

## Состояние сосудистого, тромбоцитарного гемостаза и микроциркуляции у больных артериальной гипертонией

Л.Л. Кириченко, А.П. Шарандак, О.С. Цека, А.П. Королев, О.В. Вострякова, Ж.И. Вашева, Ю.А. Бабич

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

## Vascular and platelet hemostasis and microcirculation in arterial hypertension patients

L.L. Kirichenko, A.P. Sharandak, O.S. Tseka, A.P. Korolev, O.V. Vostryakova, Zh.I. Vasheva, Yu.A. Babich

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

---

В статье рассмотрена роль эндотелия и вазоактивных эндотелиальных факторов в развитии артериальной гипертонии (АГ). Особое внимание уделяется вопросам функционального состояния тромбоцитов и реологических свойств крови, подчеркивается значение расстройств микроциркуляции в формировании АГ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, эндотелиальная дисфункция, тромбоцитарный гемостаз, микроциркуляция.

The article is focused on the role of endothelium and vasoactive endothelial factors in arterial hypertension (AH) development. Special attention is given to platelet functional state, blood rheology, and microcirculatory disorders' role in AH pathogenesis.

Key words: Arterial hypertension, endothelial function, platelet hemostasis, microcirculation.

---

Во всем мире гипертоническая болезнь (ГБ) остается одной из самых актуальных медицинских проблем [7,23,24]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), распространенность артериальной гипертонии (АГ) увеличивается; она остается одним из основных факторов риска (ФР) развития инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), тромбозов сосудов [20].

### Роль эндотелия и вазоактивных эндотелиальных факторов в развитии артериальной гипертонии

Одними из причин, нарушающих стабильность функционального состояния системы кровообра-

щения, являются изменения артерий. Ключевая роль в развитии гипертрофии сосудистой стенки и инволютивных ее изменений принадлежит эндотелию [8,25]. Помимо барьерной функции между клетками крови и стенкой кровеносного сосуда, эндотелий служит важнейшим регулятором сосудистого тонуса, местного кровотока. В 1980г Furchgott RF, et al. впервые была обнаружена способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная заслуга в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями» [26].

---

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 324 45 86

e-mail: kafter85@mail.ru

При изменениях давления в сосуде и напряжения сдвига эндотелий обеспечивает стабилизацию кровотока за счет вазорелаксации или констрикторной реакции [27]. Система саморегуляции местного кровообращения, основанная на механочувствительности эндотелия, защищает от развития АГ даже при частых гипертензивных эпизодах. Ослабление сосудорасширяющего и антиконстрикторного потенциала эндотелия приводит к развитию АГ. Утолщение стенки артерий влечет за собой сужение просвета сосуда, приводящее к повышению периферического сопротивления даже при нормальном тоне гладких мышц меди [8,28].

Решающее значение для функционального состояния эндотелия и стенки сосуда в целом приобретают гемодинамические факторы. Образование атероматозных бляшек, нарушение гладкой поверхности эндотелия приводит к изменениям ламинарного потока крови. Сужение сосуда создает перепад гидростатического давления тем более значительный, чем больше бляшка перекрывает просвет сосуда и чем выше перфузионное давление в нем. С возрастом изначальная гомогенность эндотелиального покрова аорты и ее ветвей нарушается [26]. Продольно ориентированные, вытянутые в длину клетки эндотелия располагаются все более хаотично, меняют форму и размеры. Клетки эндотелия имеют ограниченный ресурс деления, и по мере его истощения дальнейшее деление сопровождается все более заметными признаками дегенерации эндотелиального слоя. В здоровых тканях сохраняется строгий баланс клеточного деления и клеточной смерти. В неповрежденных тканях смерть клетки происходит в итоге комплексного процесса, именуемого «апоптозом» или «программированной клеточной смертью» [8,28]. За счет антенатального подавления апоптоза, получают преобладание явления клеточной пролиферации, и еще до развития гипертензии возникает гипертрофия структур артериальной стенки и миокарда, которая расценивается как одна из ведущих причин последующей «спонтанной» гипертонии.

Выделяют 3 основных фактора, стимулирующих клетки эндотелия:

- изменение скорости кровотока – увеличение напряжения сдвига. При АГ поток крови, протекающей по сосуду в условиях повышенного артериального давления (АД), повреждает целостность эндотелиальной выстилки и приводит к возникновению эндотелиальной дисфункции (ЭД);
- циркулирующие и/или «внутристеночные» нейrogормоны: катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, аденозин, гистамин и др.;
- факторы тромбоцитарного происхождения,

выделяющиеся из тромбоцитов при их активации: серотонин, аденозиндифосфат (АДФ), тромбин [1,30,32].

