспечивают эндотелийзависимую вазодилатацию.

При таких критических состояниях, как острая гипоксия и кровотечение, эндотелиоциты становятся вазоконстрикторами вследствие снижения продукции ими оксида азота либо за счет усиления синтеза и секреции веществ, обладающих вазоконстрикторным эффектом, в частности эндотелина-1 – важнейшего вазоконстриктора эндогенного происхождения. Ведущим механизмом действия эндотелинов является высвобождение кальция, осуществляющего стимуляцию сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звена системы гемостаза, сокращение и рост ГМК сосудов, вследствие чего утолщается сосудистая стенка и уменьшается диаметр сосуда, что следует рассматривать как сосудистую вазоконстрикцию.

Таким образом, можно утверждать, что эндотелий осуществляет баланс противоположно действующих начал: усиления-ослабления тонуса сосудов, агрегации-деагрегации клеток крови и увеличения-уменьшения числа сосудистых клеток. Для каждого из этих вариантов результат является следствием концентрации синтезируемых веществ, существующих в строгой зависимости и равновесии. Это достаточно отчетливо проявляется при критических состояниях.

Повреждающее действие на эндотелий различных патогенных факторов. К факторам риска, индуцирующим повреждение эндотелия, относят гиперхолестеринемию, гипергомоцистеинемию, повышение в сыворотке крови уровня таких цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО α . Кроме того, наличие окисленных липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови рассматривается как один из важнейших патогенетических факторов формирования эндотелиальной дисфункции, характерной для многих сердечно-сосудистых заболеваний. Дисбаланс в содержании цитокинов в сыворотке крови негативно влияет на метаболизм сосудистой системы и способствует развитию хронического воспаления как следствия атеросклеротического процесса в стенке сосуда [17–18]. Увеличение концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови считают надежным предиктором кардиоваскулярных событий. При постишемической реперфузии миокарда отмечается выделение цитокинов, в том числе ФНО- α , играющего важную роль в прогрессировании миокардиальной дисфункции и кардиомегалии [19].

Дисфункцию эндотелия вполне обоснованно рассматривают в качестве универсального механизма, через который реализуется действие практически всех факторов риска сердечно-сосудистых нарушений. Эндотелиальная дисфункция может быть индуцирована гиперхолестеринемией и гиперлипидемией; АГ и сосудистым спазмом; гипергликемией и сахарным диабетом; курением и снижением двигательной активности; постоянными стрессами; ишемией и повышенной массой тела.

Эндотелиальная дисфункция способствует нарушению баланса между гуморальными факторами, обладающими защитным действием, и патогенными факторами, повреждающими сосудистую стенку. Самый важный патогенетический фактор, вызывающий повреждение эндотелия на фоне атеросклероза, – это нарушения в системе оксида азота и угнетение NOS в случае повышении уровня в сыворотке крови холестерина и липопротеинов низкой плотности [9, 20]. Возникающая при этом эндотелиальная дисфункция способствует вазоконстрикции, усилению клеточного роста, накоплению липидов и пролиферации ГМК, адгезии тромбоцитов и индуцирует тромбообразование в сосудах.

При артериальной гипертензии (АГ) в качестве фактора, провоцирующего развитие эндотелиальной дисфункции, может выступать статистически значимое уменьшение синтеза NO с одновременной нормальной продукцией таких вазоконстрикторов, как эндотелин-1 и ангиотензин II, ускорение его деградации и изменение структуры стенки сосудов. Так, уровень эндотелина-1 в сыворотке крови больных АГ уже на начальных стадиях заболевания статистически значимо превышает таковой у здоровых лиц. Эндотелиальная дисфункция значительно увеличивает риск таких цереброваскулярных осложнений, как транзиторные ишемические атаки и инсульты ишемического типа.

Характерно, что в ряде публикаций патогенез многих хирургических заболеваний (перитонит, желчнокаменная болезнь, панкреатит) ассоциируется с неизбежностью возникновения сердечно-сосудистых заболеваний после ранее перенесенной абдоминальной катастрофы [16, 21]. Ведущим патогенетическим фактором этой патологии считают липидный дистресс-синдром при хирургических заболеваниях и абдоминальных катастрофах, обусловленный накоплением в сыворотке крови эндотоксина грамотрицательной микрофлоры кишечника как одного из патогенетических факторов эндотелиальной дисфункции [22].

Инициация большинства ответных реакций организма на инфекцию происходит посредством эндотоксина грамотрицательных бактерий [23], который, связываясь с сывороточными белками, образует комплекс «эндотоксин – протеин», способный взаимодействовать с клеточными рецепторами CD14 мембран макрофагов и эндотелиоцитов и активировать их. Вследствие этого отмечается выработка этими клетками цитокинов и комплекса провоспалительных медиаторов, индуцирующих дисфункцию эндотелия [24].

Исключительно важна роль поврежденного эндотелия в патогенезе сочетанных травм. Установлено, что возникновение травматического шока в остром периоде политравмы, сочетающейся с кровопотерей, служит ведущим патогенетическим фактором нарушения перфузии с развитием гипоксии органов и тканей [25]. Одной из мишеней при травматических повреждениях становится эндотелий, закономерно выступающий в качестве эффектора таких патологических процессов, как отек, гиперемия и спазм артериол, выявляемых в сосудистой стенке.

