

УДК :612.13:616-005:616-092

ВАЗОМОТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ

© 2020 г. А. Н. Иванов^а, *, Э. Б. Попыхова^а, Н. Е. Терешкина^а,
Т. В. Степанова^а, О. В. Злобина^а, И. А. Норкин^а

^аСаратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, 410600 Россия

*e-mail: lex558452@gmail.com

Поступила в редакцию 30.10.2019 г.

После доработки 20.11.2019 г.

Принята к публикации 28.12.2019 г.

Эндотелий играет важную роль в поддержании тонуса кровеносных сосудов за счет продукции им целого спектра вазоактивных субстанций в ответ на разнообразные физические и химические стимулы, а нарушение вазомоторной активности является одним из ключевых аспектов эндотелиальной дисфункции. В настоящем обзоре представлены современные данные литературы, касающиеся реализации, регуляции и нарушения вазомоторной функции эндотелия. Сосудодвигательные реакции в рамках данной работы рассматриваются в виде двухкомпонентной схемы, включающей на первом этапе рецепцию сигналов эндотелиальными клетками, а на втором — передачу его клеткам гладкой мускулатуры. Особое внимание уделяется рецепции эндотелиальными клетками биомеханических, местных и системных гуморальных факторов. Специальный раздел обзора посвящен механизмам эндотелий-зависимой вазорелаксации, реализующейся при участии оксида азота, простаглицлина, эндотелиальных факторов гиперполяризации. В разделе, посвященном вазоконстрикторной функции эндотелия, описаны физиологическая и патогенетическая роли эндотелина 1 и метаболитов арахидоновой кислоты, обеспечивающих сокращение гладкомышечных элементов сосудистой стенки.

Ключевые слова: эндотелий, вазомоторная функция эндотелия, вазодилатация, вазоконстрикция, эндотелиальная дисфункция

DOI: 10.31857/S0301179820030066

ВВЕДЕНИЕ

Эндотелий — однослойный пласт уплощенных клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также сердечных полостей [2, 8, 12, 19, 29, 32, 95, 139]. Эндотелий выполняет целый ряд важных функций, в том числе, барьерную, являясь активным регулятором транспорта веществ и миграции клеток через сосудистую стенку [12, 26, 74, 89], вазомоторную, так как выделяет целый ряд биологически активных веществ (БВВ), оказывающих влияние на тонус сосудов [4, 17, 29, 59, 118], гемостатическую за счет обеспечения тромборезистентности сосудистой стенки [14, 27, 32, 74, 154] и ангиогенную [9, 11, 13, 16, 18, 30, 63]. Следует отметить, что такое описание структурно-функциональных особенностей эндотелиальных клеток носит чрезвычайно обобщенный и упрощенный характер. В частности, касаясь вопроса морфологии эндотелиальных клеток, следует отметить, что “абстрактная” уплощенная форма у зрелых эндотелиальных клеток значительно варьирует в различных участках сосудистого русла, что свидетельствует о

структурной гетерогенности их популяции во взрослом организме [8, 9]. В одно и то же время отмечаются различия фенотипов эндотелиальных клеток не только между различными органами и между типами кровеносных сосудов, но даже между соседними эндотелиоцитами. Вне зависимости от локализации структура эндотелиальных клеток претерпевает изменения с течением времени, что сопряжено с динамикой функционального состоянием эндотелия [122].

Функциональная гетерогенность эндотелиальных клеток еще более выражена, чем структурная. В частности, барьерная функция и регуляция проницаемости сосудистой стенки для веществ и клеток является необходимым условием поддержания локального гомеостаза органов и тканей. Наибольшие различия данной функции в органах и тканях отмечаются на территории микроциркуляторного русла, в капиллярном и посткапиллярном его отделах, где и происходит реализация трансапикалярного обмена и трансэндотелиальная миграция клеток [12, 30]. Тромборезистентность эндотелия, хотя и реализуется на всем протяжении сосудистого рус-

ла, имеет выраженные особенности в различных его участках [63, 154]. Паттерны изменения ангиогенной функции имеют сложные пространственно-временные характеристики, что критически важно для роста и развития организма, а также течения регенеративных процессов [11, 117].

Вазомоторная функция эндотелия отличается, пожалуй, наиболее выраженной гетерогенностью в разных участках сосудистого русла. Это обусловлено тем, что субстратом ее реализации является взаимодействие гладкомышечных и эндотелиальных клеток, а сосуды артериального, капиллярного и венозного звеньев сосудистой системы имеют существенные различия в количестве гладкомышечных элементов, входящих в состав их стенки [95]. В наибольшей степени эта функция характерна для эндотелиальных клеток резистивных сосудов – артерий мышечного типа, артериол и метартериол, однако, реализуется и на территории емкостных сосудов, в частности, вен мышечного типа.

В целом, структурно-функциональная гетерогенность эндотелия отражает его роль в удовлетворении разнообразных потребностей тканей, поддержании органоспецифичных параметров гомеостаза, а также адаптации эндотелиоцитов к неодинаковым условиям функционирования этих клеток в различных участках сосудистого русла [63, 146]. В качестве важного следствия структурно-функциональной гетерогенности следует рассматривать различия в реакции эндотелиальных клеток на широкий спектр патологических воздействий, что обуславливает очаговый характер поражения сосудистой системы.

Действие повреждающих факторов различной природы приводит к нарушению структуры и функции эндотелиоцитов, а также межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий [29]. Эндотелиальная дисфункция представляет собой патологическое состояние, характеризующееся прогрессирующим повреждением эндотелиоцитов и нарушением свойств эндотелия, обеспечивающих его роль в поддержании сосудистого гомеостаза [10, 86, 120]. Эндотелиальной дисфункции принадлежит ключевая роль в патогенезе широкого круга заболеваний, а в ряде случаев она является начальным этапом развития патологических процессов [99, 140, 146]. С учетом многообразия выполняемых эндотелием функций следует отметить, что их нарушение не является изолированным и, как правило, при повреждении эндотелиальных клеток развиваются комплексные изменения вазомоторной активности, проницаемости, тромборезистентности и ангиогенеза. Однако в настоящее время эндотелиальная дисфункция определяется, прежде всего, как дисбаланс продукции вазоконстрикторов и вазодилаторов [2, 59, 80, 118], что подчеркивает осо-

бую значимость нарушений вазомоторной функции. В связи с этим целью настоящего обзора являлось рассмотрение современных данных, касающихся механизмов реализации, регуляции и нарушений вазомоторной функции эндотелия.

РЕЦЕПЦИЯ ВАЗОМОТОРНЫХ СИГНАЛОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ

Вазомоторная функция, по сути, представляет собой совокупность двух эндотелий-зависимых реакций – вазодилатации и вазоконстрикции. В ответ на действие различных факторов эндотелий продуцирует целый ряд вазоактивных субстанций, действующих на слой гладкой мускулатуры сосудов, вызывая их расслабление или сокращение, что соответственно приводит к расширению или сужению кровеносных сосудов [63, 123, 140, 146]. Следовательно, механизм опосредованных эндотелием сосудодвигательных реакций можно представить в виде двухкомпонентной схемы, включающей на первом этапе рецепцию сигналов эндотелиальными клетками, а на втором – передачу его гладкомышечным клеткам.

Вазомоторные сигналы, или стимулы, воспринимаемые эндотелием, можно разделить на физические и химические [32]. К физическим, или механическим, сигналам относятся напряжение сдвига, а также пульсовая деформация растяжения и другие обратимые деформации. Химическими сигналами служат различные гуморальные факторы, среди которых выделяют местные (метаболиты и аутоактоиды – паракринно действующие биологические сигнальные молекулы) и системные (гормоны). Воздействуя на специфические рецепторы, эти сигналы запускают каскад биохимических реакций в эндотелиальных клетках, результатом которых в конечном итоге будет генерация и выделение вазомоторных факторов, вызывающих расслабление или сокращение гладких мышц сосуда.

Восприятие эндотелием биомеханических сигналов

Расположенные на плазматической мембране эндотелиальных клеток механорецепторы посредством серии сигнальных путей индуцируют экспрессию генов и синтез белков, способствуя развитию или приостанавливая такие процессы, как ангиогенез, пролиферация и выживание клеток, апоптоз, активация эндотелиальных клеток, включая вызванное воспалительными стимулами изменение адгезивных свойств и проницаемости, а также регулируя сосудистый тонус как в физиологических, так и в патологических условиях [82, 94, 96].

С биохимической точки зрения, механотрансдукция растяжения определяется тремя известными механорецепторными белками, которые

распространены по всей клетке. К ним относятся канал, активируемый растяжением (SA-канал), белки-интегрины и молекула тромбоцитарно-эндотелиальной адгезии первого типа (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1) [82].

SA-каналы локализируются на плазматической мембране эндотелиальной клетки и участвуют в процессе входа Ca^{2+} в клетку в ответ на растяжение, что впоследствии запускает активацию фермента фосфоинозитид-3-киназы (PI_3K). Изучение SA-каналов показало, что за вход Ca^{2+} в клетку отвечают специфические катионные TRPC-каналы (transient receptor potential channels) [89, 135].

Интегрины являются вторым известным типом механорецепторов, которые действуют передачей сигналов растяжения от экстрацеллюлярного матрикса в клетку. Интегрины – это трансмембранные гетеродимеры гликопротеиновой природы, включающие одну из восьми разных α - и одну из восемнадцати β -субъединиц. Они обеспечивают прикрепление клеток и регуляторные реакции за счет взаимодействия с белками и БАВ, содержащимися в межклеточном веществе (например, латентный (неактивный) $TGF\beta_1$ (трансформирующий ростовой фактор) для интегрин β_6). Связывание интегринов с компонентами межклеточного матрикса изменяет приток Ca^{2+} внутрь клетки, что обеспечивает запуск внутриклеточных механизмов регуляции [82].

Третий класс белков, которые действуют как механорецепторы, – PECAM-1, также известные как CD31. Это молекулы клеточной адгезии, которые экспрессируются на эндотелиальных клетках, особенно в области межклеточных контактов. Предполагается, что приложение силы вызывает деформацию эндотелиальных клеток, и PECAM-1 воспринимает это изменение от рядом расположенных клеток через фосфорилирование тирозина. Экспрессия этих механорецепторных белков в эндотелиальной клетке указывает на то, что восприятие силы является критическим инициирующим моментом для активации механотрансдукции [82, 89].

Повышение напряжения сдвига на артериальной стенке, вызываемое усиленным кровотоком, является одним из главных механических факторов, вызывающих высвобождение медиаторов вазодилатации. Этот вывод был сделан на основании результатов исследований, показавших, что увеличение скорости кровотока в изолированной артерии существенно увеличивает релаксацию. Сходные данные были получены, когда стабильный поток крови был заменен на пульсирующий. Так, если резистивные сосуды в органах (сердце и скелетные мышцах) внезапно расширяются, возникающая волна крови вызывает расширение больших артерий, снабжающих этот орган. Подобная дилатация не наблюдается в артериях без

эндотелия. Эти индуцируемые кровотоком изменения диаметра сосудов позволяют нормализовать напряжение сдвига на сосудистой стенке, заставляя его вернуться к базальному уровню. Некоторые авторы полагают, что усиленное освобождение EDRF (endothelial-derived relaxing factor), индуцированное повышением напряжения сдвига, имеет результатом (по крайней мере частично) активацию калликреин-кининовой системы и местное образование брадикинина в сосудистой стенке [96].

В эндотелий-зависимую релаксацию, опосредованную напряжением сдвига, вовлекаются интегрины и эндотелиальный цитоскелет. Действительно, и ингибирование связывания интегринов с экстрацеллюлярным матриксом, и разрушение эндотелиального цитоскелета специфически ингибируют индуцированную кровотоком дилатацию [78, 94].

Напряжение сдвига, воздействуя на эндотелиальные клетки, может стимулировать немедленное высвобождение ими оксида азота (NO), простаглицлина и эндотелий-зависимых факторов гиперполяризации (endothelium-derived hyperpolarizing factors, EDHF) – эндотелиальных вазодилататорных факторов, которые будут более подробно рассмотрены ниже [78, 82]. Продукция NO при этом увеличивается как за счет фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы (eNOS или NO-синтазы III типа), так и благодаря увеличению уровня внутриклеточного Ca^{2+} [159].

Долгосрочное воздействие напряжения сдвига стимулирует экспрессию гена eNOS, что продемонстрировано на культуре эндотелиальных клеток. Следствие этого, постоянная стимуляция кровотоком эндотелиального освобождения NO возможно вносит вклад не только в вазомоторную, но и барьерную функцию эндотелия, регулируя адгезию и трансмиграцию лейкоцитов, а также его тромборезистентность за счет влияния на процессы адгезии и агрегации тромбоцитов [82].

Таким образом, на поверхности эндотелиальных клеток располагаются различные рецепторы, связанные с цитоскелетом и обеспечивающие восприятие механических раздражителей, включая напряжение сдвига и обратимые деформации. Механорецепторный аппарат эндотелиоцитов обеспечивает как быстрые вазомоторные реакции при резком изменении условий тока крови, так и долгосрочную регуляцию за счет изменения экспрессии белков, продуцирующих эндотелиальные вазодилататоры.