Установлено, что эндотелий регулирует сосудистый тонус через высвобождение сосудорасширяющих – оксид азота (NO), эндотелиальный фактор гиперполяризации (ЭФГ), простаглицлин, натрийуретический пептид С-типа (НУП-С), адреномедуллин, и сосудосуживающих – ангиотензин II (АП II), эндотелин (ЭТ), свободные радикалы недоокисленных жирных кислот (ЖК), простаглицлин F<sub>2</sub> и тромбоксан A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) факторов [6,12].

NO является основным вазодилататором, препятствующим тоническому сокращению сосудов [31,33]. Увеличивая образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в гладкомышечных клетках (ГМК) и тромбоцитах, NO тормозит адгезию, агрегацию тромбоцитов и активность макрофагов [15,35]. В физиологических условиях NO участвует в адаптации сердечно-сосудистой системы (ССС) к повышенным метаболическим потребностям, физическим нагрузкам [36].

Хроническое ингибирование NO-синтазы в эксперименте быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной АГ, включая атеросклероз и сосудистые органические поражения [38]. Эти экспериментальные данные подтверждают вовлечение NO в регуляцию АД, следовательно, его недостаток может способствовать АГ [12]. Специфическая инактивация гена эндотелиальной NO-синтазы сопровождается увеличением среднего АД на ~ 15-20 мм рт.ст. [39]. Установлено нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) при АГ, которая, по-видимому, обусловлена нарушением синтеза и освобождением NO [40]. Однако еще остается множество вопросов о роли NO, механизмах его влияния на формирование и течение АГ [34].

Среди вазоактивных агентов, высвобождаемых эндотелием, выделяют простаглицлин (PG I<sub>2</sub>), который оказывает мощные вазодилатирующие, антиагрегационное, фибринолитическое, антиатеросклеротическое, антиоксидантное, энергосберегающее, антикатехоламинергическое, мембраностабилизирующее действия [1,14,41].

Установлено, что PG I<sub>2</sub> синтезируется в эндотелиальных клетках, меди и адвентиции сосудов под воздействием напряжения сдвига, гипоксии и некоторых медиаторов, которые также увеличивают синтез NO [21]. PG I<sub>2</sub> вызывает релаксацию сосудов и препятствует активации тромбоцитов. В норме участие PG I<sub>2</sub> в вазодилатации минимально, и основной эффект его связан с ингибированием агрегации тромбоцитов [42,43].

При блокировании действия NO и PG I<sub>2</sub> вазодилатации способствует ЭФГ, который вызывает открытие калиевых каналов в гладких мышцах, что

приводит к расслаблению сосудов. В отличие от NO, этот фактор выделяется не постоянно, а только под действием некоторых стимулов: ацетилхолина, брадикинина, тромбина, гистамина, субстанции P, АДФ, аденозинтрифосфата (АТФ) [44].

В регуляции сосудистого тонуса также принимает участие НУП-С, выделяемый эндотелиальными клетками и вызывающий вазодилатацию. Его роль в регуляции сосудистого тонуса до конца не ясна [4]. Известно, что НУП-С вызывает релаксацию сосудов и угнетает пролиферацию ГМК, участвует в регуляции действия АГ на сосудистую стенку, ингибируя вазоконстрикторное действие АГ I, и не предотвращает действия АГ II [45-47].

Адреномедуллин действует как прямой вазодилататор на ГМК сосудов в результате активации аденилатциклазы [48].

В физиологических условиях преобладает высвобождение эндотелием вазорелаксирующих факторов. При многих ССЗ, в т.ч. при АГ, способность эндотелиальных клеток высвобождать сосудистые релаксирующие факторы уменьшается, в то время как синтез вазоконстрикторных медиаторов сохраняется на прежнем уровне или увеличивается, т.е. формируется состояние, определяемое как ЭД [12].

К эндотелиальным вазоконстрикторам, принимающим участие в развитии ЭД, относятся ЭТ,  $\text{TxA}_2$ .