Эндотелий формирует барьер между кровью и тканями, поэтому именно он первым реагирует на патогенные факторы при патологических процессах в организме. Кроме того, важна транспортная и ба-

рьерная роль эндотелия, а также его участие в метаболизме внеклеточного матрикса [26–27]. При травматической болезни в системный и тканевый кровоток проникают продукты распада белка, цитокинов, инфекции и свободных радикалов, а высокая уязвимость эндотелия способствует возникновению синдрома полиорганного нарушения при критических состояниях.

Эндотелиоциты играют важную роль при формировании иммунных реакций, возникающих на инфекционную агрессию. Эндотелий при инфекциях осуществляет регуляцию параметров системы гемостаза, контролирует проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, линейный и объемный кровоток в них [28–29]. Проявления эндотелиальной дисфункции тесно связаны с эндотелиальным фактором релаксации, идентифицируемым как оксид азота [4]. Снижение уровня оксида азота рассматривается как следствие повреждения эндотелия или ингибирования оксидом азота реактивных форм кислорода. Оксид азота является предшественником ED-фактора, осуществляет вазодилатацию и улучшает микроциркуляцию в органах и тканях.

В случае стимуляции или повреждении сосудистого эндотелия, например при воспалении, ишемии, травмах, отмечается повышение активности фактора фон Виллебранда как индикатора эндотелиальной дисфункции. Синтез этого вещества осуществляется эндотелием; увеличение в сыворотке крови уровня фактора фон Виллебранда отражает степень повреждения эндотелия [30].

Последствия повреждения эндотелия для организма. В отечественной и зарубежной литературе имеется достаточно много публикаций, рассматривающих эндотелиальную дисфункцию в качестве пускового фактора возникновения, развития и прогрессирования коронарного синдрома, ишемической болезни сердца (ИБС), АГ, сахарного диабета, почечной и печеночной недостаточности.

Нарушение той или иной функции эндотелия обусловлено локализацией патологического процесса, гемодинамическими сдвигами, доминированием тех или иных гуморальных факторов, повреждающих эндотелий. Среди этиологических факторов эндотелиальной дисфункции следует указать на гемодинамические факторы (пристеночное напряжение сдвига, трансмуральное давление), дислипотеинемия, гипергомоцистемия, гипергликемия и радикальные формы кислорода. При этом приоритетное значение придается оксиду азота, играющему главенствующую роль в поддержании должного сосудистого тонуса и оптимального локального кровотока. В нормальных условиях эндотелий высвобождает незначительное количество оксида азота для поддержания кровеносных сосудов в состоянии дилатации и обеспечения неадекватности эндотелия по отношению к моноцитам и нейтрофилам.

Главная мишень оксида азота в сосудистой системе – геморастворимая гуанилатциклаза. При активации гуанилатциклазы оксидом азота возрастает образование цГМФ в гладкомышечных клетках сосудов и тромбоцитах. Доказано, что циклический гуанозинмонофосфат является главным мессенджером сердечно-сосудистой системы и регулирует расслабление сосудов, тормозит активность тромбоцитов и макрофагов. Таким образом, оксид азота обеспечивает релаксацию гладкой мускулатуры сосуда, снижа-

ет адгезию и агрегацию тромбоцитов, уменьшает макрофагальную активность.

При повреждении эндотелия существенно возрастает синтез эндотелинов, вызывающих вазоконстрикцию. Полагают, что основным механизмом действия эндотелинов в данном случае является высвобождение кальция. Это приводит к активации всех фаз системы гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба; сокращению гладких мышц сосудов, приводящему к утолщению стенки сосудов и уменьшению их в диаметре – вазоконстрикции [5]. Вазоконстрикторный эффект эндотелина-1 рассматривается как ведущий патогенетический фактор повышения общего периферического сосудистого сопротивления, а также сопротивления сосудов таких жизненно важных органов, как сердце, головной мозг и почки, что, безусловно, играет важную роль в патогенезе различной сердечно-сосудистой патологии, включая острый коронарный синдром (ОКС), ИБС, инфаркт миокарда (ИМ).

Эндотелин-1 не накапливается в эндотелиальных клетках, однако образование его происходит очень быстро в случае воздействия адреналина, ангиотензина-II, вазопрессина, тромбина, цитокинов и механических воздействий. В частности, наблюдается увеличение содержания эндотелина-1 в венозной крови у пациентов с ИБС. Наиболее высокий уровень эндотелина-1 зафиксирован у пациентов в начальных стадиях ИБС и при остром ИМ [31]. Исходя из этого, эндотелин-1 следует рассматривать как маркер и предиктор тяжести и исхода ИБС, острого ИМ, атеросклеротического повреждения сосудов, системной АГ. Кроме того, выявлена ассоциация эндотелина-1 с несердечной патологией – почечной сосудистой патологией, сахарным диабетом и т. д. [5]. Не исключена возможность активной локальной секреции эндотелина-1 или нарушения его утилизации в качестве основной причины инициации АГ. Кроме того, эндотелин-1 принимает непосредственное участие в процессах ремоделирования сосудов [10].