Рецепция эндотелием местных гуморальных факторов

Эндотелий является одним из основных локальных регуляторов кровообращения, обеспечивая поддержание тканевого гомеостаза [63, 118,

146]. В этой связи эндотелиоциты, занимая пограничное положение между кровью и тканями, воспринимают не только механические раздражители, обусловленные изменением кровотока, но и ряд гуморальных факторов, связанных с изменениями метаболических процессов в тканях [84]. Локальная гуморальная регуляция тонуса сосудов, опосредованная эндотелием, осуществляется при участии целого ряда эндогенных субстанций, стимулирующих высвобождение вазодилатирующих или вазоконстрикторных эндотелиальных факторов [63, 159].

Дыхательные газы и pH в регуляции вазомоторной функции эндотелия. Концентрация кислорода является одним из ключевых регуляторов сосудистого тонуса. Однако механизмы, обеспечивающие этот процесс, и в том числе роль эндотелия в осуществлении этой реакции до настоящего времени обсуждаются. В частности, не идентифицирован точный механизм рецепции эндотелиальными клетками снижения концентрации кислорода. Полагают, что в эндотелиальных клетках гипоксия дестабилизирует мРНК эндотелиальной NO-синтазы, вызывает окисление тетрагидробиоптерина (BH₄), кофактора eNOS, и способствует образованию активных форм кислорода (АФК). Более долгосрочные эффекты гипоксии на сосудистый тонус ассоциированы с активацией транскрипции гемоксигеназы, обеспечивающей реализацию вазомоторных реакций посредством CO (описание механизма приведено ниже) и индуцируемого гипоксией фактора (hypoxia-inducible factor, HIF), обеспечивающего ремоделирование сосудистого русла путем активации ангиогенеза [48]. Блокирование eNOS в гипоксических условиях нарушает реализацию канонического механизма регуляции сосудистого тонуса посредством NO, однако полагают, что при этом происходит выраженная активация нитритредуктазного компонента цикла оксида азота и высвобождение его из депо, обеспечивающее вазодилаторные реакции [3, 141].

Вместе с тем в последние годы показано, что гипоксия может индуцировать в эндотелиальных клетках образование ряда других веществ, обеспечивающих вазодилатацию. Например, было установлено, что простагландины при гипоксии способны обеспечивать вазодилаторный ответ плечевой артерии при блокаде системы NO-синтазы [56, 97]. В то же время в исследовании на добровольцах было продемонстрировано, что даже при блокаде системы оксида азота, и простагландинов гипоксия вызывает дилаторные реакции за счет активации образования цитохромом P-450 из арахидоновой кислоты 11- и 12-эйкозатриеновых кислот (11- и 12-ЕЕТ) [130].

Гиперкапния также является важным регулятором вазомоторной активности эндотелия, сти-

мулируя образование NO и простациклина [55, 107, 109]. Механизм повышения продукции вазодилаторов под влиянием гиперкапнии реализуется за счет регуляции поступления Ca²⁺ в эндотелиальные клетки и зависит от pH. Гиперкапния в сочетании с алкалозом вызывает увеличение внутриклеточной концентрации Ca²⁺, преимущественно за счет его поступления из внеклеточной среды, и более выраженное увеличение продукции простациклина по сравнению с гиперкапнией на фоне ацидоза. Вместе с тем гиперкапния на фоне ацидоза вызывает повышение продукции простациклина за счет увеличения концентрации Ca²⁺ в цитоплазме эндотелиоцитов в результате освобождения из внутриклеточных хранилищ вне зависимости от уровня экстрацеллюлярного кальция [107].

Изменение pH как внутри, так и вне клетки сопровождается изменением сосудистого тонуса. В экспериментальных условиях защелачивание внеклеточной среды, сопровождающееся повышением pH внутри эндотелиальных клеток и миоцитов, вызывает эндотелий-зависимое расслабление гладких мышц сосуда за счет увеличения концентрации NO и реализации соответствующего механизма [44]. При этом в эндотелиальной клетке наблюдается повышение активности eNOS, сопряженное с поступлением Ca²⁺ в клетку из внеклеточного пространства [103].

Ответ эндотелиальных клеток на закисление среды более сложен и зависит от степени изменения pH. Умеренное закисление среды индуцирует снижение pH и увеличение концентрации NO только в гладких миоцитах, не затрагивая эндотелиальные клетки. Выраженное снижение pH вызывает увеличение концентрации NO как в эндотелиальных клетках, так и в гладкомышечных клетках, отражая эндотелий-зависимую дилатацию [44].

Таким образом, эндотелий обладает выраженной чувствительностью к изменению концентрации дыхательных газов и ионов водорода. Гипоксия, гиперкапния и изменение pH вызывают изменения концентрации Ca²⁺ и активацию ряда сигнальных систем, обеспечивающих продукцию вазодилаторов, включая NO, простациклин и метаболиты арахидоновой кислоты. Важно отметить, что на дилаторный ответ со стороны эндотелия влияют сочетания изменений парциального давления дыхательных газов и pH, регулируя интенсивность вазомоторных реакций в различных физиологических и патологических условиях, сопровождающихся гипоксией, гиперкапнией и сдвигами кислотно-основного равновесия. Кроме того, при разнонаправленных изменениях концентрации ионов водорода отмечается однонаправленная вазомоторная реакция эндотелиоцитов, то есть как развитие алкалоза, так и ацидоза

приводит к вазодилатации, которая носит адаптивное значение, обеспечивая поддержание рН как одной из жестких биологических констант.

Метаболическая регуляция вазомоторной функции эндотелия аденозином. Многочисленные исследования свидетельствуют, что одним из ключевых метаболических регуляторов вазомоторной функции эндотелия является аденозин. Аденозин представляет собой нуклеозид, образующийся при метаболическом стрессе и высокой активности клеток. Он преимущественно образуется ферментом 5'-нуклеотидазой CD73, которая дефосфорилирует АМФ в аденозин, обнаруживаемый вне- и внутриклеточно. Внутри клетки аденозин метаболизируется аденозинкиназой до АМФ, а вне клетки — разрушается под действием аденозиндезаминазы до инозина [63, 85].

Эффекты аденозина опосредуются четырьмя подтипами эндотелиальных аденозиновых рецепторов (AR), относящихся к семейству рецепторов, связанных G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCR). AR необходимы для поддержания кровяного давления. В различных сосудах активация аденозиновых рецепторов $A_{2A}AR$ и $A_{2B}AR$ опосредует вазодилатацию [64, 106]. При этом активация субтипа $A_{2A}AR$ имеет наибольшее значение. В дилататорных реакциях, осуществляемых посредством AR, принимают участие такие физиологические факторы, как NO, цитохром-эпоксигеназа, EET и АТФ-зависимые калиевые каналы, локализованные на мембранах эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток [63, 85].

Вместе с тем показано, что активация аденозиновых рецепторов A_1AR и A_3AR вызывает вазоконстрикцию. Механизм констрикторных реакций при активации A_1AR реализуется посредством цитохрома P450, который индуцирует образование 20-гидроксиэкозатетраеновой кислоты (20-HETE), оказывающей сосудосуживающий эффект [85].

Таким образом, в метаболической регуляции вазомоторной функции эндотелия принимает активное участие аденозин. Представленные данные свидетельствуют о том, что аденозин способен вызывать как вазодилататорные реакции, так и констрикторные в зависимости от типа рецепторов на поверхности эндотелиальных клеток.

Роль аутокоидов в местной регуляции вазомоторной функции эндотелия. К аутокоидам, воздействующим на эндотелий, относятся брадикинин, гистамин и нейропептиды.

Нонапептид брадикинин — основная эффекторная молекула калликреин-кининовой системы является эндотелий-зависимым вазодилататором, который вносит вклад в релаксацию сосудов и системную гипотензию. В норме, совместно с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, калликреин-кининовая система осуществляет регуляцию местной микроциркуляции. В физиологиче-

ских условиях брадикинин реализует свою вазодилататорную активность через специфические эндотелиальные V_2 -рецепторы, относящиеся к семейству GPCR-рецепторов [63]. Связывание брадикинина с этими рецепторами ведет к мобилизации внутриклеточного Ca^{2+} с последующим активированием протеинкиназ и высвобождением простаглицина, NO и ряда других дилататорных агентов эндотелиоцитами. Брадикинин также ингибирует образование ангиотензина II и предотвращает разрушение вазодилататорных кининов [62, 123].

Биогенный амин гистамин, выделяемый тучными клетками тканей, вызывает мощную эндотелий-зависимую релаксацию во многих кровеносных сосудах. На мембране эндотелиальных клеток экспрессируются H_1 -рецепторы из семейства GPCR-рецепторов. Связываясь с H_1 -рецепторами, гистамин индуцирует синтез простаглицина и NO в эндотелиоцитах. Действие гистамина на эндотелий артериол обуславливает местное расширение сосудов, что выражается в покраснении [37, 124].

Различные нейропептиды, в частности субстанция P, вызывают эндотелий-зависимую релаксацию, например, при раздражении чувствительных нервов [63]. Эндогенным рецептором для субстанции P на эндотелиоцитах является NK1-рецептор (neurokinin 1 receptor), принадлежащий к семейству GPCR-рецепторов. Гиперполяризация, возникающая под действием субстанции P, обусловлена исключительно активацией Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов эндотелиальных клеток с последующим высвобождением NO [62, 75].

Таким образом, эндотелиоциты обеспечивают рецепцию различных регуляторных молекул паракриной сигнализации, в результате чего происходит изменение продукции вазодилататоров и вазоконстрикторов, что необходимо для местной регуляции кровотока.

Локальные и системные эффекты цитокинов на вазомоторную функцию эндотелия. Важными регуляторами сосудистого тонуса являются провоспалительные цитокины, которые вызывают вазодилатацию кровеносных сосудов за счет влияния на гладкомышечные клетки. В частности, показано, фактор некроза опухоли альфа макрофагов и гамма-интерферон лимфоцитов вызывают повышенную экспрессию индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в гладкомышечных клетках и повышение продукции NO, который аутокринно вызывает снижение тонуса гладких миоцитов, что обуславливает гиперемию в очаге воспаления. Вместе с тем на поверхности эндотелиальных клеток имеются рецепторы к фактору некроза опухоли, гамма-интерферону и широкому спектру интерлейкинов, посредством которых продукция провоспалительных цитокинов вызывает блок эндотелий-зависимой вазодилатации за счет ингибирования

экспрессии eNOS и стимуляции продукции вазоконстрикторных агентов, в частности эндотелина 1 [131]. Кроме того, провоспалительные цитокины стимулируют продукцию АФК в эндотелиоцитах, что сопровождается снижением биодоступности NO и нарушением вазодилаторной активности [155]. Циркуляция провоспалительных цитокинов в системном кровотоке сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, ключевым аспектом которой является снижение биодоступности NO и нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, а также повышенной продукцией эндотелием вазоконстрикторных агентов [43].

Противовоспалительные цитокины и, в частности, интерлейкин-10 не только опосредованно уменьшают выраженность эндотелиальной дисфункции за счет снижения продукции провоспалительных агентов, но и способны оказывать прямое протекторное действие на эндотелий. Так, интерлейкин-10 ингибирует индуцированное провоспалительным интерлейкином-1 фосфорилирование ядерного фактора карра В, что приводит к увеличению активности eNOS [81]. Кроме того, интерлейкин-10 через сигнальный путь JAK-киназы (just another kinase, Janus kinase) и активаторы транскрипции повышает экспрессию eNOS. Интерлейкин-10 снижает чувствительность эндотелия к констрикторным влияниям и оказывает антиоксидантное действие, ингибируя НАДФ-оксидазы, что препятствует накоплению АФК в эндотелиальных клетках. Кроме того, интерлейкин-10 регулирует экспрессию рецепторов эндотелина типа А на гладкомышечных клетках, ингибируя реализацию констрикторного эффекта [125].

Таким образом, провоспалительные цитокины оказывают выраженное влияние на вазомоторную функцию эндотелия локально в очаге воспаления, что, вероятно, носит компенсаторный характер при развитии гиперемии за счет их прямого влияния на тонус гладких мышц сосудов. Нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов в системном кровотоке приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся угнетением эндотелий-зависимой вазодилатации и повышением продукции вазоконстрикторных веществ.

Влияние системных гуморальных факторов на эндотелий и гормональная регуляция его вазомоторной функции

Катехоламины. В соответствии с классической парадигмой адренергического контроля тонуса сосудов катехоламины, взаимодействуя с соответствующими адренергическими рецепторами (АР), оказывают на гладкомышечные клетки сосудистой стенки тот или иной эффект: при раздражении α_1 -АР происходит сокращение гладких

мышц сосудов, а при активации β_2 -АР – их расслабление [15, 90, 129]. Однако в последние годы традиционная концепция симпатической регуляции сосудистого тонуса претерпевает некоторые изменения, уточняется и дополняется в связи с появлением многочисленных новых экспериментальных данных, касающихся, прежде всего, тонких механизмов реализации вазомоторной функции эндотелия. Так, в 80-х годах XX века было показано, что в изолированных артериях и венах норадреналин и его агонисты, связываясь с α_2 -АР эндотелиоцитов, оказывают вазодилатирующее действие [69]. Активация этих рецепторов на эндотелиальных клетках стимулировала высвобождение NO – мощного вазодилатора, действие которого ослабляло вазоконстрикцию, вызванную активацией постсинаптических α_1 -АР. Позднее важная роль эндотелиальных α_2 -АР в регуляции сосудистого тонуса была продемонстрирована как в физиологических условиях, так и при патологии [69].