Степень выраженности сосудистого действия ЭТ позволила определить его как самый сильный из ныне известных вазоконстрикторных агентов, обладающих системным действием [49]. ЭТ реализует свои эффекты путем связывания со специфическими рецепторами  $\text{ET}_A$  и  $\text{ET}_B$ .  $\text{ET}_A$  рецепторы преобладают в миокарде и ГМК сосудов и характеризуются высоким сродством к ЭТ;  $\text{ET}_B$  рецепторы располагаются и в других внутренних органах [50,51]. При АГ нарушено ингибирование эндотелием констрикторного эффекта ЭТ [3,52]. Локальная продукция ЭТ в стенке сосуда может привести к развитию АГ независимо от его уровня в плазме [49]. Нарушение процессов синтеза и распада ЭТ при различных патологических состояниях отражается на изменении тонуса сосудов [53].

Основным источником образования эндотелиального вазоконстриктора  $\text{TxA}_2$  являются тромбоциты, однако, установлено, что небольшое количество  $\text{TxA}_2$  синтезируется в эндотелии практически всех сосудов человека. Он оказывает мощное вазоконстрикторное действие и приводит к увеличению агрегационной активности тромбоцитов [12,54].

При адгезии тромбоцитов к месту поврежденного эндотелия, из них выделяется  $\text{TxA}_2$ , одновременно с этим из эндотелиальных клеток секретруется  $\text{PGI}_2$ , ограничивая или предотвращая процесс

тромбообразования и вазоконстрикции. Таким образом, дисбаланс в соотношении  $\text{TxA}_2$  и  $\text{PGI}_2$  может нарушить регуляцию сосудистого тонуса и тромбоцитарную активность в условиях поврежденного эндотелия [55].

Некоторые авторы полагают, что нарушение ЭЗВД у больных АГ обусловлено несколькими механизмами: снижением продукции NO, ускоренной его инактивацией и изменением цитоархитектоники сосудов [56]. Наибольшее значение в снижении ЭЗВД придают внутриклеточному окислительному стрессу.

Однако изменения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных АГ неоднозначны [12]. Существуют различные точки зрения на вопрос первичности ЭД при АГ [57,58]. По данным некоторых авторов, наблюдаемая при АГ ЭД является скорее следствием заболевания, чем его причиной, представляя преждевременное старение кровеносных сосудов из-за хронического воздействия высокого АД [59].

Другие исследователи считают, что нарушение ЭЗВД при АГ является первичным звеном, т.к.: во-первых, ЭЗВД можно обнаружить у потомков пациентов с эссенциальной АГ без повышенного АД; во-вторых, отсутствует четкая корреляция ЭЗВД с величиной АД; в-третьих, ЭЗВД не нормализуется при снижении АД [60, 61].

## **Функциональное состояние тромбоцитов и реологические свойства крови при АГ**

Установлено, что усиление агрегационной активности тромбоцитов (АТр) резко повышает риск тромбоэмболических осложнений, являющихся одной из причин летальности у больных АГ [44,62]. По мере прогрессирования заболевания наблюдается ухудшение всех показателей системы периферического кровообращения [29,56]. У больных АГ более тяжелой степени повышаются показатели АТр.

Тромбоциты обладают способностью реагировать на различные стимулы комплексом реакций, связанных с активацией плазматической мембраны и изменением формы клеток, с развитием адгезии, АТр, дегрануляции [11].

Адгезия тромбоцитов к волокнам соединительной ткани обусловлена олигомерным гликопротеином, содержащимся в субэндотелии и кровяных пластинках, — фактором Виллебранда (ФВб). ФВб образует мостики между субэндотелиальными структурами и специфическими рецепторами (гликопротеином Ib) в мембране тромбоцитов [58]. В процессе адгезии форма тромбоцитов меняется: они становятся округлыми клетками с шиповидными отростками. Переход тромбоцитов в неправильную форму способствует тесному контакту между соседними тромбоцитами и возникновению АТр.

В 1975г впервые были сформулированы представления о ФВб как о маркере повреждения эндотелия. Эта гипотеза основывалась на наблюдении больных с периферическим атеросклерозом, у которых отмечался повышенный уровень ФВб, и степень его повышения коррелировала с распространенностью сосудистого поражения [77]. Позже в ряде экспериментов на моделях при механическом повреждении эндотелия была доказана связь повышения концентрации ФВб в крови со степенью повреждения эндотелия сосудов [63].