Установлено, что эндотелин-1 способен прямо или опосредованно активировать потенциал-зависимые кальциевые каналы, повышать активность фосфолипаз С и A_2 , что можно рассматривать как причину повышенного образования арахидоновой кислоты и простагландинов из нее под действием циклооксигеназы. Баланс депрессорной и констрикторной фаз действия эндотелина обусловлен уровнем именно простагландинов. Отмечено, что в ответной реакции сосудистой стенки на эндотелин-1 решающая роль принадлежит проницаемости каналов медленного тока ионов кальция в клетку.

Важнейшим этиологическим фактором повреждения эндотелия большинство исследователей считают гиперхолестеринемия, вызывающую морфофункциональные изменения структуры эндотелия. Увеличение содержания холестерина и соотношения холестерина и фосфолипидов в мембранах клеток эндотелия рассматривается в качестве ведущего патогенетического фактора деструкции эндотелия и повышения его проницаемости [16]. Повышенное содержание в сыворотке крови липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), особенно окисленных их форм, рассматривают как важнейший патогенетический фактор многих заболеваний сердца и сосудов, прежде всего атеросклероза.

При наличии таких факторов риска ИБС, как дислипидемия, гипергликемия, курение, АГ, отмечается повреждение эндотелиальных клеток радикальными продуктами оксидативного стресса. Эти продукты оксидативного стресса рассматривают в качестве пускового фактора эндотелиальной дисфункции, повреждения и апоптоза эндотелиальных клеток, воздействия на основной вазодилататор, выделяемый эндотелием, – оксид азота (превращают его в нейтральный пероксинитрит, что блокирует физиологическое действие оксида азота на сосуды).

На сегодняшний день многие исследователи рассматривают напряжение сдвига в качестве модулятора функционального состояния организма и способности эндотелия реагировать на различные воздействия гуморального характера. Установлено, что напряжение сдвига воздействует на выработку вазоактивных веществ, тромбогенных и атромбогенных факторов, молекул адгезии и др. Изменение напряжения сдвига происходит преимущественно в артериальных сосудах, что индуцирует усиленную продукцию эндотелием основных вазодилататоров и сопровождается увеличением образования эндотелиальной NO-синтазы и других ферментов [4, 32].

Полагают, что основной причиной дисфункции эндотелия при АГ служит гемодинамический стресс в организме: наличие гемодинамического фактора в случае АГ обуславливает раннее атеросклеротическое поражение сосудов. Артериальная гипертензия, провоцируя турбулентность потока крови, закономерно увеличивает риск атеросклеротического поражения, особенно в области бифуркации артериального дерева. Вместе с тем существует точка зрения, согласно которой уровень гемодинамической значимости атеросклеротических изменений важен лишь при развитии изолированной систолической гипертензии.

Ответом на различные патологические изменения в стенке сосуда становится «адаптивная реакция» эндотелия на NO-независимые вазодилататоры, которые проявляются в синтезе таких биологически активных веществ, как эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF), простаглицлин, натрийуретический пептид С-типа (CNP) и адrenomодулин. Установлено, что при атеросклерозе происходит дисбаланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциально защитное действие (оксид азота, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландины), и факторами, повреждающими стенку сосуда (эндотелин-1, тромбоксан A_2 , супероксиданион-радикал).

При ИБС в основе эндотелиальной дисфункции лежит снижение дилатации сосудов и нарастание вазоконстрикции. Вместе с тем отмечено, что механизм участия эндотелия в развитии ИБС не ограничен лишь регуляцией сосудистого тонуса, но, безусловно, связан также с поддержанием целостности стенки сосуда, так как принимает участие в воспалительных и аутоиммунных реакциях, атерогенезе и атеротромбозе.

Нарушение баланса между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами повышает системное артериальное давление (АД) и вызывает локальный ангиоспазм. Сниженная реакция сердечно-сосудистой системы на вазодилатирующие факторы расценивается как проявление дисфункции эндотелия и выявляется как на начальных, так и на отдаленных этапах развития атеросклероза. Эндотелиальная дисфункция связана, прежде всего, с уменьшением

продукции оксида азота, ускоренной его деградацией и ремоделированием сосудов.

Установлено, что в патогенезе развития коронарного атеросклероза важную роль играет АПФ, локализованный в эндотелиальной выстилке сосудов. Примерно около 10 % АПФ находится в сыворотке крови, а большая часть (около 90 %) АПФ представлена как кардиальный и сосудистый тканевой фактор. Под действием ангиотензин-превращающего фермента происходит образование ангиотензина-II из ангиотензина-I, являющегося одним из наиболее сильных вазоконстрикторов.

При повреждении эндотелия происходит резкий дисбаланс NO/AT-II в сторону уменьшения NO и увеличения AT-II. Кроме того, AT-II в сочетании с эндотелиальной дисфункцией является основной причиной активации сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звена системы гемостаза, подавления фибринолиза, а также активации и адгезии лейкоцитов к эндотелию, что закономерно повышает сосудистую проницаемость, увеличивает продукцию хемо- и цитокинов, пептидных ростовых и антиростовых факторов, стимулирует экспрессию лейкоцитарных и тромбоцитарных адгезивных молекул, что в конечном итоге приводит к повреждению сосудистой стенки и, как следствие, – к атерогенезу. Последствия такого дисбаланса многогранны и включают активацию сосудистого ремоделирования, воспалительные процессы в стенке сосуда, облегчение разрыва бляшки с последующим тромбозом коронарных, церебральных сосудов [33].