На сегодняшний день установлено, что агонисты катехоламинов вызывают вазодилатацию, действуя через различные типы (α_2 , β_1 и β_3) эндотелиальных адренергических рецепторов, относящихся к семейству GPCR-рецепторов. Активация АР стимулирует высвобождение NO, запуская механизм эндотелий-зависимой вазодилатации [90, 129].

Считается, что циркулирующие катехоламины представляют собой естественные агонисты различных типов эндотелиальных АР ввиду отсутствия в эндотелии симпатической иннервации. Интересно, что в условиях ишемии эндотелиальные клетки обладают способностью самостоятельно синтезировать и высвобождать катехоламины, действующие паракринно и оказывающие проангиогенный эффект [128].

Учитывая имеющиеся данные о влиянии катехоламинов на тонус сосудов, адренергическая вазоконстрикция может в настоящее время рассматриваться как баланс между прямым вазоконстрикторным эффектом на гладкомышечные клетки и непрямым вазодилатирующим действием, связанным с высвобождением NO в результате активации эндотелиальных α_1 -АР и β -АР [53].

Адреномедуллин. Адреномедуллин (АМ) – новый пептидный гормон, который принимает участие в регуляции сосудистого тонуса. Он относится к группе белков, кодируемых геном кальцитонина (calcitonin gene related peptides, CGRP). Первоначально высокий уровень АМ был обнаружен в мозговом веществе надпочечников. Впоследствии было установлено, что АМ продуцируется тканями различных органов (почки, легкие и сердце). Циркулирующий АМ в значительном количестве присутствует в сосудистой стенке [150]. Его выработка регулируется такими факторами как оксидативный стресс, провоспалительные цитокины, ангиотензин II, гипоксия, гипергликемия, натрийуретический пептид и альдостерон [116].

Выполняя многие биологические функции, АМ в том числе оказывает вазодилаторное действие, проявляя системный гипотензивный и паракринный/аутокринный эффекты. Сосудорасширяющее действие АМ может быть опосредовано NO и/или вазоактивными простаноидами, выделяемыми эндотелиоцитами (эндотелий-зависимая вазодилатация), а также увеличением внутриклеточного цАМФ в гладких миоцитах (эндотелий-независимая вазодилатация) [91]. При эндотелий-зависимой вазодилатации АМ взаимодействует с CGRP-рецепторами на эндотелиальных клетках, увеличивает активность eNOS (либо за счет повышения концентрации свободного внутриклеточного кальция, либо за счет активации протеинкиназы B (Akt) и PI₃K) и стимулирует продукцию NO [116].

Ангиотензин II. Ангиотензин II, являющийся продуктом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, рассматривается как физиологический антагонист NO [2, 98, 118]. Он может образовываться системно (классический механизм ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) и локально за счет продукции тканями собственных компонентов данной системы [118]. Эндотелиальные клетки экспрессируют на своей поверхности эктоэнзим — ангиотензин-превращающий фермент, который усиливает местное образование вазоконстрикторного октапептида ангиотензина II из его циркулирующего предшественника ангиотензина I [98]. В случае локальной продукции ангиотензин II может рассматриваться в качестве аутокоида [118].

Ангиотензин II сокращает гладкомышечные клетки сосудов, действуя прямо (посредством рецептор-связанного каскада фосфолипаза C—Ca²⁺) и косвенно (благодаря увеличению высвобождения норэпинефрина из симпатических нервов) [98].

Было показано, что большинство физиологических эффектов ангиотензина II опосредуется рецептором первого типа (AT₁R). Избыточная экспрессия ренина или ангиотензиногена, а также прямое действие ангиотензина II, индуцируют через AT₁R образование тромбосана A₂ в эндотелиальных клетках при участии циклооксигеназы (COX) [148]. Кроме того, стимуляция рецепторов ангиотензина II в гладкомышечных клетках сосудов и эндотелиальных клетках активирует НАДФН-оксидазу, усиливая таким образом образование АФК, и увеличивая риск оксидативного повреждения клеток [98].

Одним из основных эффектов ангиотензина II является стимуляция эндотелин-превращающего фермента, который преобразует big-эндотелин в эндотелин-1 (ЭТ-1) — мощный вазоконстриктор [1, 118]. Кроме того, ангиотензин II способен ингибировать NO-синтазу, необходимую для синтеза главного эндотелий-зависимого вазодилатора — NO [1, 118].

Существует мнение, что активация рецепторов второго типа (AT₂R) защищает ткани от ишемии.

При реализации данного механизма связывание AT₂R ингибирует Na⁺/H⁺-транспортер и способствует подкислению внутриклеточной среды, что активирует кининогеназу, которая увеличивает продукцию брадикинина, обеспечивающего вазодилаторный эффект. Вместе с тем показано, что ангиотензин-превращающий фермент также эффективно разрушает вазодилатор брадикинин [148].

Кортикостероиды. Кортикостероидные гормоны играют важную роль в контроле тонуса гладких мышц сосудов, регулируя их ответ на вазоконстрикторы через глюкокортикоидные рецепторы [145]. Предполагается, что глюкокортикоиды (ГК) регулируют сосудистую активность, действуя не только на гладкомышечные клетки сосудов, но и на эндотелиальные, поскольку и белок ГК-рецептора, и мРНК были обнаружены в обоих типах клеток [153].

В физиологических концентрациях ГК обеспечивают адекватную реактивность сосудов в отношении вазоконстрикторов и, следовательно, поддерживают нормальное кровяное давление. При патологическом повышении концентрации этих гормонов чувствительность сосудистой стенки к эндотелий-зависимым констрикторным субстанциям увеличивается, что, вероятно, играет определенную роль в патогенезе гипертензии. В частности, доказано, что под влиянием ГК возрастает чувствительность сосудов к ЭТ-1 [93]. ГК также потенцируют вазоконстрикторные эффекты катехоламинов, ангиотензина II и вазопрессина [153].

ГК прямо модулируют функциональное состояние эндотелия. Их действие на эндотелиальные клетки сосудов заключается в ингибировании высвобождения таких важных эндотелиальных вазодилаторов, как NO и простаглицин [145]. Так, установлено, что ГК-рецепторы вовлечены в сигнальные механизмы регуляции экспрессии и активности eNOS. Продемонстрированы прямые ингибиторные эффекты ГК на экспрессию гена eNOS. Наряду с этим, ГК снижают биодоступность NO за счет усиления продукции АФК [145].

Эффекты ГК на синтез эндотелиального простаглицина заключаются в угнетении активности COX-1 в фетальных клетках и ингибировании фосфолипазы A2 и синтеза арахидоновой кислоты в эндотелиоцитах взрослого организма [153].

Вазопрессин. В периферических сосудах вазоконстрикторный эффект вазопрессина не связан ни с эндотелием, ни с миоэндотелиальными щелевыми контактами и реализуется за счет влияния этого гормона непосредственно на гладкомышечные клетки [152]. Однако некоторые исследования свидетельствуют, что эндотелиальные клетки сосудов головного мозга экспрессируют на своей поверхности V₁ рецепторы вазопрессина, которые являются членами семейства GPCR-рецепторов. Количество этих рецепторов увеличивается в условиях экспериментальной черепно-мозговой

травмы у крыс. Показано, что вазопрессин способен реализовывать вазодилаторное действие на сосуды головного мозга по эндотелий-зависимому механизму, действуя на эндотелиальные V_1 вазопрессинергические рецепторы. Сигнальная трансдукция, опосредованная V_1 рецепторами, включает в себя активацию фосфолипаз C, D и A_2 , продукцию инозитол-1,4,5-фосфата (IP_3) и мобилизацию внутриклеточного Ca^{2+} [134]. Эндотелий-зависимая вазодилатация, индуцируемая вазопрессинном, с одной стороны, возможно вносит вклад в предпочтительное перераспределение кровотока в головной мозг, что имеет компенсаторное значение, например, при кровотечении, а с другой стороны, служит патогенетическим механизмом отека головного мозга при черепно-мозговой травме.

Половые гормоны. Более низкая частота сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в пременопаузе, чем у женщин в постменопаузе и у мужчин, объясняется действием женских половых стероидных гормонов [34]. Эти половые различия при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний частично объясняются известными положительными эффектами эстрогенов и прогестерона на вазомоторную функцию эндотелия, включая стимуляцию эндотелий-зависимой вазодилатации за счет повышения активности системы NO [46]. На сегодняшний день в литературе хорошо описаны два принципиальных механизма влияния эстрогенов на нитроксидергическую систему эндотелия: геномный, реализуемый путем стимуляции эстрогенами преимущественно через альфа-рецепторы экспрессии eNOS, и не геномный, реализация которого сопряжена с активацией мембранных рецепторов эстрогенов, ассоциированных с G-белками, и запуском ряда сигнальных механизмов, включая PI_3K , Src-семейство киназ, а также ERK (extracellular signal-regulated kinases – киназы, регулируемые внеклеточным сигналом), обеспечивающих повышение продукции оксида азота эндотелиальной NO-синтазой [66, 102].

Помимо действия эстрогенов на систему NO, имеются веские доказательства того, что эстрогены влияют на продукцию других эндотелиальных факторов, включая продукты COX. Эстрогены увеличивают синтез простаглицлина, повышая уровень COX-1, а также простаглицлинсинтазы, что обуславливает сдвиги вазомоторных реакций от COX-зависимой вазоконстрикции к вазодилатации [100].

Прогестерон действует на вазодилаторную активность эндотелиальных клеток синергично с эстрогенами [112]. На клеточных культурах было продемонстрировано, что прогестерон стимулирует продукцию NO при связывании мембранных рецепторов типа альфа за счет активации фосфорилирования NO-синтазы с участием сигнальных путей PI_3K и MAPK (mitogen-activated protein kinase, митоген-активируемая протеинкиназа) [111].

Андрогены оказывают разнонаправленное действие на вазомоторную функцию эндотелия, стимулируя продукцию, с одной стороны, вазодилаторных факторов, с другой – вазоконстрикторов. Как и эстрогены, андрогены имеют геномный и не геномный механизмы действия на систему регуляции активности eNOS, которые индуцируют эндотелий-зависимую вазодилатацию сосудов. Обнаружено, что дегидроэпиандростерон быстро повышает экспрессию eNOS (геномный путь регуляции) и активность ERK1/2 через не геномный путь, и тем самым увеличивает выделение NO [126]. Тестостерон связывается с мембранными рецепторами эндотелиальных клеток и стимулирует выделение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума, увеличивает активность eNOS и повышает продукцию NO [83]. Вместе с тем следует отметить, что эффекты мужских половых гормонов на eNOS могут быть обусловлены как непосредственным их действием на андрогенные рецепторы, так и за счет ароматазозависимой конверсии андрогенов в эстрогены [68].

Система NO не является единственным механизмом реализации стимулирующего влияния андрогенов на эндотелий-зависимую вазодилатацию. Недавно было продемонстрировано, что андрогены индуцируют вазодилатацию путем связывания андрогенных рецепторов и запуска сигнального пути сероводорода (H_2S) – газового медиатора, участвующего в сердечно-сосудистом гомеостазе [40]. Вместе с тем, данные литературы свидетельствуют о том, что под влиянием андрогенов нарастает продукция вазоконстрикторных факторов эндотелия, в частности ЭТ-1 и метаболитов арахидоновой кислоты, таких как 20-НЕТЕ и тромбоксан A_2 , обуславливая негативное влияние на сердечно-сосудистую систему [42].

Таким образом, на вазомоторную активность эндотелия оказывают влияние различные гормоны, обеспечивающие системную гуморальную реакцию продукции эндотелиоцитами вазоконстрикторных и вазодилаторных веществ. Гормональная регуляция вазомоторной функции эндотелия находится в тесной взаимосвязи с локальными механизмами, которые обеспечиваются многочисленными обратными связями в системе взаимодействия эндотелиальных и гладкомышечных клеток.

Представленные данные позволяют сделать вывод о том, что эндотелиальные клетки обеспечивают восприятие вазомоторных сигналов различной природы, включая механические раздражители – напряжение сдвига и обратимые деформации, обеспечивают рецепцию широкого спектра регуляторных молекул, выделяемых тканями локально и циркулирующих в кровотоке. Следует отметить, что механизмы восприятия вазомоторных раздражителей эндотелиальными клетками, описанные в обзоре – механорецепция, локальная и системная гуморальная регуляция, находятся в тесной взаимосвязи за счет ряда общих внутри-

клеточных сигнальных путей. Кроме того, вазомоторные гуморальные факторы могут связываться с рецепторами как эндотелиальных, так и гладкомышечных клеток, и вызывать противоположные эффекты при реализации своего действия опосредованно через эндотелий и при непосредственном воздействии на гладкую мускулатуру сосудов, что обеспечивает многочисленные обратные связи в комплексе эндотелий–гладкие миоциты и способствует высокой степени координации констрикторных и дилататорных реакций. Такое разнообразие воспринимаемых факторов, их функциональный синергизм или антагонизм обуславливают формирование сложной регуляторной системы, контролирующей выделение эндотелием вазоактивных веществ.