Рядом исследователей было отмечено повышение уровня ФВб при АГ, особенно в сочетании с микроальбуминурией (МАУ) [64-66]. Есть данные о том, что у больных АГ уровень ФВб достоверно выше, чем у здоровых добровольцев и положительно коррелирует с диастолическим АД (ДАД), индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщиной задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП) [67]. Повышенный уровень ФВб был обнаружен только у больных злокачественной АГ, в то время как у пациентов с эссенциальной и ренальной АГ такое повышение отмечено не было, что объяснялось отсутствием у них распространенного повреждения эндотелия [68].

Некоторые авторы полагают, что повышение содержания ФВб отражает нарушение функции эндотелия; определение его в плазме может иметь существенное клиническое значение и позволит оценить интенсивность прогрессирования патологического процесса [69,70]. Существует ряд ограничений для использования ФВб в качестве маркера ЭД: во-первых, в тех случаях, когда есть условия для активации тромбоцитов, часть белка может быть не эндотелиального, а тромбоцитарного происхождения; во-вторых, ФВб является белком острой фазы.

Однако существует и другая точка зрения, согласно которой тромбоцитарный ФВб не оказывает значительного влияния на общую концентрацию ФВб в плазме. Проводились эксперименты по пересадке костного мозга свиньям с дефицитом ФВб, при этом концентрация ФВб в плазме не изменялась, хотя донорский костный мозг вырабатывал тромбоциты, содержащие нормальное количество ФВб [71]. Есть информация об отсутствии корреляции между уровнями ФВб и  $\alpha$ -тромбоглобулина — маркера активации тромбоцитов. Это было обнаружено при применении ацетилсалициловой кислоты с целью снижения функциональной активности тромбоцитов, в результате чего уровень  $\alpha$ -тромбоглобулина снизился, а ФВб — не изменился [72].

Таким образом, сведения о содержании ФВб у больных АГ довольно противоречивы, и вопрос о возможности использования ФВб в качестве маркера ЭД при ССЗ до конца не решен. В последнее

время многие исследователи уделяют большое внимание этой проблеме, которая требует дальнейшего изучения.

Существенную роль в ответе тромбоцита на действие специфических агонистов (тромбин, адреналин) играет активация фосфолипазы С. Она катализирует гидролиз мембранных фосфолипидов с образованием арахидоновой кислоты.

Известен гормон-опосредованный транспорт  $Ca^{2+}$  в тромбоцитах. Стимуляторами его являются такие гормоны, как адреналин, АТ II, тромбин. Важен тот факт, что одна и та же сигнальная молекула может как повышать, так и понижать внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в зависимости от типа рецептора, с которым она связывается [38]. Активация  $\beta$ -адренэргических рецепторов тромбоцитов снижает содержание цАМФ. [33]. Связываясь с  $\alpha$ -адренорецепторами, адреналин вызывает его конформацию, что ведет к активации аденилатциклазы и накоплению цАМФ [33]. Таким образом, ответ тромбоцита на адреналин обеспечивают  $\beta$ -рецепторы, возбуждение которых приводит к усилению АТр;  $\alpha$ -рецепторы при возбуждении угнетают АТр.

### Значение микроциркуляции в формировании АГ

Термин микроциркуляция (МЦ) был принят в 1954г в Гальвестоне (США) [8,11]. Под МЦ понимают упорядоченное движение крови и лимфы по микрососудам, траскапиллярный обмен кислорода, углекислого газа, субстратов и продуктов метаболизма, ионов, биологически активных веществ, а также перемещение жидкостей во внесосудистом пространстве [18].

«Микрососудистое русло является местом, где, в конечном счете, реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается транскапиллярный обмен, создающий необходимый для жизни гомеостаз» (А.М. Чернух с соавт., 1975). Именно в системе МЦ формируется основная часть внутрисосудистого сопротивления, поэтому изучение особенностей периферического кровообращения позволяет глубже понять механизмы развития и прогрессирования АГ, найти патогенетические обоснования ее лечения [17].

При АГ условно выделяют три типа структурно-функциональных изменений микрососудов:

- нарушение регуляции сосудистого тонуса с относительным преобладанием вазоконстрикции;
- нарушение структуры резистивных сосудов за счет увеличения соотношения толщины стенки к диаметру просвета сосуда;
- уменьшение плотности русла МЦ (МЦР) (рарефикация) [18].