На сегодняшний день нет единого мнения о первичности эндотелиальной дисфункции при АГ. Одни авторы считают, что наблюдаемая при АГ дисфункция эндотелия, являясь, по сути, преждевременным «старением» кровеносных сосудов по причине хронического воздействия высокого давления, – это следствие заболевания, а не причина [29, 34]. Другие авторы полагают, что нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации при АГ является первопричиной. Свое мнение они высказывают на основании того, что, во-первых, признаки эндотелиальной дисфункции присутствуют у потомков пациентов с эссенциальной АГ даже при отсутствии повышенного АД, во-вторых, не прослеживается четкая связь с величиной АД, в-третьих, не происходит нормализации эндотелия даже при снижении АД.

Установлено, что главным проявлением функционально-структурных изменений артерий при АГ следует считать сочетание дисфункции эндотелия и гипертрофии гладкомышечных клеток резистивных сосудов. Полагают, что при АГ эндотелий выступает, с одной стороны, в качестве наиболее повреждаемой мишени, с другой – как орган, запускающий ряд патогенетических факторов АГ.

Жировая ткань может синтезировать значительное количество соединений, способных влиять на функцию эндотелия. Наиболее важными из них являются лептин, резистин, фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкин-6, белок-хемоаттрактант моноцитов-1 (MCP-1), ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), адипонектин и белки ренин-ангиотензиновой системы [35]. В публикациях последних лет отмечается, что существует взаимодействие между секреторными белками адипоцитов, называемыми адипокинами, и эндотелием. Таким образом, способность

адипокинов непосредственно влиять на сосудистый гомеостаз может представлять собой один из важнейших патогенетических факторов сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ожирением.

Еще один патогенетический фактор возникновения эндотелиальной дисфункции – это ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Активация РААС прослеживается на системном уровне при выделении ренина клетками гломерулярного комплекса почек. Вторым путем является активация на уровне эндотелия. Воздействие ренина на ангиотензиноген, который также образуется в различных тканях, особенно в печени и эндотелии, происходит посредством превращения его в ангиотензин-I. Образование ангиотензина-II из ангиотензина-I осуществляется при действии АПФ, экспрессируемого различными клетками: эндотелиоцитами, ГМК и макрофагами [36].

Роль РААС в патологическом процессе обусловлена многогранностью ее действия на факторы, которые в конечном итоге определяют уровень АД: сосудистый тонус, объем циркулирующей крови и морфологию сосудистой стенки. Как известно, повышение в сыворотке крови активности компонентов ренин-ангиотензиновой системы часто отмечается у пациентов с АГ в плазме, а у пациентов с ИБС – в микроциркуляторном русле и вокруг атеросклеротической бляшки.

Среди веществ, образующихся в эндотелии и участвующих в гемостазе или влияющих на этот процесс, можно выделить две группы факторов: тромбогенные и антитромбогенные. К тромбогенным факторам, индуцирующим адгезию тромбоцитов, тромбогенез, угнетающим фибринолиз, относят фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов, аденозиндифосфорную кислоту, тромбоксан A₂, тканевой фактор активации, ингибиторы тканевого активатора плазминогена. Уровень продукции этих факторов и определяет тромбогенный потенциал сосудов.

Антитромбогенные факторы: оксид азота, ингибитор внешнего пути свертывания крови, тромбомодулин, протеогликаны, тканевой активатор плазминогена – тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов, тромбогенез, активируют фибринолиз и таким образом определяют тромборезистентность эндотелия. Большое количество исследований посвящено эндотелиальному гемостазу, антитромбогенным свойствам эндотелия при АГ [36]. Известно, что уровень тканевого активатора плазминогена у больных АГ снижен.

В настоящее время установлено, что наличие структурного повреждения эндотелия на самом деле не является строго обязательным. Фактически ранние стадии развития атеросклеротического поражения, включая аккумуляцию липидов внутри артериальной стенки и миграцию моноцитов, проходят при интактной поверхности клеток эндотелия. Эти ранние сдвиги обусловлены специфическими биохимическими изменениями и клеточными сигнальными путями. Так, при АГ ведущим является ослабление вазодилатирующей функции эндотелия резистивных сосудов, тогда как при атеросклерозе – повреждение эндотелиоцитов с развитием воспалительного процесса. При этом отмечается не только усиление гибели эндотелиоцитов путем некроза, но и ослабление межклеточной интеграции в эндотелии, ускорение апоптоза и увеличение циркулирующих в крови эндотелиоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный краткий обзор научных публикаций о роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний позволяет прийти к следующему заключению:

- эндотелиальная дисфункция рассматривается как ранний маркер развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической почечной и печеночной недостаточности, атеросклероза и повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний [30, 37, 38];
- эндотелиальная дисфункция может формироваться вследствие влияния различных факторов риска: алкоголя, никотина, гипергликемии, гипергомоцистеинемии, дислипидемии, гипоксии, эндотоксемии, атеросклероза.