МЕХАНИЗМ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ И ФАКТОРЫ, ЕГО ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ

Данные, изложенные в предыдущем разделе, свидетельствуют о том, что сосудодвигательная функция эндотелия в ответ на широкий спектр вазоактивных агентов, циркулирующих в крови, а также механических факторов, реализуется преимущественно за счет секреции ряда специфических молекул, которые могут быть условно разделены на вазоконстрикторы и вазодилататоры. Условность такого разделения связана со способностью некоторых веществ в разных концентрациях и при различных условиях оказывать противоположные эффекты [19].

Как известно, при вазодилатации запускается механизм снижения интрацеллюлярного уровня ионов Ca^{2+} в гладкомышечных клетках сосудистой стенки. При этом кальций или выходит во внеклеточное пространство, или возвращается в саркоплазматический ретикулум гладких миоцитов. В результате концентрация свободных ионов Ca^{2+} в цитозоле уменьшается, кальций открепляется от кальмодулина. Миозиновая фосфатаза удаляет фосфат из миозина, что вызывает снижение активности миозиновой АТФазы, и, как следствие, разрыв связи актина и миозина и ослабление гладких миоцитов сосуда.

Эндотелий-зависимая вазодилатация опосредуется широким спектром факторов, включая NO, простациклин, EDHF и ряд других субстанций.

Оксид азота и NO-синтазы

Первой обнаруженной эндогенно синтезируемой сигнальной молекулой, влияющей на тонус сосудов, был оксид азота, обозначенный сначала как EDRF. К настоящему времени NO является одним из наиболее изученных вазодилатирующими агентов [80].

NO может гиперполяризовать (или реполяризовать) гладкомышечные клетки за счет активации калиевых каналов посредством цГМФ-зави-

симого (классического) и цГМФ-независимого (альтернативного) механизма. NO, кроме того, влияет и на другие ионные каналы гладкой мускулатуры [62].

NO большей частью образуется из аминокислоты L-аргинина под влиянием ферментов NO-синтазы (NOS) при участии таких кофакторов, как $ВН_4$, флаavin-адениндинуклеотид, флаavin-мононуклеотид, кальмодулин и протопорфирин IX (гем) [65, 80].

В организме человека и млекопитающих синтез NO осуществляют три изоформы NOS, кодируемые различными генами: нейрональная (nNOS, NO-синтаза I типа), впервые обнаружена в нейронах, где она обеспечивает продукцию NO, действующего как нейрональный мессенджер; iNOS (макрофагальная, NO-синтаза II типа) – экспрессируется клетками при взаимодействии с воспалительными медиаторами или другим повреждающими стимулами; eNOS, которая впервые обнаружена в эндотелиоцитах и является продуцентом NO в сосудистой стенке [2, 25, 63, 159].

Эти изоформы классифицируются по виду клеток, в которых они были первоначально обнаружены. Позднее было показано, что экспрессия этих изоформ также происходит в других клетках, например, кардиомиоцитах, скелетных мышцах, тромбоцитах. Нейрональную и эндотелиальную изоформы иногда объединяют понятием конститутивных NOS, подчеркивая то, что они постоянно экспрессируются в ряде клеток различных типов. Общим для них также является то, что их активность регулируется ионами Ca^{2+} [25, 158].

nNOS производит NO в центральной и периферической нервной системе и принимает участие в клеточной коммуникации [136, 137], регуляции возбудимости нейронов и высвобождения нейротрансмиттеров [133]. nNOS также экспрессируется в сердечных и скелетных миоцитах, гладкомышечных, эндотелиальных и некоторых других видах клеток [63]. Экспрессия nNOS изменяется при острой и хронической гипоксии, сосудистой травме, а также под влиянием таких факторов, как ангиотензин II, тромбоцитарный фактор роста, статины [70, 105, 157, 159].

В физиологических условиях iNOS синтезируется в минимальном количестве. iNOS нечувствительна к кальцию и, когда продуцируется, вызывает образование NO непрерывно. Индукция синтеза iNOS происходит во время инфекции, хронического воспаления и в опухолях [57].

Основной же изоформой, обеспечивающей вазодилатацию, считается эндотелиальная кальций/кальмодулин-зависимая изоформа NO-синтазы – eNOS [80, 156]. Известно, что неактивная eNOS связана с белком кавеолином и локализуется в инвагинациях в клеточной мембране, называемых кавеолами [2, 123]. Когда внутриклеточный уровень Ca^{2+} увеличивается, eNOS открепляется от кавеолина и активируется. Агонисты NO (брадикинин, ацетилхолин, АТФ, АДФ, суб-

станция Р и др.) могут влиять на открепление NOS от кавеолина, активируя Ca^{2+} -каналы эндоплазматического ретикулума. Истощение внутриклеточных запасов Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме индуцирует открытие локализуемых в цитоплазматической мембране эндотелиальных клеток SOC-каналов (кальциевых каналов, активность которых регулируется концентрацией Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме), что обеспечивает поступление внеклеточного кальция в цитоплазму [144]. Кальций прикрепляется к белку кальмодулину в цитоплазме клетки, который, претерпевая конформационные изменения, связывается с eNOS и увеличивает ее каталитическую активность, обеспечивающую синтез NO из L-аргинина. Уменьшение концентрации Ca^{2+} вызывает диссоциацию комплекса Ca^{2+} -кальмодулин из eNOS, которая, в свою очередь, связывается с кавеолином и становится неактивной.

Второй большой группой механизмов, регулирующих активность конститутивных форм NOS, является их фосфорилирование. Так, фосфорилирование в участке Ser (1177), близко расположенном к С-концу, является критическим условием для активации eNOS. Кроме того, фосфорилирование eNOS по Ser (633) в домене связывания флавин-мононуклеотида также увеличивает активность eNOS, что особенно важно для поддержания синтеза NO после первоначальной активации ионами Ca^{2+} и фосфорилированием по Ser (1177). Напротив, синтез NO ингибируется фосфорилированием в участке Thr (495), что препятствует связыванию кальмодулина с кальмодулинсвязывающим доменом eNOS [104]. Фосфорилирование eNOS регулируется широким спектром протеинкиназ и фосфатаз, включая протеинкиназы В, С и А, цГМФ-зависимую протеинкиназу (ПК-G), цАМФ-зависимую протеинкиназу (АМПК), серин/треонин-фосфопротеин-фосфатазу-1, фосфатазы PP2/PP2A, PP2B [121].

Данные литературы, представленные в предыдущем разделе обзора, свидетельствуют, что активность eNOS и, следовательно, образование NO усиливается несколькими факторами, включая напряжение сдвига и широкий спектр вазодилаторных веществ, вырабатываемых тканями локально или циркулирующих в кровотоке. При этом реализуются как кальций-зависимые, так и кальций-независимые механизмы [33, 88, 115, 159].

NO, синтезированный эндотелием, является мощным вазодилатором. В последние годы было опубликовано несколько обзоров литературы, в частности Гайнуллиной с соавт. [3] и Гусаковой с соавт. [6], освещающих вазодилатирующее действие NO, поэтому в рамках данной работы кратко изложены лишь основные механизмы NO-зависимого расслабления гладких мышц сосудов.

Классический путь вазодилатации под влиянием эндотелиального NO осуществляется при участии сигнальной системы, обозначаемой рГЦ–цГМФ, в гладких миоцитах. Образовавшийся NO прони-

кает из эндотелиальной клетки в примыкающие гладкомышечные клетки, где он связывается с ферментом растворимой гуанилатциклазой (рГЦ). Активированный таким образом фермент усиливает превращение ГТФ в цГМФ, а цГМФ активирует протеинкиназу G (ПК-G), которая предотвращает приток Ca^{2+} через потенциал-зависимый Ca^{2+} -канал и высвобождение Ca^{2+} , опосредованное IP_3 , из саркоплазматического ретикулума. ПК-G также действует на кальциевую АТФазу саркоэндоплазматического ретикулума (SERCA), что способствует обратному захвату цитозольного кальция в саркоплазматический ретикулум. Концентрация внутриклеточного кальция снижается, инактивируется кальмодулин, который больше не способен активировать киназу легкой цепи миозина (КЛЦМ). Истощение Ca^{2+} также увеличивает активность фосфатазы легкой цепи миозина (ФЛЦМ). Кальциевые мостики между актином и миозином разрушаются и происходит расслабление гладкой мускулатуры [123, 159]. Данный механизм активен постоянно и обеспечивает использование NO для поддержания базального вазодилаторного тонуса.

NO, кроме того, может влиять на клеточную активность независимо от активации рГЦ. Так, NO стимулирует SERCA, что ведет к снижению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и расслаблению гладкой мускулатуры. Пероксинитрит ($ONOO^-$), образующийся из NO, может непосредственно повысить активность SERCA в результате S-глутатионилирования [157, 159].

Альтернативный путь вазодилатации, опосредованной NO, – S-нитрозилирование. В присутствии акцептора электронов, NO реагирует с тиольными группами цистеина с образованием S-нитрозилированных белков. При этом S-нитрозилированию подвергается не каждый цистеинсодержащий белок и не каждый остаток цистеина в белке [54].

Особое значение для тонуса гладких мышц сосудов имеет S-нитрозилирование, регулирующее экспрессию и функции GPCR-рецепторов. Этот механизм также играет определенную роль в регуляции сосудистого тонуса в целом [54, 149]. Например, NO и S-нитрозотиолы модулируют активность GPCR-киназы 2 (GRK2), которая фосфорилирует β -адренорецепторы и индуцирует десенситизацию и интернализацию рецепторов, ограничивая сигналинг G-белка. NO и S-нитрозотиолы таким образом предотвращают потерю бета-адренергических сигналов в живом организме посредством S-нитрозилирования GRK2, ослабляя фосфорилирование β -адренорецепторов, опосредованное GRK2, и уменьшая десенситизацию и интернализацию рецепторов [149].

GPCR-рецепторы могут также быть S-нитрозилированы непосредственно химическими NO-донорами. В частности, S-нитрозилирование мускариновых или брадикининовых рецепторов нарушает их связывание с G-белками. Аналогичным

образом S-нитрозоглутатион ингибирует вазоконстрикцию, опосредованную α_1 -адренорецепторами, и связывание лиганда [108]. Кроме того, S-нитрозилирование цистеина (289), присутствующего в ангиотензиновом AT₁-рецепторе, расположенном в сосудистой стенке, уменьшает аффинность связывания этого рецептора с ангиотензином II, обладающим вазоконстрикторной активностью [159]. Показано также, что связывание цитозольного β -аррестина с лиганд-активированными и GRK-фосфорилированными GPCR-рецепторами стерически препятствует взаимодействию G-белков с активированными GPCR-рецепторами, что приводит к прекращению GPCR-сигналинга [127]. Также β -аррестин 2 может быть S-нитрозилирован по остатку цистеина (410) эндогенным NO и S-нитрозоглутатионом, что усиливает интернализацию рецепторов [110]. Вышеописанные взаимодействия приводят в конечном итоге к расслаблению гладкой мускулатуры сосудов и вазодилатации.

Было, однако, продемонстрировано, что физиологический вазодилататор NO в некоторых условиях, например при гипоксии, способен оказывать противоположное действие, вызывая вазоконстрикцию. Например, сравнительно недавно в эксперименте была показана способность NO вызывать гипоксическое увеличение сокращений коронарных артерий, которое зависит от рГЦ, но не зависит от цГМФ [47, 50].

Таким образом, система NO является ключевым механизмом передачи сигнала от эндотелиальных к гладкомышечным клеткам, который обеспечивает постоянную вазодилататорную активность в физиологических условиях. Основной, но далеко не единственной физиологической мишенью NO в гладких миоцитах является рГЦ. Вместе с тем нитрооксидэргическая система имеет ряд альтернативных путей индукции расслабления гладких миоцитов, не зависящих от рГЦ и включающих модуляцию активности рецепторного аппарата гладкомышечных клеток и прямую регуляцию уровня ионов Ca^{2+} в их цитоплазме.

Моноксид углерода (CO)

Основным биологическим источником CO является гем, входящий в состав гемоглобина, миоглобина, цитохрома P450 и т.д., который деградируется гемоксидазой до биливердина, свободных ионов железа и монооксида углерода [25, 63].

CO является мощным эндогенным вазодилататором во многих (но не всех) типах сосудов. В ответ на некоторые стимулы такие, например, как оксидативный стресс, CO продуцируется гемоксидазой в эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Образовавшийся в эндотелии CO может диффундировать к гладкомышечным клеткам и открывать (либо прямым воздействием, либо за счет стимуляции рГЦ и продукции цГМФ)

кальций-зависимые калиевые каналы большой проводимости [6, 5, 25].

CO может также действовать как внутриклеточный мессенджер. Так, активируя эндотелиальные Ca^{2+} -зависимые K^+ -каналы, CO способен гиперполяризовать эндотелиальные клетки и вызывать и/или усиливать эндотелий-зависимую гиперполяризацию гладкомышечных клеток. Кроме того, CO ингибирует цитохром-P450-монооксидазу и предотвращает катализируемый ею синтез метаболитов арахидоновой кислоты, а именно 20-НЕТЕ – эндогенного блокатора Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов большой проводимости. Кроме того, CO может оказывать прямое эндотелий-независимое действие на гладкие миоциты, активируя АТФ-зависимые и потенциал-зависимые K^+ -каналы [63].