В ранней стадии АГ преобладают функцио-

нальные изменения в виде спастического состояния капилляров с прерывистостью и зернистостью кровотока, их пульсации, ретроградного кровотока и расширения венул. Характерно уменьшение плотности капилляров и венул. При этом отмечается повышение сердечного выброса, что, с одной стороны, ведет к росту АД, которое стимулирует барорецепторы, в результате чего снижается тонус артериол, с другой стороны – увеличенный сердечный выброс вызывает ауторегуляторный ответ, что ведет к уменьшению плотности капилляров.

По мере прогрессирования АГ повышается общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) за счет МЦ нарушений, не зависящих от величины пропульсивной силы сердца, поскольку роль крупных сосудов состоит в снижении пульсации давления и энергии, сообщаемой крови сердцем. Механизмом повышения сопротивления кровотоку является сужение просвета сосудов не в результате абсолютного повышения тонуса прекапиллярных сосудов, а вследствие структурной перестройки сосудистой стенки и несоответствия между «нормальным» тонусом и измененной геометрией сосудов. Развиваются морфологические изменения в капиллярах – извитость, наличие микроаневризм, стирание различий между артериальными и венозными коленами, появление стазов. В артериолах, мышечный слой которых утолщается, появляются коллагеновые волокна, что ведет к нарушению обменных процессов с окружающими тканями. Последствиями ишемии служат гипоксия, избыток продуктов нарушенного метаболизма, ионов и некоторых биологически активных веществ, накапливающихся в ишемизированной ткани – молочная кислота, ТхА, свободные радикалы,  $Ca^{+}$ . Это ведет к снижению специфических и неспецифических функций органов – местных защитных реакций, пролиферации и дифференцировки клеток, развитию дистрофических процессов, гипотрофии и атрофии тканей [18,22].

Сосудистые реакции МЦР – результат комплексного взаимодействия между метаболическими, нейрогуморальными, структурными, эндотелий-зависимыми и физическими факторами, влияющими на сосудистую стенку [13].

Нарушения МЦ при АГ связаны в одних случаях с резкими изменениями уровня системной гемодинамики, в других – с ухудшением реологических свойств крови или грубыми сдвигами в метаболизме тканей с повышенным образованием вазоактивных субстанций [8,10,62]. Движение крови в МЦР испытывает наиболее сильное влияние реологических факторов. Условия циркуляции крови в МЦР имеют свои особенности в связи с наличием чрезвычайно разветвленной сети сосудов малого калибра и прекапиллярных сфинктеров. Причем диаметр капилляров не соответствует размерам эритроцита [5,16]. Вследствие этого сопротивление кровотоку в МЦР в значительной

степени определяется состоянием прекапиллярных сфинктеров и реологическими свойствами крови. Увеличение вязкости крови при ГБ доказано рядом исследователей [8,37]. Причины, обуславливающие повышение вязкости плазмы при ГБ, могут заключаться в изменении белкового, липидного и электролитного составов плазмы. По мере прогрессирования болезни и присоединения явлений атеросклероза вязкость крови возрастает. Большое значение в нарушении текучести крови придают также изменениям в деформируемости эритроцитов. Уже в лабильной стадии ГБ были выявлены увеличение диаметра и жесткости эритроцитов [73]. Жесткие клетки не могут быстро войти в капилляр, являясь причиной образования клеточных скоплений в сосудах (стаза), «запустевания» капилляра и в конечном итоге образования областей с локальной гипоксией [2]. Эти нарушения по мнению ученых являются наиболее ранними и специфическими признаками гемореологических расстройств этого заболевания [5]. Важным механизмом таких нарушений при ГБ рассматривают повышение агрегации эритроцитов. У больных с лабильной формой заболевания экспериментальным путем определили увеличение показателей, характеризующих агрегацию эритроцитов, в 3-4 раза по сравнению с таковыми у здоровых людей [22].

Ряд исследований подтвердили, что для эссенциальной АГ характерно снижение миогенной активности микрососудов, что вызвано прогрессирующим ухудшением МЦ. В качестве компенсаторной реакции наблюдается возрастание нейрогенного компонента в регуляции микрососудов и повышении их тонуса [17-19].

В последние годы внимание клиницистов привлекает небиволол – кардиоселективный  $\beta$ -адреноблокатор III поколения, обладающий вазодилатирующим действием за счет высвобождения релаксирующего фактора – NO из эндотелия сосудов. Проведенные исследования продемонстрировали улучшение вазодилатирующей функции эндотелия на терапии небивололом в отсутствие динамики показателей эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД) и диаметра плечевой артерии в покое [74,75]. Улучшение ЭЗВД у 83% по данным качественного анализа с одновременным достижением оптимального уровня АД указывает на восстановление вазодилатирующей функции эндотелия в достижении антигипертензивного эффекта небиволола [74].