Вследствие этого коррекцию эндотелиальной дисфункции, наряду с контролем традиционных факторов риска, следует рассматривать как стратегическую линию эффективного предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. Вместе с тем только длительные исследования эндотелиальной дисфункции с изучением конечных точек покажут значение коррекции дисфункции эндотелия в процессе дополнительного снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Дальнейшее исследование эндотелиальной дисфункции, ее форм и зависимости от факторов, влияющих на изменения в сосудистом эндотелии, является перспективным направлением в медицине.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева Н. М., Ткачева О. Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний // Фарматека. 2020. № 27. С. 122–128.
2. Christina C., Natasa K., Dimitris T. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction // *Maturitas*. 2018. Vol. 109. P. 1–5.
3. Радайкина О. Г., Власов А. П., Мышкина Н. А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы // Ульянов. медико-биолог. журн. 2018. № 4. С. 8–17. DOI 10/23648/UMBJ.218.32.22685.
4. Дорофиев Н. Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности: обзор литературы // Бюл. физиологии и патологии дыхания. 2018. № 68. С. 107–116. DOI 10/12737/article_5b1a0351210298.18315210.
5. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. 2017. № 16. С. 4–15.
6. Сокологорский С. В., Овечкин А. М. Принцип Старлинга, гликокаликс и эндотелиальный поверхностный слой. Как совместить? // Анестезиология и реаниматология. 2018. № 6. С. 5–14.
7. Мальцева Л. А., Мищенко Е. А., Мосенцев Н. Ф., Мальцев И. А., Бондаренко Н. С. Роль гликокаликса в регуляции проницаемости сосудов: пересмотренный принцип Старлинга // Медицина неотложных состояний. 2019. № 6. С. 16–22. DOI 10.22141/2224-0586.6.101.2019.179593.
8. Dirisamer M., Yeh R.-Y., van Dijk K., Ham L., Dapena I., Melles G. R. Recipient endothelium may relate to corneal clearance in descemet membrane endothelial transfer // *Am J of Ophthalmology*. 2012. Vol. 154, Is. 2. P. 290–296.
9. Squadrito F. et al. The effect of the phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium-dependent vasodilatation in postmenopausal women // *Atherosclerosis*. 2002. Vol. 163, Is. 2. P. 339–347.
10. Горбунов В. В., Аксенова Т. А., Скобова Ю. В., Иващенко Н. Ф., Ворохова М. А. Современный взгляд на проблему дисфункции эндотелия как фактора развития сердечно-сосудистой патологии у больных анкилозирующим спондилитом // Забайкал. мед. вестн. 2018. № 3. С. 99–106.

REFERENCES

1. Vorobeva N. M., Tkacheva O. N. Increased intestinal permeability and its role in the development of cardiovascular diseases // *Farmateka*. 2020. No. 27. P. 122–128. (In Russian).
2. Christina C., Natasa K., Dimitris T. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction // *Maturitas*. 2018. Vol. 109. P. 1–5.
3. Radaikina O. G., Vlasov A. P., Myshkina N. A. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular system pathology // *Ulianov. mediko-biolog. zhurn*. 2018. No. 4. P. 8–17. DOI 10/23648/UMBJ.218.32.22685. (In Russian).
4. Dorofienko N. N. The role of vascular endothelium in the organism and the universal mechanisms of changing its activity (review) // *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2018. No. 68. P. 107–116. DOI 10/12737/article_5b1a0351210298.18315210. (In Russian).
5. Vasina L. V., Petrishchev N. N., Vlasov T. D. Markers of endothelial dysfunction // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017. No. 16. P. 4–15. (In Russian).
6. Sokologorsky S. V., Ovechkin A. M. Starling's principle, glycocalyx and endothelial surface layer: how can they be matched? // *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2018. No. 6. P. 5–14. (In Russian).
7. Maltseva L. A., Mishchenko E. A., Mosentsev N. F., Maltsev I. A., Bondarenko N. S. Glicocalix role in regulating vascular permeability: the revised Starling's principle // *Emergency Medicine*. 2019. No. 6. P. 16–22. DOI 10.22141/2224-0586.6.101.2019.179593. (In Russian).
8. Dirisamer M., Yeh R.-Y., van Dijk K., Ham L., Dapena I., Melles G. R. Recipient endothelium may relate to corneal clearance in descemet membrane endothelial transfer // *Am J of Ophthalmology*. 2012. Vol. 154, Is. 2. P. 290–296.
9. Squadrito F. et al. The effect of the phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium-dependent vasodilatation in postmenopausal women // *Atherosclerosis*. 2002. Vol. 163, Is. 2. P. 339–347.
10. Gorbunov V. V., Aksenova T. A., Skobova Yu. V., Ivashchenko N. F., Vorokhova M. A. Modern view on the problem of endothelial dysfunction as a factor in the development of cardiovascular pathology in patients with ankylosing spondylitis // *Zabaikal. med. vestn*. 2018. No. 3. P. 99–106. (In Russian).