CO вносит вклад в развитие эндотелиальной дисфункции. Связываясь с протетической группой гема, CO действует как тонический ингибитор eNOS и может вызывать вазоконстрикцию и нарушать зависящую от кровотока вазодилатацию в резистивных артериях. Стимулируя продукцию АФК и последующую активацию тромбоксан-простагландинных рецепторов (TP-рецепторов), CO оказывает сосудосуживающий эффект [63].

Таким образом, CO представляет собой низкомолекулярный мессенджер, передающий вазомоторные сигналы от эндотелиальных клеток к гладкомышечным за счет влияния на обмен ионов калия и кальция, что опосредует расслабление гладких мышц сосудов. При этом следует отметить активное взаимодействие данного посредника с целым рядом других регуляторных систем, в частности системой NO и метаболитов арахидоновой кислоты, благодаря которым он способен оказывать не только дилататорные, но и констрикторные эффекты.

Сульфид водорода (H_2S)

Сульфид водорода образуется из L-цистеина в цитоплазме клеток под действием цистатионин- β -синтазы и цистатионин- γ -лиазы, а также в митохондриях под действием 3-меркаптопируват-сульфотрансферазы и цистеин-аминотрансферазы. В эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов продукция H_2S обеспечивается преимущественно действием цистатионин- γ -лиазы [25, 36, 63].

H_2S , синтезируемый в гладкомышечных клетках, действуя аутокринно, может прямо регулировать сосудистый тонус, вызывая вазорелаксацию в результате активации Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов малой и средней проводимости. Кроме того, расслабление гладких мышц сосудов под действием H_2S происходит в результате стимуляции АТФ-зависимых K^+ -каналов миоцитов посредством S-сульфидгидратирования остатков цистеина в белковых рецепторах к сульфомочевине, явля-

ющихся структурными компонентами этих каналов [6, 36, 58, 76].

H₂S, продуцируемый цистатионин-γ-лиазой в эндотелиальных клетках, вызывает их гиперполяризацию, активируя Ca²⁺-зависимые K⁺-каналы малой и средней проводимости. Последующая гиперполяризация гладкомышечных клеток происходит, вероятно, либо вследствие непосредственного переноса через нексусы миоэндотелиальных соединений, либо в результате выброса K⁺ из эндотелиальных клеток с последующей стимуляцией K⁺-каналов внутреннего выпрямления гладкомышечных клеток и/или Na⁺, K⁺-АТФазы [36, 87]. С другой стороны, показано, что H₂S может стимулировать путь NO—цГМФ посредством увеличения активности eNOS и ингибирования фосфодиэстеразы, разрушающей цГМФ [36]. При этом в низких концентрациях H₂S значительно увеличивает релаксацию гладкомышечных клеток сосудов, индуцированную NO, способствуя реализации цГМФ-зависимого и цГМФ-независимого механизмов дилатации. Эндотелиальная продукция H₂S может регулироваться некоторыми медиаторами, связывающимися с эндотелиальными клетками, например ацетилхолином. Действие H₂S как фактора эндотелий-зависимой гиперполяризации является резервным механизмом регуляции сосудистого тонуса, играющего важную роль при дефиците NO [58]. Эндотелиальный H₂S-опосредованный сигнальный механизм реализуется при некоторых патологических состояниях, включая ожирение и синдром ишемии/реперфузии, что может рассматриваться как специфический защитный механизм, поддерживающий регуляцию сосудистого тонуса [25, 36].

Вместе с тем H₂S может действовать как вазоконстрикторная субстанция. Этот метаболит может уменьшать биодоступность NO, образуя с ним нитрозотиольные соединения, и ингибировать eNOS, предотвращая ее взаимодействие с BH₄. Кроме того, H₂S участвует в образовании вазоконстрикторных простагландинов за счет активации фосфолипазы A₂ [63].

Таким образом, H₂S является еще одним низкомолекулярным посредником и модулятором системы NO, способным вызывать и потенцировать гиперполяризацию и релаксацию гладкомышечных клеток сосудов.

Активные формы кислорода: роль пероксида водорода в передаче дилататорных сигналов

Нормальный эндотелий производит ряд АФК, включающих парамагнетический свободный радикал супероксид (O₂⁻) и гидроксил (HO⁻), а также диамагнетик (H₂O₂), которые действуют как физиологические редокс-сигналы. АФК образуются в клетках при участии ряда ферментов, главными из которых являются НАДФН-оксидазы

семейства Nox (Nox 1–5 и dual oxidases – DUOX1 и DUOX2). В эндотелиальных клетках экспрессируются Nox 1, 2, 4 и 5, при этом ведущую роль в образовании здесь АФК играют Nox 2 и 4. Дополнительный вклад вносят СОХ, ксантин-оксидаза, цитохромы, митохондрии и мономерная форма eNOS [139].

H₂O₂ образуется в результате спонтанной дисмутации супероксида или дисмутации супероксида под действием супероксиддисмутаза (СОД) [139]. В отличие от короткоживущего O₂⁻, имеющего заряд, который не позволяет супероксиду преодолевать липидные бислои, H₂O₂ более стабилен и, будучи незаряженным, может диффундировать из эндотелиальных клеток, достигая близлежащих гладкомышечных клеток [139].

H₂O₂ может вызывать вазодилатацию за счет механизма редокс-опосредованной активации потенциал-зависимых K⁺-каналов гладкомышечных клеток. В некоторых сосудах вазодилатация, связанная с действием H₂O₂, либо носит эндотелий-зависимый характер и полностью опосредуется eNOS и NO, либо является эндотелий-независимой и реализуется за счет прямой активации рГЦ и, возможно, СОХ [139].

Характер участия H₂O₂ в эндотелий-зависимой гиперполяризации может зависеть от типа стимулирующего фактора для эндотелиальных клеток. К примеру, в человеческих коронарных артериях H₂O₂ служит фактором переноса, который опосредует вазодилатацию, зависящую от тока крови. В данном случае гиперполяризация возникает в результате открытия Ca²⁺-зависимых K⁺-каналов большой проводимости в гладкомышечных клетках [139].

Следует подчеркнуть, что в зависимости от типа сосуда и концентрации H₂O₂ может как расслаблять, так и сокращать гладкомышечные клетки. В различных типах сосудов H₂O₂ может или прямо вызывать вазоконстрикцию, или в результате стимуляции рецепторов, таких как α₁-АР, ТР и АТ₁, или при механических воздействиях, например, растяжении. Показано также, что низкие концентрации H₂O₂ (<100 мкмоль) могут индуцировать вазоконстрикцию, тогда как высокие концентрации (>0.3 ммоль) вызывают транзиторное расслабление сосуда с последующим его сокращением [63, 139].

Чрезмерное образование АФК связано с эндотелиальной дисфункцией. Дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантами приводит к так называемому оксидативному стрессу. Оксидативный стресс определяется как повреждение, причиняемое клеткам, в результате увеличенного образования АФК и/или снижения антиоксидантного ресурса [1, 82].

Эндотелиальная дисфункция при сосудистых заболеваниях связана в первую очередь с Nox 1 и Nox 2 [80, 132]. Nox 4 в отличие от Nox 1 и Nox 2

постоянно и активно продуцирует H_2O_2 и ее продукция повышается при сосудистых заболеваниях. Вследствие этого Nox 4 может вовлекаться в прогрессию сердечно-сосудистых болезней, включая сердечную недостаточность и гипертензию [41, 92]. Изоформа Nox 5 — единственная НАДФН-оксидаза, активность которой регулируется уровнем внутриклеточного Ca^{2+} . Было установлено, что Nox 1, Nox 2 и Nox 5 усиливают эндотелиальную дисфункцию, воспаление и апоптоз у животных с экспериментально индуцированным диабетом, атеросклерозом и гипертензией. Высокий уровень Nox 5 обнаружен у больных при поражении коронарных артерий [80]. Оксидативный стресс является также основным проявлением эндотелиальной дисфункции при цереброваскулярной патологии [52] и при сепсисе [31, 32].

Большое значение при развитии эндотелиальной дисфункции принадлежит взаимодействию АФК с системой NO [80]. При этом происходит окисление NO с последующим переходом eNOS из димерной формы в мономерную, в дальнейшем функционирующую как НАДФН-оксидаза и генерирующую супероксид-анионы. Особенности взаимодействия низкомолекулярных мессенджеров между собой во многом объясняются концепцией циклических превращений в системе NO, предложенной и развиваемой Реутовым и соавторами [20, 21, 23], согласно которой ключевую роль в переходе от физиологических к патологическим реакциям имеет значительное превышение адекватного ферментативно-регулируемого уровня концентрации NO или O_2^- . При этом NO и O_2^- начинают напрямую взаимодействовать друг с другом, в результате чего образуется активный пероксинитрит, который реагирует с протоном с образованием транс-изомера $ONOOH^-$, затем с другой молекулой NO с образованием NO_2 (диоксид азота) и N_2O_3 (оксид азота III, азотистый ангидрид). Далее N_2O_3 взаимодействует с остатками цистеина в белках, диоксид азота реагирует с дезокси-формой гемсодержащих белков и восстанавливается до NO, а кислород связывается с гемсодержащими белками и ингибирует их нитритредуктазную активность [6, 22]. NO_2^- способен взаимодействовать с макромолекулами, такими как ДНК, а также белками и липидами, входящими в состав биомембран эндотелиальных клеток, нарушать целостность самих мембран и субклеточных структур и, в конечном итоге, вызывать гибель этих клеток. Морфологическому и функциональному повреждению эндотелия предшествуют нарушения кальциевого гомеостаза, вызванные АФК [139].

Таким образом, в системе эндотелий—гладкомышечные клетки передача сигнала осуществляется целым спектром низкомолекулярных посредников, включая NO, CO, H_2S и АФК. Газовую сигнализацию, наряду с Ca^{2+} и циклическими

нуклеотидами, в настоящее время рассматривают в качестве одного из ключевых механизмов реализации и регуляции вазомоторной функции эндотелия. Эти соединения находятся в тесной взаимосвязи, регулируя баланс дилататорных и констрикторных эндотелий-зависимых реакций гладких мышц в физиологических условиях, а также имеют ключевое значение при развитии эндотелиальной дисфункции.

Простаглицлин

Простаглицлин представляет собой конечный метаболит арахидоновой кислоты, образующийся под действием COX-2. Экспрессия COX-2 отмечается при повреждении эндотелия и действии на него воспалительных цитокинов. COX-2 превращает арахидоновую кислоту в простаглицлин I_2 под действием простаглицлин-синтетазы [29]. Простаглицлин I_2 связывается с простаглицлиновыми рецепторами, которые расположены на тромбоцитах и гладкомышечных клетках сосудов. Простаглицлин, связывающийся со специфическими рецепторами гладкомышечных клеток, активирует аденилатциклазу, которая индуцирует синтез цАМФ. цАМФ активирует протеинкиназу А, что в конечном счете ведет к расслаблению гладкой мускулатуры. При этом происходит открытие одного или нескольких типов K^+ -каналов.

Следует отметить, что в присутствии NO блокирование продукции простаглицлина I_2 не оказывает эффекта на вазодилатацию. Однако при уменьшении синтеза NO, остаточная дилатация происходит благодаря увеличенной выработке простаглицлина I_2 , предполагая компенсаторную роль этого фактора в механизме вазодилатации в условиях дефицита NO [101].

Таким образом, образование эндотелиальными клетками простаглицлина синергично дополняет дилататорные реакции, обусловленные системой NO. Важно отметить, что значение данной системы компенсаторно возрастает при блокаде вазодилатации, обусловленной NO.

Эндотелий-зависимые факторы гиперполяризации

EDHF — многочисленная группа продуцируемых эндотелием факторов, которые могут вызывать гиперполяризацию подлежащих гладкомышечных клеток. NO и простаглицлин I_2 могут также расслаблять сосуды посредством гиперполяризации гладкомышечных клеток. Однако в ряде экспериментов было показано, что при ингибировании систем NO и простаглицлина I_2 , по-прежнему наблюдалась гиперполяризация, что указывало на участие в этом процесс другого или других факторов. Со временем был открыт целый ряд веществ, обладающих способностью гиперполяризовать мембраны клеток гладких мышц сосудов. В связи с этим сейчас ведущие зарубежные уче-

ные предлагают обозначать акронимом EDHF только не идентифицированные субстанции, вызывающие гиперполяризацию, а хорошо изученным факторам присваивать собственное адекватное название [62].

EDHF-опосредованные физиологические ответы в эндотелиальных клетках подразумевают увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , открытие Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов малой и средней проводимости, выброс ионов K^+ из клетки в экстраклеточное пространство. В результате развивается гиперполяризация эндотелиальных клеток. Гладкомышечные клетки, в ответ на изменение уровня экстраклеточного K^+ , также высвобождают K^+ из клетки. Возникает эндотелий-зависимая гиперполяризация гладкомышечных клеток. Изменение мембранного потенциала гладкомышечных клеток приводит к снижению уровня внутриклеточного Ca^{2+} , что выражается в их расслаблении.

В настоящее время к идентифицированным EDHF, вызывающим вазодилатацию, относят, в частности, метаболиты арахидоновой кислоты (эпоксидэйкозатриеновые кислоты и продукты липоксигеназ) и натрийуретический пептид С-типа.