Доказано, что *in vitro* и *in vivo* небиволол вызывает вазорелаксацию, воздействуя на систему L-аргинин-NO, т.к. введение ингибитора NO-синтазы NG-монометил-L-аргинина на (L-NMMA) блокировало вазодилатирующий эффект небиволола [40,75]. Более точный механизм потенцирования системы L-аргинин-NO небивололом пока

неизвестен, но, как показали экспериментальные исследования, он не связан с блокадой  $\beta_1$ -адренорецепторов, 5HT<sub>1A</sub> рецепторов – рецепторов серотонинового типа [40,76]. Одновременно доказано антиоксидантное действие небивола [79, 80] на стабилизацию NO. Снижение АД на фоне небивола сопровождается улучшением вазодилатирующей функции эндотелия у больных АГ [78, 81], не исключено антиоксидантное действие небивола.

Многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о модуляции активности эндотелиальной NO-синтазы небивололом и повышении синтеза эндотелиального NO, многостороннее действие которого (вазодилаторное и ангиопротективное, антиатерогенное, антипролиферативное, антитромбоцитарное) в настоя-

щее время трудно переоценить [40,77].

В последние годы появились новые данные, свидетельствующие, что небиволол –  $\beta_1$ -адреноблокатор с наивысшей селективностью не только улучшает переносимость физической нагрузки и повышает качество жизни, но и снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ, действуя как модулятор синтеза NO в эндотелии сосудов [80].

Учитывая многочисленные исследования последних лет, можно отметить, что ЭД, расстройства МЦ, нарушения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза составляют неотъемлемые звенья единого, многообразного патогенетического каскада развития АГ, определяющие не только течение, но и прогноз заболевания.

## Литература:

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможность терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. Сердц недостат 2001; 3(2): 61-5.
2. Алмазов И.И., Аронов Д.М., Атьков О.Ю. Болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей: В 4 т. Т.1. Под редакцией Е.И. Чазова. Москва «Медицина» 1992; 133 с.
3. Бакумов П.А. Нейрогуморальная активация при артериальной гипертензии: возможен ли надежный контроль? РМЖ 2001; 9 (10): 52-6.
4. Бильченко А.В., Васильев Ю.М. Предсердный натрийуретический фактор у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1991; 3: 64-7.
5. Бунин А.Я., Качнельсон Л.А., Яковлев А.А. Микроциркуляция глаза. Москва 1984; 176 с.
6. Бэр Ф.М. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции. Ж Топ Мед 2000; 3: 18-23.
7. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), секция артериальной гипертензии. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Cons med. Приложение Артер гипер 2001; 3-11.
8. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. Москва 1997; 400 с.
9. Диас Рубен Техада. Состояние простаглицин-тромбоксановой системы и функциональная активность тромбоцитов у лиц с ранними стадиями гипертонической болезни и коррекция их  $\beta$ -блокаторами и антагонистами кальция. Дисс канд мед наук. Харьков 1986.
10. Джанашия П.Х., Сороколетов С.М., Жилиев Е.В. и др. Нарушение реологических свойств крови у больных ИБС и гипертонической болезнью. Попытка выделения групп риска. Реологические исследования в медицине: Сб науч трудов. Москва 1997; 69-72.
11. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Федорова Т.А., Шишло В.К. Микроциркуляция и способы ее коррекции. Москва 2003; 174 с.
12. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. РМЖ 2002; 10 (1): 11-9.
13. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими obstructивными болезнями легких. РМЖ – Кардиология 2003; 11(9): 535-9.
14. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология 1998; 38(9): 68-76.
15. Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза. Кардиология 2000; 4: 58-67.
16. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло. Москва «Медицина» 1975; 214 с.
17. Лукьянов В.Ф. Состояние вазомоции и реактивности микроциркуляторных сосудов при гипертонической болезни. В сб.: Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике. Москва 1996.
18. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Бранько В.В. и др. Микроциркуляция в кардиологии. Москва 2004; 136 с.
19. Павлов В.И. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. Дисс канд мед наук 2003; 166 с.
20. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации (ДАГ 1). Клини фармак 2000; 9(3): 5-31.
21. Сидоренко Б.А., Затейщиков Д.А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений. Кремлевская медицина. Клини вест 1999; 2: 36-40.
22. Сороколетов С.М., Проценко Е.А. Современные взгляды на гемореологию, определяющие ее факторы. Реологические исследования в медицине. Сб науч трудов. Москва 1997; 74-8.
23. Федеральная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» (2002-2008 гг). Internet version.
24. Dzau VJ, Gibbons JH. Autocrine-paracrine mechanisms of vascular myocytes in hypertension. Am J Cardiol 1987; 60: 991-1031.
25. Gibbons G.H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: A new therapeutic target. Am J Cardiol 1997; 79(5a): 3-8.
26. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373-6.
27. Ikeda Uichi, Shimada Kazujuki. NO and cardiac failure. Clin Cardiol 1997; 20(10): 837-41.
28. Gillis J, Markham A. Irbesartan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. Drugs 1997; 54: 885-902.
29. Loscalzo J. Endothelial injury, vasoconstriction, and its prevention. Tex Heart Inst J 1995; 22: 2, 180-4.