11. Борщикова Т. И., Епифанцева Н. Н., Кан С. Л., Лызлов А. Н. Дисфункция сосудистого эндотелия при тяжелой черепно-мозговой травме // Медицина в Кузбассе. 2019. Т. 18, № 2. С. 5–11.
12. Васина Е. Ю., Малахова З. Л., Аносов И. А., Тишков А. В., Митрейкин В. Ф., Власов Т. Д. Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации в клинике: какой эндотелиальный фактор мы изучаем? // Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26, № 2. С. 211–218. DOI 10.18705/1607-419X-2020-26-2-211-218.
13. Evans C. E., Cober N. D., Dai Z., Stewart D. J., Zhao Y. Endothelial cells in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension // *Eur Respir J.* 2021. Vol. 28. DOI 10.1183/13993003.03957-2020.
14. Yun E., Kook Y., Yoo K. H., Kim K. I., Lee M. S., Kim J., Lee A. Endothelial to mesenchymal transition in pulmonary vascular diseases // *Biomedicines.* 2020. Vol. 8, Is. 12. P. 639. DOI 10.3390/biomedicines8120639.
15. Dragovich M. A., Chester D., Fu B. M. et al. Mechano-transduction of the endothelial glycocalyx mediates nitric oxide production through activation of TRP channels // *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016. Vol. 311. P. C846–C853. DOI 10.1152/ajpcell.00288.2015.
16. Дзугкоев С. Г., Можяева И. В., Такоева Е. А., Дзугкоева Ф. С., Маргиева О. И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции // *Фундамент. исслед.* 2014. № 4 (1). С. 198–204.
17. Мамедова Ф. И. Влияние оксидативного стресса на состояние эндотелия у пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа // *Казан. мед. журн.* 2020. № 101 (1). С. 13–17. DOI 10.17816/KMJ2020-13.
18. Мамедзаде А. Я., Алиев М. Х., Гусейнова Ш. М., Агамалыева У. Д., Ахмедзаде У. И., Шахвердиев Г. Г. Эндотелиальная дисфункция и нарушение лимфатического дренажа тканей в патогенезе диабетических микроангиопатий // *Патологич. физиология и эксперимент. терапия.* 2020. № 64 (1). С. 91–97. DOI 10.25557/0031-2991.2020.01.91-97.
19. Dimitropoulos S., Mystakidi V. C., Oikonomou E., Siasos G., Tsigkou V., Athanasiou D., Gouliopoulos N., Bletsas E., Kalampogias A., Charalambous G., Tsioufis C., Vavuranakis M., Tousoulis D. Association of soluble suppression of tumorigenesis-2 (ST2) with endothelial function in patients with ischemic heart failure // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, Is. 24. P. 9385. DOI 10.3390/ijms21249385.
20. Giles L. V. The effect of low and high-intensity cycling in diesel exhaust on flow-mediated dilation, circulating NOx, endothelin-1 and blood pressure // *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13, Is. 2. P. e0192419.
21. Margraf A., Ludwig N., Zarbock A., Rossaint J. Systemic Inflammatory response syndrome after surgery: mechanisms and protection // *Anesth Analg.* 2020. Vol. 13, Is. 6. P. 1693–1707. DOI 10.1213/ANE.0000000000005175.
22. Dekker N. A. M., Veerhoek D., Koning N. J., et al. Postoperative microcirculatory perfusion and endothelial glycocalyx shedding following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // *Anaesthesia.* 2019. Vol. 74. P. 609–618. DOI 10.1111/anae.14577.
23. Rossaint J., Margraf A. Inflammation and perioperative organ dysfunction // *Anaesthesist.* 2021. Vol. 70, No. 1 P. 83–92. DOI 10.1007/s00101-020-00886-4.
24. Joffre J., Hellman J., Ince C., Ait-Oufella H. Endothelial responses in sepsis // *Am J Respir Crit Care Med.* 2020. Vol. 202, Is. 3. P. 361–370. DOI 10.1164/rccm.201910-1911TR.
25. Мороз В. В., Рыжков И. А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция: обзор. Ч. I //