Эпоксидэйкозатриеновые кислоты (ЕЕТ). ЕЕТ образуются в эндотелиальных клетках из арахидоновой кислоты при участии цитохром-Р450-эпоксигеназ 2С и 2J и вносят определенный вклад в эндотелий-зависимое расслабление различных кровеносных сосудов. ЕЕТ гиперполяризуют гладкомышечные клетки коронарных артерий и увеличивают пропускную способность кальций-зависимых калиевых каналов посредством сигнального каскада, связанного с G-белком. ЕЕТ могут также регулировать кальциевый гомеостаз, модулируя кальциевые SOC-каналы в ответ на истощение запасов кальция в эндоплазматическом ретикулуме. При взаимодействии эндотелиальных клеток между собой ЕЕТ могут вызывать бифазные изменения в нексусах — щелевидных межклеточных каналах, через которые могут передаваться сигналы между клетками. Миоэндотелиальные нексусы обеспечивают обмен ионами K^+ между гладкомышечными и эндотелиальными клетками. ЕЕТ, воздействуя на эти нексусы, способствуют передаче эндотелиальной гиперполяризации на гладкомышечные клетки [63, 123].

Помимо сосудорасширяющего (на уровне артериол) действия, ЕЕТ оказывают противовоспалительный эффект, дезагрегационное действие, улучшая микроциркуляцию и способствуя восстановлению тканей после ишемического повреждения (в частности, после инфаркта миокарда и ишемического инсульта). ЕЕТ снижают системное артериальное давление и усиливают диурез за счет торможения канальцевой реабсорбции натрия и воды в почках, способствуют клеточной пролиферации, оказывают эндокринное действие и др. [123].

Другая группа продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, вызывающих вазодилатацию, образуется при участии ферментов липоксигеназ (ЛОГ), экспрессируемых эндотелиоцитами [49, 61]. Вазоактивные продукты некоторых ЛОГ относятся к EDHF, опосредующим эндотелий-зависимую релаксацию гладкомышечных клеток в ответ на ацетилхолин, брадикинин и напряжение сдвига [67]. Так, в эндотелии некоторых сосудов синтезируется 15-ЛОГ; ее вазоактивным метаболитом является 15-гидрокси-11,12-эпоксидэйкозатриеновая кислота (15-Н-11,12-НЕЕТА), которая подвергается гидролизу растворимой эпоксидгидролазой и превращается в 11,12,15-тригидроксиэйкозатриеновую кислоту (11,12,15-ТНЕТА). НЕЕТА и ТНЕТА являются эндотелий-зависимыми гиперполяризующими факторами, вызывающими вазодилатацию за счет активации Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов малой проводимости. В других артериях эндотелиоциты продуцируют 12-ЛОГ, катализирующую образование 12-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты, которая обеспечивает расслабление клеток гладких мышц сосудов за счет активации Ca^{2+} -зависимых калиевых каналов большой проводимости [49, 67].

Образование вазодилаторных эйкозаноидов, опосредованное ЛОГ, вносит существенный вклад в регуляцию сосудистого тонуса, поскольку в некоторых артериях вазодилатация в значительной степени обеспечивается именно ЛОГ-метаболитами арахидоновой кислоты [61, 63].

Натрийуретический пептид С-типа (НПС). НПС высвобождается из эндотелиальных клеток под действием ацетилхолина и активирует специфические рецепторы (NPR-C) на гладкомышечных клетках сосудов. Гиперполяризация гладкомышечных клеток возникает в результате независимой от цГМФ активации K^+ -каналов, регулируемых G-белком. Выработка НПС стимулируется эндотелином, ангиотензином II, предсердным и мозговым натрийуретическими гормонами и напряжением сдвига. Секреция НПС снижается при повышении концентрации липопротеидов низкой плотности [19, 62].

Таким образом, эндотелий зависимая вазодилатация обеспечивается многочисленными БАВ, включая не только систему NO и простаглицлина, но и ряд других обособленных факторов, что подчеркивает критическую физиологическую важность дилаторных механизмов в поддержании сосудистого гомеостаза. Вместе с тем следует отметить, что многие механизмы эндотелий-зависимой вазодилатации до настоящего времени изучены недостаточно. Перспективы подобных исследований обусловлены необходимостью разработки новых терапевтических стратегий, основанных на использовании альтернативных механизмов эндотелий-зависимой вазодилатации.

*Миоэндотелиальные межклеточные контакты
в реализации механизмов
эндотелий-зависимой вазодилатации*

Наличие тесного контакта между эндотелиальной и гладкомышечной клеткой представляется совершенно необходимым условием в осуществлении вазодилатации, обусловленной эндотелий-зависимой гиперполяризацией [38].

Как было упомянуто выше, прямая передача ионов в области миоэндотелиальных соединений осуществляется за счет межклеточных взаимодействий посредством нексусов [62]. Нексусы обнаружены на всех типах клеток, включая клетки стенки кровеносных сосудов. Сигнальный микродомен, образующий нексус, включает в себя многочисленные мембранные каналы, через которые осуществляется межклеточный перенос ионов, метаболитов и малых молекул, таких как АТФ, IP_3 и др. [38, 89, 138].

Нексусы состоят из двух стыкующихся между собой полуканалов – коннексонов. Каждый коннексон является олигомером, состоящим из шести белковых субъединиц, называемых коннексинами. Белки коннексинов имеют в своей структуре внутриклеточный N-конец, четыре трансмембранных домена, две экстрацеллюлярные петли, одну интрацеллюлярную петлю и гибкую, крайне неструктурированную интрацеллюлярную C-терминальную область, содержащую множество сайтов для потенциальных взаимодействий с белками и посттрансляционных модификаций [38].

В клетках, образующих стенку кровеносного сосуда, обнаружено и охарактеризовано четыре типа коннексинов: Cx37, Cx40, Cx43 и Cx45. При этом эндотелиальные клетки экспрессируют Cx37, Cx40 и Cx43, а гладкомышечные – Cx37, Cx40, Cx43 и Cx45 [71]. Отмечено, что экспрессия коннексинов в эндотелиальных клетках значительно больше, чем в гладкомышечных [138]. В местах миоэндотелиальных контактов обнаружены Cx37, Cx40 и Cx43 [71].

В области миоэндотелиальных соединений в артериях кроме коннексинов были обнаружены Ca^{2+} -зависимые K^+ -каналы средней проводимости и, в меньшем количестве, Ca^{2+} -зависимые K^+ -каналы малой проводимости, TRP-каналы, субъединицы Na^+ , K^+ -АТФазы. Показано, что ионные каналы, расположенные здесь в непосредственной близости друг от друга, работают в тандеме, обеспечивая специфический ответ с пространственно-временной рестрикцией и гетероцеллюлярную обратную связь между эндотелиоцитами и миоцитами [38].

С функциональной точки зрения, присутствие нексусов в области миоэндотелиальных соединений является ключевым фактором переноса гиперполяризации с эндотелиальной клетки на гладкомышечную. Предполагается, что близкое расположение этих двух типов клеток в стенке сосуда является необходимым условием для накоп-

ления K^+ , высвобождаемого из эндотелиальной клетки через Ca^{2+} -зависимые K^+ -каналы малой и средней проводимости с дальнейшей активацией K^+ -каналов внутреннего выпрямления и Na^+ , K^+ -АТФазы в гладкомышечной клетке, что индуцирует ее гиперполяризацию [38].

Будучи активатором гиперполяризации эндотелиальной клетки, кальций также вносит существенный вклад в релаксационный процесс. В области миоэндотелиальных соединений происходит специфическое увеличение концентрации Ca^{2+} , благодаря присутствию здесь источника Ca^{2+} (эндоплазматический ретикулум), а также близкому расположению рецепторов IP_3 и Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов средней проводимости [38].

Хотя главной зоной, обеспечивающей гиперполяризацию, является миоэндотелиальное соединение, области контакта эндотелиальных клеток между собой играют в этом процессе не меньшую роль, так как распространение гиперполяризации по эндотелию является центральным звеном обеспечения координированного ответа всего кровеносного сосуда на получаемый стимул. Эта функция эндотелия реализуется благодаря наличию в местах контакта между эндотелиоцитами Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов малой проводимости и трех вышеназванных типов коннексинов. При этом наибольший вклад в проведении гиперполяризации вдоль эндотелиального слоя вносит Cx40 [71].

Большое значение миоэндотелиальных соединений для реализации вазодилатации, связанной с гиперполяризацией, было продемонстрировано в эксперименте при ряде патологических состояний. Оказалось, что при выраженной дисфункции эндотелия артериальной стенки число миоэндотелиальных соединений увеличивается, позволяя предположить компенсаторный характер этого явления [38, 73].

Таким образом, миоэндотелиальные соединения, обеспечивающие посредством нексусов прямые межклеточные взаимодействия в сосудистой стенке, способствуют реализации эндотелий-зависимого расширения кровеносных сосудов. Работа системы межклеточных контактов координирована с системами межклеточных посредников и способна к компенсаторному усилению при недостаточном выделении БАВ, обеспечивающих вазодилатацию.

Представленные литературные данные позволяют сделать вывод о том, что эндотелий-зависимая вазодилатация осуществляется сложным комплексом механизмов, которые включают систему БАВ, обеспечивающих паракринную сигнализацию между эндотелиальными и гладкомышечными клетками, а также межклеточные коммуникативные контакты, представленные нексусами. Основными классами мессенджеров, обеспечивающих вазодилататорные реакции сосудов, являются низкомолекулярные соединения – газообразные посредники, простагландин и группа эндотели-

альных гиперполяризующих факторов. Особое значение в функционировании системы газообразных посредников принадлежит NO, который вместе с тем находится в тесной взаимосвязи с сигнальными механизмами, реализуемыми CO, H₂S и АФК. Дисбаланс в продукции газообразных посредников и АФК является ключевым механизмом развития эндотелиальной дисфункции. Продукция простаглицина представляет собой синергичный системе NO механизм вазодилатации, значимость которого значительно возрастает при угнетении нитрооксидергической регуляции. Эндотелиальные гиперполяризующие факторы – группа относительно плохо изученных соединений, которые совместно с миоэндотелиальными нексусами обеспечивают вазодилатацию при блокаде продукции NO и простаглицина. Следовательно, эндотелиальные клетки имеют множественные механизмы передачи дилататорного сигнала гладким миоцитам сосудистой стенки, что обеспечивает возможность компенсации в патологических условиях эндотелий-зависимой вазодилатации. Восприятие гладкомышечными клетками вазодилататорных сигналов эндотелия в конечном итоге приводит к гиперполяризации, снижению цитозольной концентрации ионов Ca²⁺ и релаксации, обеспечивающими расширение сосудов. Однако представленные данные литературы свидетельствуют, что эффекты эндотелиальных дилататоров могут реализовываться посредством различных механизмов, включая перераспределение ионов K⁺ и Na⁺ с изменением мембранного потенциала гладкомышечной клетки, внутриклеточную сигнализацию циклическими нуклеотидами, изменение чувствительности рецепторов миоцитов к констрикторным веществам. Следовательно, своеобразная физиологическая “комплаентность” миоцитов к дилататорным сигналам эндотелия обеспечивается многочисленными мишенями для их восприятия и подчеркивает исключительную функциональную значимость эндотелий-зависимой вазодилатации.

МЕХАНИЗМ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ ВАЗОКОНСТРИКЦИИ И ФАКТОРЫ, ЕГО ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ

Сокращение гладкомышечных клеток сосудов может быть инициировано веществами-констрикторами в результате прямого воздействия или посредством высвобождения констрикторных факторов из эндотелия, а также механическими воздействиями [95]. Это приводит к увеличению концентрации внутриклеточного Ca²⁺ либо путем освобождения из внутренних запасов (саркоплазматического ретикулума) через кальциевые IP₃-зависимые каналы, либо в результате притока в клетку извне после открытия локализованных в плазматической мембране Ca²⁺-каналов разных типов, в частности лиганд-зависимых (рецептор-управляемых), потенциал-зависимых, а

также SOC-каналов [147, 151]. Ионы свободного кальция, находящиеся внутри клетки, связываются с кальмодулином, а комплекс Ca²⁺-кальмодулин активирует КЛЦМ. КЛЦМ фосфорилирует легкую цепь миозина, что приводит к формированию кальциевых мостиков между головками миозина и актиновыми филаментами, в результате чего происходит сокращение гладкомышечных клеток, приводящее к сужению сосуда [119, 142].

Главными эндотелий-зависимыми вазоконстрикторными субстанциями являются ЭТ-1 и метаболиты арахидоновой кислоты.

Эндотелин-1 в реализации вазоконстрикторной функции эндотелия

Эндотелин (ЭТ) – наиболее сильный из известных вазоконстрикторов. Он экспрессируется в организме человека в трех изоформах: ЭТ-1, эндотелин-2 (ЭТ-2) и эндотелин-3 (ЭТ-3). ЭТ-1 представлен в основном в сосудистой эндотелии, в то время как ЭТ-2 и ЭТ-3 менее распространены [2, 114].