30. Lusher TF. Endothelial control of vascular tone and growth. *Clin Exp Hypertens* 1990; 12(5): 897-902.
31. Lusher TF. Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels. *Lung* 1990; 168: 27-34.
32. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and inhibition of converting enzyme. *Eur Heart J* 1998; 19: 7-15.
33. Cooke J, Tsao P. Is nitric oxide an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 653-5.
34. Gleeup G, Petersen JR, Mehlsen J, Winther K. Effect of spirapril and hydrochlorothiazide on platelet function and euglobulin clot lysis time in patients with mild hypertension. *Angiology* 1996; 47(10): 951-5.
35. Goligorsky MS, Noiri E, Tsukahara H, et al. A pivotal role of nitric oxide in endothelial cell dysfunction. *Acta Physiol Scand* 2000; 168(1): 33-40.
36. Rongen GA, Smits P, Thien T. Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role of nitric oxide. *Physiology, pathophysiology and clinical implications. Neth J Med* 1994; 44(1): 26-35.
37. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. *Hypertension* 1998; 31(pt 2): 335-41.
38. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Hypertens Suppl* 1996; 14(5): S83-93.
39. Gardiner SM., Compton AM, Bennet T, et al. Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide. *Hypertension* 1990; 15: 486-92.
40. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1468-74.
41. Stewart DJ. Clinical relevance of endothelial dysfunction in cardiovascular disorders. *Agents Actions* 1995; 45: 227-35.
42. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1997; 18(Suppl E): E19-29.
43. Vanhoutte PM. Other endothelium-derived vasoactive factors. *Circulation* 1993; 87(Suppl V): V9-17.
44. Goligorsky MS, Noiri E, Tsukahara H, et al. A pivotal role of nitric oxide in endothelial cell dysfunction. *Acta Physiol Scand* 2000; 168(1):33-40.
45. Naruko T, Ueda M, Van der Wal AC, et al. C-type natriuretic peptide in human coronary atherosclerotic lesions. *Circulation* 1996; 94: 3103-8.
46. Cargill RI, Struthers AD, Lipworth BJ. C-type natriuretic peptide: effects on the haemodynamics and endocrine responses to angiotensin II. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 108-11.
47. Davidson NS, Barr CS, Struthers AD. C-type natriuretic peptide. An endogenous inhibitor of vascular angiotensin-converting enzyme activity. *Circulation* 1996; 93: 1155-9.
48. Ishihara T, Kato J, Kitamura K, et al. Production of adrenomedullin in human vascular cells. *Life Sci* 1997; 60: 1763-9.
49. King AG, Brenner BM, Anderson S. Endothelin: a potent renal and systemic vasoconstrictor peptide. *Am J Physiol* 1989; 256: 1051-8.
50. Aguilar G, Wynn PC, Mendelsohn FA, et al. Alitroradiographic localization of brain receptors for peptide hormones: angiotensin II, corticotropin-releasing hormone. *Methods Enzymol* 1986; 124: 590-606.
51. Sakurai T, Yanagisawa M, Masaki T. Molecular characterization of endothelin receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13(3): 103-8.
52. Lusher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang Z. Endothelium-derived contracting factors. *J Hypertension* 1992; 19: 117-30.
53. Naruse M, Kawana M, Hifumi S, et al. Plasma immunoreactive endothelin, but not thrombomodulin, is increased in patients with essential hypertension and ischemic heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: 471-4.
54. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *PNAS USA* 1975; 72: 2294-8.
55. Hirsh PD, Hillis LD, Campbell WB, et al. Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease. *NEJM* 1981; 304: 685-91.
56. Kelm M, Preik M, Hafner DJ, Strauer BE. Evidence for a multifactorial process involved in the impaired flow response to nitric oxide in hypertensive patients with endothelial dysfunction. *Hypertension* 1996; 27:3:1; 346-53.