11. Borshchikova T. I., Epifantsev N. N., Kan S. L., Lyzlov A. N. Dysfunction of the vascular endothelia in the traumatic brain injury // *Medicine in Kuzbass.* 2019. Vol. 18, No. 2. P. 5–11. (In Russian).
12. Vasina E. Yu., Malakhova Z. L., Anosov I. A., Tishkov A. V., Mitreikin V. F., Vlasov T. D. Assessment of endothelium-dependent vasodilation in the clinic what endothelial factor are we studying? // *Arterialnaia gipertenziia.* 2020. Vol. 26, No. 2. P. 211–218. DOI 10.18705/1607-419X-2020-26-2-211-218. (In Russian).
13. Evans C. E., Cober N. D., Dai Z., Stewart D. J., Zhao Y. Endothelial cells in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension // *Eur Respir J.* 2021. Vol. 28. DOI 10.1183/13993003.03957-2020.
14. Yun E., Kook Y., Yoo K. H., Kim K. I., Lee M. S., Kim J., Lee A. Endothelial to mesenchymal transition in pulmonary vascular diseases // *Biomedicines.* 2020. Vol. 8, Is. 12. P. 639. DOI 10.3390/biomedicines8120639.
15. Dragovich M. A., Chester D., Fu B. M. et al. Mechano-transduction of the endothelial glycocalyx mediates nitric oxide production through activation of TRP channels // *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016. Vol. 311. P. C846–C853. DOI 10.1152/ajpcell.00288.2015.
16. Dzugkoev S. G., Mozhaeva I. V., Takoeva E. A., Dzugkoeva F. S., Margieva O. I. Mechanisms of development of endothelial dysfunction and prospects of correction // *Fundamental research.* 2014. No. 4 (1). P. 198–204. (In Russian).
17. Mamedova F. I. Effect of oxidative stress on endothelium in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus // *Kazan medical journal.* 2020. No. 101 (1). P. 13–17. DOI 10.17816/KMJ2020-13. (In Russian).
18. Mamedzade A. Ya., Aliev M. Kh., Guseinova Sh. M., Agamalyeva U. D., Akhmedzade U. I., Shakhverdiev G. G. Endothelial dysfunction and impairment of lymphatic drainage from tissues in the pathogenesis of diabetic microangiopathy // *Patologich. fiziologiya i eksperimentalnaia terapiia.* 2020. No. 64 (1). P. 91–97. DOI 10.25557/0031-2991.2020.01.91-97. (In Russian).
19. Dimitropoulos S., Mystakidi V. C., Oikonomou E., Siasos G., Tsigkou V., Athanasiou D., Gouliopoulos N., Bletsas E., Kalampogias A., Charalambous G., Tsioufis C., Vavuranakis M., Tousoulis D. Association of soluble suppression of tumorigenesis-2 (ST2) with endothelial function in patients with ischemic heart failure // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, Is. 24. P. 9385. DOI 10.3390/ijms21249385.
20. Giles L. V. The effect of low and high-intensity cycling in diesel exhaust on flow-mediated dilation, circulating NOx, endothelin-1 and blood pressure // *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13, Is. 2. P. e0192419.
21. Margraf A., Ludwig N., Zarbock A., Rossaint J. Systemic Inflammatory response syndrome after surgery: mechanisms and protection // *Anesth Analg.* 2020. Vol. 13, Is. 6. P. 1693–1707. DOI 10.1213/ANE.0000000000005175.
22. Dekker N. A. M., Veerhoek D., Koning N. J. et al. Postoperative microcirculatory perfusion and endothelial glycocalyx shedding following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // *Anaesthesia.* 2019. Vol. 74. P. 609–618. DOI 10.1111/anae.14577.
23. Rossaint J., Margraf A. Inflammation and perioperative organ dysfunction // *Anaesthesist.* 2021. Vol. 70, No. 1 P. 83–92. DOI 10.1007/s00101-020-00886-4.
24. Joffre J., Hellman J., Ince C., Ait-Oufella H. Endothelial responses in sepsis // *Am J Respir Crit Care Med.* 2020. Vol. 202, Is. 3. P. 361–370. DOI 10.1164/rccm.201910-1911TR.
25. Moroz V. V., Ryzhkov I. A. Acute blood loss: regional blood flow and microcirculation (review, Part I) //