Эндотелиальные клетки продуцируют препроэндотелин (предшественник), преобразующийся путем отщепления полипептидных фрагментов в big-эндотелин. В результате протеолитического расщепления под действием мембраносвязанной металлопротеиназы – эндотелин-превращающего фермента, находящегося внутри и на поверхности эндотелия, из big-эндотелина образуется ЭТ-1. Продукция ЭТ-1 стимулируется интерлейкинами, фактором некроза опухоли α, а подавляется NO и простаглицин I₂. Напряжение сдвига вызывает снижение экспрессии ЭТ-1 после первоначального усиления [114].

Вазомоторный эффект ЭТ определяется его концентрацией в плазме крови. В низких концентрациях ЭТ-1 действует аутокринно-паракринным способом на эндотелиоциты, стимулируя высвобождение релаксирующих факторов. При увеличении концентрации ЭТ-1 паракринным способом вызывает активацию рецепторов на гладкомышечных клетках и наблюдается сосудистый спазм [2, 24]. Одним из наиболее значимых регуляторов выработки ЭТ-1 в эндотелиоцитах является трансформирующий фактор роста (TGFβ), который приводит к увеличению выработки препроэндотелина [45].

Эффекты ЭТ-1 реализуются путем активации двух типов рецепторов – ЭТ_A и ЭТ_B, которые относятся к семейству GPCR [7, 28, 114]. Рецепторы к эндотелину были обнаружены как на гладкомышечных клетках (ЭТ_A и ЭТ_{B2}), так и на эндотелиальных клетках (ЭТ_{B1}). Рецепторы к ЭТ-1 распределены неравномерно: в венах соотношение экспрессии рецепторов ЭТ_A : ЭТ_B меньше по сравнению с артериями. Когда ЭТ-1 связывается с ЭТ_A или ЭТ_{B2} рецепторами, открываются Ca²⁺ каналы и

экстрацеллюлярный кальций проникает в клетку, что вызывает вазоконстрикцию [123].

При активации ЭТ_{В1} рецепторов происходит активация eNOS эндотелиальных клеток, сопровождающаяся повышением продукции NO и простаглицлина и одновременно снижением синтеза ЭТ-1. При этом происходит ограничение вазоконстрикторного эффекта ЭТ-1 и развивается вазодилатация [7].

Таким образом, продукция ЭТ-1 эндотелиальными клетками в физиологических условиях тесно связана с функционированием системы NO и обеспечивает один из механизмов саморегуляции сосудистого тонуса. Нарастание продукции ЭТ-1 сопровождается его паракринным действием на гладкие миоциты, связыванием эндотелиновых рецепторов которых вызывает поступление ионов Ca²⁺ в цитоплазму и инициирует сокращение.

Вазоконстрикторные метаболиты арахидоновой кислоты

Среди эндотелий-зависимых вазоконстрикторов весьма значимыми являются метаболиты арахидоновой кислоты, в частности, тромбоксан A₂, простагландин H₂ и простагландин F_{2α}.

Тромбоксан A₂ (ТХА₂). При эндотелиальной дисфункции метаболизм арахидоновой кислоты переключается на высвобождение ТХА₂ и других вазоконстрикторных простаноидов. СОХ-1 превращает арахидоновую кислоту в простагландин H₂, из которого синтезируется ТХА₂ под действием тромбоксансинтазы. ТХА₂ реализует свой эффект воздействием на тромбоксан-простаглицлиновые (ТР) рецепторы, которые локализируются на тромбоцитах и гладкомышечных клетках сосудов. Связывание ТХА₂ с ТР-рецепторами гладкомышечных клеток приводит к снижению уровня цАМФ и увеличению концентрации цитозольного Ca²⁺, что ведет к вазоконстрикции. Поддержание гомеостаза в здоровом сосуде обеспечивается балансом активности простаглицлина I₂ и ТХА₂ [29, 72, 123].

Простагландин F_{2α}. Простагландин F_{2α} синтезируется из простаглицлинов H₂, D₂ и E₂ при участии соответствующих мембраносвязанных редуктаз [63]. Простагландин F_{2α}, взаимодействуя со специфическим FP-рецептором, а также с ТР-рецепторами гладких миоцитов, вызывает увеличение внутриклеточной концентрации Ca²⁺, сопровождающееся выраженным вазоконстрикторным эффектом [63]. Особую роль в обеспечении вазоконстрикции простаглицлины E₂ и F_{2α} играют при ингибировании простаглицлинсинтазы фармакологическим воздействием или в результате пероксинитрит-зависимого нитрирования тирозина при дисфункции эндотелия [29, 143].

Фактор активации тромбоцитов (ФАТ). ФАТ представляет собой глицерофосфолипид, также являющийся продуктом метаболизма арахидо-

новой кислоты. Аутокринное и паракринное действие ФАТ опосредуется специфическим PAFR-рецептором, относящимся к семейству GPCR-рецепторов, который локализуется на плазматической мембране различных клеток, включая эндотелиоциты [113].

Показано, что продукция ФАТ эндотелиальными клетками запускается такими факторами, как гистамин, брадикинин, тромбин, ангиотензин II и АТФ, которые, связываясь со специфическими мембранными рецепторами, вызывают увеличение концентрации внутриклеточного Ca²⁺ за счет высвобождения Ca²⁺ из внутриклеточных запасов в ЭПР и притока экстрацеллюлярного Ca²⁺ через лиганд-зависимые Ca²⁺-каналы. Повышенная концентрация Ca²⁺ активирует фосфолипазу A₂, инициирующую продукцию арахидоновой кислоты, из которой синтезируется ФАТ. Связывание ФАТ с PAFR-рецептором на поверхности гладкомышечной клетки активирует фосфолипазу C, что запускает каскад реакций, приводящих в конечном итоге к вазоконстрикции [35, 39].

ФАТ, кроме того, стимулирует эндотелиальные клетки к высвобождению свободной арахидоновой кислоты и превращению ее в эйкозаноиды, которые опосредуют некоторые эффекты ФАТ [39].

20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (20-НЕТЕ). 20-НЕТЕ — продукт метаболизма арахидоновой кислоты, образующийся в гладкомышечных клетках сосудов при участии двух изоформ цитохром-P450-гидролазы — CYP4A и CYP4F. 20-НЕТЕ обладает мощным вазоконстрикторным эффектом [60, 63, 77].

Образование 20-НЕТЕ стимулируется в гладких миоцитах ЭТ-1, серотонином, а также ангиотензином II [60, 63, 77]. При этом взаимосвязь 20-НЕТЕ с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой следует подчеркнуть особо, поскольку она имеет большое значение в патогенезе гипертензии. В эксперименте ангиотензин II стимулирует синтез и высвобождение 20-НЕТЕ, что усиливает гипертензивный эффект этого гормона. Ангиотензин II и 20-НЕТЕ действуют на клетки сосудистой стенки параллельно, используя такие механизмы, как стимуляция образования АФК, активация универсального “ядерного” фактора транскрипции NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и индукция воспалительных молекул адгезии (ICAM/VCAM). Более того, 20-НЕТЕ рассматриваются как потенциальные индукторы и транскрипционные активаторы экспрессии эндотелиального ангиотензин-превращающего фермента в эндотелиальных клетках микрососудов [51, 77]. Эксперименты по моделированию артериальной гипертензии подтверждают, что повышенная продукция 20-НЕТЕ опосредуется ренин-ангиотензин-альдостероновой системой и зависит от нее. Действуя согласованно, эти два фактора усиливают сосудистую дисфункцию и гипертензию [77, 79].

Кроме гладких миоцитов 20-НЕТЕ продуцируется в организме и другими типами клеток. Интересно, что образование этого метаболита происходит в эндотелиальных прогениторных клетках, которые принимают участие в постнатальной неоваскуляризации, тогда как зрелые эндотелиальные клетки в большинстве типов сосудов лишены способности синтезировать 20-НЕТЕ [77].

20-НЕТЕ оказывает прямой вазоконстрикторный эффект на гладкомышечные клетки, взаимодействуя со специфическим сайтом связывания. Следует отметить, что эйкозаноиды опосредуют свое действие через специфические эйкозаноидные рецепторы, связываясь также с неспецифическими рецепторами, например рецепторами, активируемыми пероксисомными пролифераторами – PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors). Недавно в качестве специфического рецептора для 20-НЕТЕ в эндотелии был идентифицирован новый GPCR-рецептор [60].

Реализуя свой вазоконстрикторный эффект, 20-НЕТЕ фосфорилирует и ингибирует Ca^{2+} -зависимые K^+ -каналы большой проводимости, вероятно используя метаболические пути, опосредованные протеинкиназой C или MAPK, с последующей активацией TRPC6 и потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов. В результате происходит деполяризация мембраны гладкомышечных клеток и их сокращение [63, 77].

Вазоконстрикторный эффект 20-НЕТЕ реализуется также непрямым эндотелий-зависимым путем за счет COX-опосредованной продукции тромбоксана A_2 и простагландина $F_{2\alpha}$ [60] или высвобождения вазоактивных нейропептидов вследствие активации TRPV1 на нервных окончаниях [63].

20-НЕТЕ играют важную роль в модуляции тонуса сосудов головного мозга, почек, сердца и других внутренних органов в норме и при патологии [60]. В эксперименте показано, что, аналогично многим другим вазоактивным веществам, 20-НЕТЕ могут действовать как эндотелий-зависимый вазодилататор, в частности в легочных артериях, реализуя механизмы, опосредованные NO или COX, и таким образом участвовать в общей регуляции сосудистого тонуса в организме [63, 77].

Таким образом, все вышеописанные вазоконстрикторные субстанции в физиологических условиях продуцируются эндотелием в небольших регуляторных количествах, что обуславливает превалирование вазодилататорных сигналов и поддержание сосудистого гомеостаза. Развитие эндотелиальной дисфункции приводит к увеличению продукции эндотелий-зависимых вазоконстрикторов. Возникающий в результате этого дисбаланс прямо ведет к увеличению сократительной активности гладкомышечных клеток сосудов и в дальнейшем нарушает функции эндотелиальных клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные литературы свидетельствуют о том, что эндотелий, являясь мультифункциональной тканью, играет ключевую роль в поддержании гомеостаза за счет различных механизмов, среди которых особое значение имеет регуляция тонуса кровеносных сосудов. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что эндотелиальные клетки обладают высокой чувствительностью к факторам различной природы, включая биомеханические сигналы, обусловленные изменениями кровотока, и широкий спектр биологически активных веществ, циркулирующих в крови и выделяемых тканями локально. Совокупность этих факторов регулирует выработку эндотелиальными клетками целого комплекса вазодилататорных и вазоконстрикторных соединений, действующих как на гладкомышечные клетки сосудов, так и на сами эндотелиоциты. Их тонкий баланс обеспечивает адекватное кровоснабжение различных органов и тканей в соответствии с метаболическими потребностями. Нарушение вазомоторной активности является одним из ключевых проявлений дисфункции эндотелия при различных заболеваниях, что обуславливает, с одной стороны, важность дальнейшей детализации механизмов, лежащих в основе этих изменений, а с другой – потенциальное значение таких исследований для разработки новых терапевтических стратегий и методов коррекции функционального состояния эндотелия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии // Креативная кардиология. 2013. № 1. С. 14–22.
2. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А. и др. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции // Acta Biologica Sibirica. 2016. Т. 2. № 1. С. 21–40.
3. Гайнуллина Д.К., Кирюхина О.О., Тарасова О.С. Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия // Успехи физиол. наук. 2013. Т. 44. № 4. С. 88–102.
4. Гайнуллина Д.К., Софронова С.И., Тарасова О.С. Эндотелий и оксид азота // Природа. 2014. № 9. С. 3–10.
5. Гусакова С.В., Ковалев И.В., Смаглий Л.В. и др. Газовая сигнализация в клетках млекопитающих // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 4. С. 53–73.
6. Гусакова С.В., Смаглий Л.В., Бирулина Ю.Г. и др. Молекулярные механизмы действия газотрансммиттеров NO, CO и H_2S в гладкомышечных клетках и влияние NO-генерирующих соединений на продолжительность (нитратов и нитритов) на продолжительность жизни // Успехи физиол. наук. 2017. Т. 48. № 1. С. 24–52.
7. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Эндотелины в норме и патологии // Международ-