57. Luscher TF, Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis* 1995; 118(Suppl): S81-90.
58. Van Zwieten PA. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation. *Blood Press* 1997; 2(Suppl): 67-79.
59. Noll G, Tschudi M, Nava E, Luscher TF. Endothelium and high blood pressure. *Int J Microcirc Clin Exp* 1997; 17(5): 273-9.
60. Taddei S, Salvetti A. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors. *Clin Exp Hypertens* 1996; 18(3-4): 323-35.
61. Arnal JF, Michel JB, Harrison DG. Nitric oxide in the pathogenesis of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4(2): 182-8.
62. Born GVR. Aggregation of blood platelets by adenosin diphosphate and its reversal. *Nature (Lond)* 1962; 194(4832): 9237.
63. Boneu B, Abbal M, Plante J, Bierme R. Factor VIII complex and endothelial damage. *Lancet* 1975; 1: 1430.
64. Reldy MA, Chopek M, Chao S, et al. Injury induces increase of von Willebrand factor in rat endothelial cells. *Am J Pathology* 1989; 134(4): 857-64.
65. Blann AD, Naqvi T, Waite M, McCollum CN. Von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1993; 7: 107-11.
66. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344: 14-8.
67. Vaziri ND, Smith DH, Winer RL, et al. Coagulation and inhibitory and fibrinolytic proteins in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4(2): 222-8.
68. Hsueh WA, Anderson PW. Hypertension, the endothelial cell, and the vascular complications of diabetes mellitus (clinical conference). *Hypertension* 1992; 20: 2, 253-63.
69. Lip GY, Blann AD. Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res* 1997; 34: 2, 255-65.
70. Blann AD, Waite MA. Von Willebrand factor and soluble E-selectin in hypertension: influence of treatment and value in predicting the progression of atherosclerosis. *Coronary Artery Disease* 1996; 7(2): 143-7.
71. Bowie EJW, Solberg EA, Fass DN, et al. Transplantation of normal bone marrow into a pig with severe von Willebrand disease. *J Clin Invest* 1986; 78: 26-30.
72. Bellucci S, Ignatova E, Jaillet N, Boffa MC. Platelet hyperactivation in patient with essential thrombocythemia is not associated with vascular endothelial cell damage as judged by the levels of plasma thrombomodulin? Protein S, PAI-1, tPA and vWF. *Thromb Haemostasis* 1993; 70: 736-42.
73. Prisco D, Paniccia R, Bandinelli B. Short-term ACE inhibition may influence exercise-induced changes in haemostasis in healthy subjects. *Fibrinolysis* 1997; 11(4): 187-92.
74. Соболева Г.Н., Рогоза А.Н., Карпов Ю.А. и др. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: вазопротективные эффекты β-блокаторов нового поколения. *РМЖ* 2001; 9(18): 754-8.

75. Lind L, Grantsam S, Millgard J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension – A review. *Blood Pressure* 2000; 9: 4-15.
76. Cadrillo C, Kilcoyne CM, Quyyumi A, et al. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 851-6.
77. Panza JA, Quyyumi A, Callahan T, et al. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *JACC* 1993; 21: 1145-51.
78. Cocroft J, Chowienzyk J, Brett S, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-Dependent mechanism. *J Pharmac exper ther* 1995; 274: 1067-71.
79. Troost R, Schwedhelm E, Rojczyk S, et al. Nebivolol decreases systematic oxidative stress in healthy volunteers *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50 (4); 377-9
80. De Groot AA, Mathy MG, van Zwieten PA, Peters SL Antioxidant activity of nebivolol in rat aorta *J Cardivasc Pharmacol* 2004; 43 (1): 148-53.
81. A. Zanchetti Clinical pharmacodynamics of Nebivolol: new evidence of Nitric Oxidemediating Activity and Peculiar Haemodynamic Properties in Hypertensive Patients *Blood Pressure* 2004; 13 (suppl 1) 18-33.

Поступила 20/04-2005