- Общая реаниматология. 2016. № 12 (2). С. 66–89. DOI 10.15360/1813-9779-2016-2-56-65.
26. Kruse M. Electro-spun membranes as scaffolds for human corneal endothelial cells // *Current Eye Research*. 2018. Vol. 43. P. 1–11.
27. Zhao F., Zhong L., Luo Y. Endothelial glycocalyx as an important factor in composition of blood-brain barrier // *CNS Neurosci Ther*. 2020. Vol. 27, Is. 1. P. 26–35. DOI 10.1111/cns.13560.
28. Szondy Z., Sarang Z., Kiss B., Garabuczi É., Köröskényi K. Anti-inflammatory mechanisms triggered by apoptotic cells during their clearance // *Front Immunol*. 2017. Vol. 8. P. 909. DOI 10.3389/fimmu.2017.00909.
29. Colbert J. F., Schmidt E. P. Endothelial and microcirculatory function and dysfunction in sepsis // *Clin Chest Med*. 2016. Vol. 37. P. 263–275. DOI 10.1016/j.ccm.2016.01.009.
30. Аксенова А. Ю. Фактор Виллебранда и повреждение эндотелия: возможная связь с COVID-19 // *Экологическая генетика*. № 18 (2). С. 135–138.
31. Kolotylo O. B. Correction of endothelial dysfunction and impaired microcirculation in patients with critical ischemia of the lower extremities and a high risk of development of reperfusion-reoxygenation complications // *International journal of endocrinology*. 2019. No. 15 (6). P. 453–458.
32. Hung M. J., Kane S., Dhaliwal D. K. Descemetorhexis without endothelial keratoplasty versus DMEK for treatment of fuchs endothelial corneal dystrophy // *Cornea*. 2018. Vol. 37, Is. 12. P. 1479–1483.
33. Гудз А. И. Возможности усовершенствования дистальных аутологических реконструкций у пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей // *Запорож. мед. журн*. 2019. № 21 (1). С. 49–54. DOI 10.14739/2310-1210.2019.1.155809.
34. Smeringaiova I. Endothelial wound repair of the organ-cultured porcine corneas // *Current Eye Research*. 2018. Vol. 43, Is. 7. P. 856–865.
35. Taghavi S., Abdullah S., Duchesne J., Pociask D., Kolls J., Jackson-Weaver O. Interleukin 22 mitigates endothelial glycocalyx shedding after lipopolysaccharide injury // *J Trauma Acute Care Surg*. 2021. Vol. 90, Is. 2. P. 337–345. DOI 10.1097/TA.0000000000003019.
36. Корякин А. М., Епифанцева Н. Н., Ещева Л. А., Дементаева Д. А., Якимовских А. В. Повреждение, воспаление сосудистого эндотелия, гиперкоагуляция как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных хроническим алкоголизмом // *Сиб. мед. журн. (Томск)*. 2014. № 29 (4). С. 52–55.
37. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia // *J Thromb Haemost*. 2020. Vol. 18, Is. 4. P. 786–787.
38. Pushpakumar S., Kundu S., Sen U. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide // *Curr Med Chem*. 2014. Vol. 21, Is. 32. P. 3662–3672.
- General Reanimatology. 2016. No. 12 (2). P. 66–89. DOI 10.15360/1813-9779-2016-2-56-65. (In Russian).
26. Kruse M. Electro-spun membranes as scaffolds for human corneal endothelial cells // *Current Eye Research*. 2018. Vol. 43. P. 1–11.
27. Zhao F., Zhong L., Luo Y. Endothelial glycocalyx as an important factor in composition of blood-brain barrier // *CNS Neurosci Ther*. 2020. Vol. 27, Is. 1. P. 26–35. DOI 10.1111/cns.13560.
28. Szondy Z., Sarang Z., Kiss B., Garabuczi É., Köröskényi K. Anti-inflammatory mechanisms triggered by apoptotic cells during their clearance // *Front Immunol*. 2017. Vol. 8. P. 909. DOI 10.3389/fimmu.2017.00909.
29. Colbert J. F., Schmidt E. P. Endothelial and microcirculatory function and dysfunction in sepsis // *Clin Chest Med*. 2016. Vol. 37. P. 263–275. DOI 10.1016/j.ccm.2016.01.009.
30. Aksenova A. Yu. Von Willebrand factor and endothelial damage: a possible association with COVID-19 // *Ecological genetics*. 2020. No. 18 (2). P. 135–138. (In Russian).
31. Kolotylo O. B. Correction of endothelial dysfunction and impaired microcirculation in patients with critical ischemia of the lower extremities and a high risk of development of reperfusion-reoxygenation complications // *International journal of endocrinology*. 2019. No. 15 (6). P. 453–458.
32. Hung M. J., Kane S., Dhaliwal D. K. Descemetorhexis without endothelial keratoplasty versus DMEK for treatment of fuchs endothelial corneal dystrophy // *Cornea*. 2018. Vol. 37, Is. 12. P. 1479–1483.
33. Gudz A. I. Opportunities for improvement of distal autologous reconstructions in patients with chronic critical limb ischemia // *Zaporozhye medical journal*. 2019. No. 21 (1). P. 49–54. DOI 10.14739/2310-1210.2019.1.155809. (In Russian).
34. Smeringaiova I. Endothelial wound repair of the organ-cultured porcine corneas // *Current Eye Research*. 2018. Vol. 43, Is. 7. P. 856–865.
35. Taghavi S., Abdullah S., Duchesne J., Pociask D., Kolls J., Jackson-Weaver O. Interleukin 22 mitigates endothelial glycocalyx shedding after lipopolysaccharide injury // *J Trauma Acute Care Surg*. 2021. Vol. 90, Is. 2. P. 337–345. DOI 10.1097/TA.0000000000003019.
36. Koryakin A. M., Epifantseva N. N., Eshcheva L. A., Dementeva D. A., Yakimovskikh A. V. Damage, inflammation of the vascular endothelium, hypercoagulable as a risk factor for heart diseases in patients with chronic alcoholism // *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014. No. 29 (4). P. 52–55. (In Russian).
37. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia // *J Thromb Haemost*. 2020. Vol. 18, Is. 4. P. 786–787.
38. Pushpakumar S., Kundu S., Sen U. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide // *Curr Med Chem*. 2014. Vol. 21, Is. 32. P. 3662–3672.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гребенчиков Олег Александрович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией органопroteкции, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

Долгих Владимир Терентьевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии критических состояний, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

ORCID: 0000-0001-9034-4912.

E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Прокофьев Максим Дмитриевич – аспирант кафедры патофизиологии, Институт высшего и дополнительного профессионального образования Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

E-mail: max_prok@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Oleg A. Grebenchikov – Doctor of Sciences (Medicine), Head, Organoprotection Laboratory, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia.

E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

Vladimir T. Dolgikh – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honoured Science Worker of the Russian Federation, Chief Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology of Critical States, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia.

ORCID: 0000-0001-9034-4912.

E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Maksim D. Prokofev – Postgraduate, Department of Pathophysiology, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia.

E-mail: max_prok@mail.ru