- ный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 10. С. 210–214.
8. *Живень М.К., Захарова И.С., Шевченко А.И. и др.* Гетерогенность клеток эндотелия // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. Т. 19. № 4–2. С. 104–112.
 9. *Иванов А.Н., Бугаева И.О., Куртукова М.О.* Структурные особенности эндотелиальных клеток млекопитающих и человека // Цитология. 2016. Т. 58. № 9. С. 657–665.
 10. *Иванов А.Н., Гречихин А.А., Норкин И.А., Пучиньян Д.М.* Методы диагностики эндотелиальной дисфункции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014. Т. 13. № 4(52). С. 4–11.
 11. *Иванов А.Н., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. и др.* Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки // Успехи физиол. наук. 2014. Т. 45. № 4. С. 35–50.
 12. *Иванов А.Н., Пучиньян Д.М., Норкин И.А.* Барьерная функция эндотелия, механизмы ее регуляции и нарушения // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 2. С. 72–96.
 13. *Иванов А.Н., Пучиньян Д.М., Норкин И.А.* Роль эндотелиальных клеток в ангиогенезе // Успехи современной биологии. 2016. Т. 136. № 5. С. 491–505.
 14. *Киричук В.Ф., Андронов Е.В., Иванов А.Н., Мамонтова Н.В.* Оксид азота и микроциркуляторное звено системы гемостаза // Тромбоз, гемостаз и реология. 2007. № 4. С. 14–21.
 15. *Козловский В.И.* Роль эндотелия в вазодилатации, опосредованной различными подтипами адренорецепторов // Журн. ГрГМУ. 2010. № 1. С. 32–35.
 16. *Куртукова М.О., Бугаева И.О., Иванов А.Н.* Факторы, регулирующие ангиогенез // Совр. проблемы науки и образования. 2015. № 5. С. 246.
 17. *Мелькумянц А.М.* Роль взаимодействия миогенной реакции и чувствительности эндотелия к напряжению сдвига в регуляции органного кровотока // Успехи физиол. наук. 2012. Т. 43. № 2. С. 19–36.
 18. *Повещенко О.В., Повещенко А.Ф., Коненков В.И.* Эндотелиальные прогениторные клетки и неоваскулогенез // Успехи современной биологии. 2012. Т. 132. № 1. С. 69–76.
 19. *Полонецкий О.Л., Полонецкий Л.З.* Дисфункция эндотелия и атеросклероз // Мед. новости. 2012. № 6. С. 6–12.
 20. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С.* Проблемы оксида азота и цикличности в биологии и медицине // Успехи современной биологии. 2005. Т. 125. № 1. С. 41–65.
 21. *Реутов В.П.* Нитратно-нитритный фон существования современного человека и продолжительность жизни // Евразийское Научное Объединение. 2016. Т. 1. № 3(15). С. 68–76.
 22. *Реутов В.П.* К общей теории физиологических и патологических процессов новая концепция // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: Материалы Междунар. конф. Гурзуф, 2016. С. 113–126.
 23. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Гоженко А.И. и др.* Цикл оксида азота как механизм стабилизации содержания NO и продуктов его превращения в организме млекопитающих // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2008. № 1(11). С. 22–28.
 24. *Степанова Ю.И., Гончар И.А.* Эндотелин-зависимые эффекты при цереброваскулярной патологии ишемического генеза // Мед. новости. 2013. № 10. С. 12–18.
 25. *Сукманский О.И., Реутов В.П.* Газотрансмиттеры: физиологическая роль и участие в патогенезе заболеваний // Успехи физиол. наук. 2016. Т. 47. № 3. С. 30–58.
 26. *Ширинский В.П.* Молекулярная физиология эндотелия и механизмы проницаемости сосудов // Успехи физиол. наук. 2011. Т. 42. № 1. С. 18–32.
 27. *Широков В.Ю., Иванов А.Н., Данилов А.С., Говорунова Т.В.* Роль дисфункции эндотелия сосудистой стенки в развитии нарушений микроциркуляции при воспалительных заболеваниях пародонта // Стоматология. 2014. Т. 93. № 2. С. 67–69.
 28. *Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Каня О.В. и др.* Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда // Фундаментальные исследования. 2015. № 1. С. 1281–1287.
 29. *Abdel-Sater K.A.* Pathophysiology of the endothelium // EC Cardiology. 2015. № 1.1. P. 17–26.
 30. *Aird W.C.* Endothelial cell heterogeneity // Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2012. V. 2. № 1. P. 1–13. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006429>
 31. *Aird W.C.* The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome // Blood. 2003. V. 101. № 10. P. 3765–3777.
 32. *Ait-Oufella H., Maury E., Lehoux S. et al.* The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis // Intensive Care Med. 2010. V. 36, № 8. P. 1286–1298.
 33. *Andrews A.M., Jaron D., Buerk D.G. et al.* Direct, real-time measurement of shear stress-induced nitric oxide produced from endothelial cells in vitro // Nitric Oxide. 2010. № 23. P. 335–342.
 34. *Arnal J.F., Laurell H., Fontaine C. et al.* Estrogen receptor actions on vascular biology and inflammation: implications in vascular pathophysiology // Climacteric. 2009. V. 12. № 1. P. 12–17.
 35. *Bazan N.G., Stark D.T., Petasis N.A.* Lipid mediators: eicosanoids, docosanoids and platelet-activating factor // In Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects, 8th edition, G. Siegel, R.W. Albers, S.T. Brady, D.L. Price (eds.), Chapter 36. 2012. P. 643–662.
 36. *Bełtowski J., Jamroz-Wiśniewska A.* Hydrogen sulfide and endothelium-dependent vasorelaxation // Molecules. 2014. V. 19. P. 21183–21199.
 37. *Benly P.* Role of histamine in acute inflammation // J. Pharm. Sci. & Res. 2015. V. 7. № 6. P. 373–376.
 38. *Billaud M., Lohman A.W., Johnstone S.R. et al.* Regulation of cellular communication by signaling microdomains in the blood vessel wall // Pharmacol. Rev. 2014. V. 66. P. 513–569.
 39. *Boulangier C.M., Vanhoutte P.M.* The endothelium: a modulator of cardiovascular health and disease // Dialog. Cardiovasc. Med. 1998. V. 3. № 4. P. 187–201.
 40. *Brancaleone V., Vellecco V., Matassa D.S. et al.* Crucial role of androgen receptor in vascular H₂S biosynthesis induced by testosterone // Br. J. Pharmacol. 2015. V. 172. № 6. P. 1505–1515.
 41. *Bulut D., Liaghat S., Hanefeld C. et al.* Selective cyclooxygenase-2 inhibition with parecoxib acutely impairs endothelium-dependent vasodilatation in patients

- with essential hypertension // *J. Hypertens.* 2003. V. 21. № 9. P. 1663–1667.
42. *Cai J.J., Wen J., Jiang W.H. et al.* Androgen actions on endothelium functions and cardiovascular diseases // *J. Geriatr. Cardiol.* 2016. V. 13. № 2. P. 183–196.
 43. *Campia U., Di Daniele N., Nistico S. et al.* Obesity, inflammation and endothelial dysfunction // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2014. V. 28. № 2. P. 169–176.
 44. *Capellini V.K., Restini C.B.A., Bendhack L.M. et al.* The effect of extracellular pH changes on intracellular pH and nitric oxide concentration in endothelial and smooth muscle cells from rat aorta // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 5. P. 1–7.
 45. *Castañares C.* Signaling by ALK5 mediates TGF- β -induced ET-1 expression in endothelial cells // *J. Cell Sci.* 2007. V. 120. P. 1256–1266.
 46. *Chakrabarti S., Morton J.S., Davidge S.T.* Mechanisms of estrogen effects on the endothelium: an overview // *Can. J. Cardiol.* 2014. V. 30. № 7. P. 705–712.
 47. *Chan C.K., Mak J., Gao Y. et al.* Endothelium-derived NO, but not cyclic GMP, is required for hypoxic augmentation in isolated porcine coronary arteries // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011. V. 301. P. 2313–2321.
 48. *Chana C.K., Vanhoutte P.M.* Hypoxia, vascular smooth muscles and endothelium // *Acta Pharm. Sinica B.* 2013. V. 3. № 1. P. 1–7.
 49. *Chawengsub Y., Gauthier K.M., Campbell W.B.* Role of arachidonic acid lipoxygenase metabolites in the regulation of vascular tone // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009. V. 297. № 2. P. 495–507.
 50. *Chen Z., Zhang X., Ying L. et al.* cIMP synthesized by sGC as a mediator of hypoxic contraction of coronary arteries // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014. V. 307. P. 328–336.
 51. *Cheng J., Garcia V., Ding Y. et al.* Induction of angiotensin-converting enzyme and activation of the renin-angiotensin system contribute to 20-hydroxyeicosatetraenoic acid-mediated endothelial dysfunction // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. V. 32. № 8. P. 1917–1924.
 52. *Chrissobolis S., Miller A.A., Drummond G.R. et al.* Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease // *Front. Biosci.* 2011. V. 16. № 1. P. 1733–1745.
 53. *Conti V., Russomanno G., Corbi G. et al.* Adrenoreceptors and nitric oxide in the cardiovascular system // *Front. Physiol.* 2013. V. 4. Article 321. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00321>
 54. *Daaka Y.* S-nitrosylation-regulated GPCR signaling // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. V. 1820. P. 743–751.
 55. *de Matthaes A., Greco A., Dagostino M.P. et al.* Effects of hypercapnia on peripheral vascular reactivity in elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Clin. Interv. Aging.* 2014. V. 29. № 9. P. 871–878.
 56. *Dinunno F.A.* Skeletal muscle vasodilation during systemic hypoxia in humans // *J. Appl. Physiol.* 2016. V. 120. № 2. P. 216–225.
 57. *Ding Y., Yao P., Hong T. et al.* The analgesic effect of early hyperbaric oxygen treatment in chronic constriction injury rats and its influence on nNOS and iNOS expression and inflammatory factor production // *Mol. Pain.* 2018. V. 14. № 1–2. P. 1–11.
 58. *Dunn W.R., Alexander S.P., Ralevic V., Roberts R.E.* Effects of hydrogen sulphide in smooth muscle // *Pharmacol. Ther.* 2016. V. 158. P. 101–113.
 59. *El-Sabban F.* The endothelium and cardiovascular disease – a mini review // *MOJ. Anat. Physiol.* 2015. V. 1. № 3. <https://doi.org/10.15406/mojap.2015.01.00011>
 60. *Elshenawy O.H., Shoieb S.M., Mohamed A., El-Kadi A.O.S.* Clinical implications of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in the kidney, liver, lung and brain: an emerging therapeutic target // *Pharmaceutics.* 2017. V. 9. № 9. P. 1–28. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9010009>
 61. *Féléto M., Köhler R., Vanhoutte P.M.* Endothelium-derived vasoactive factors and hypertension: possible roles in pathogenesis and as treatment targets // *Curr. Hypertens. Rep.* 2010. V. 12. P. 267–275.
 62. *Féléto M., Vanhoutte P.M.* Endothelium-derived hyperpolarizing factor: where are we now? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. V. 26. P. 1215–1225.
 63. *Féléto M.* The multiple functions of the endothelial cells-focus on endothelium-derived vasoactive mediators // *Endothelium.* San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences, 2011. 230 p.
 64. *Feng M.-G., Navar L.G.* Afferent arteriolar vasodilator effect of adenosine predominantly involves adenosine A_{2B} receptor activation // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2010. V. 299. № 2. P. 310–315.
 65. *Forstermann U., Munzel T.* Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace // *Circulation.* 2006. V. 113. P. 1708–1714.
 66. *Fredette N.C., Meyer M.R., Prossnitz E.R.* Role of GPER in estrogen-dependent nitric oxide formation and vasodilation // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2018. V. 176. P. 65–72.
 67. *Gauthier K.M., Goldman D.H., Aggarwa N.T. et al.* Role of arachidonic acid lipoxygenase metabolites in acetylcholine-induced relaxations of mouse arteries // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2011. V. 300. P. 725–735.
 68. *Goglia L., Tosi V., Sanchez A.M. et al.* Endothelial regulation of eNOS, PAI-1 and t-PA by testosterone and dihydrotestosterone in vitro and in vivo // *Mol. Hum. Reprod.* 2010. V. 16. № 10. P. 761–769.
 69. *Guimaraes S., Moura D.* Vascular adrenoceptors: an update // *Pharmacol. Rev.* 2001. V. 53. № 2. P. 319–356.
 70. *Gutsaeva D.R., Carraway M.S., Suliman H.B. et al.* Transient hypoxia stimulates mitochondrial biogenesis in brain subcortex by a neuronal nitric oxide synthase-dependent mechanism // *J. Neurosci.* 2008. V. 28. № 9. P. 2015–2024.
 71. *Haefliger J.-A., Nicod P., Meda P.* Contribution of connexins to the function of the vascular wall // *Cardiovasc. Res.* 2004. V. 62. P. 345–356.
 72. *Halushka P.V.* Thromboxane A₂ and TP receptors: a trail of research, well traveled // *J. South Carolina Acad. Sci.* 2016. V. 14. № 1. P. 7–10.
 73. *Heberlein K.R., Straub A.C., Isakson B.E.* The myoendothelial junction: breaking through the matrix? // *Microcirculation.* 2009. V. 16. P. 307–322.
 74. *Hirase T., Node K.* Endothelial dysfunction as a cellular mechanism for vascular failure // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012. V. 302. P. 499–505.
 75. *Hochman B., Tucci-Viegas V.M., Monteiro P.K.P. et al.* The action of CGRP and SP on cultured skin fibro-

- blasts // *Centr. Eur. J. Biol.* 2014. V. 9. № 7. P. 717–726.
76. *Holwerda K.M., Karumanchi S.A., Lely A.T.* Hydrogen sulfide: role in vascular physiology and pathology // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015. V. 24. № 2. P. 170–176.
 77. *Hoopes S.L., Garcia V., Edin M.L. et al.* Vascular actions of 20-HETE // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2015. V. 120. P. 9–16.
 78. *Huang B., Yang F., Shu W. et al.* Functional roles of shear stress in vascular endothelial cells // *J. Cell Immunol. Serum Biol.* 2016. V. 3. № 1. P. 64–67. <https://doi.org/10.15436/2471-5891.17.002>
 79. *Imig J.D.* Epoxyeicosatrienoic acids and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid on endothelial and vascular function // *Adv. Pharmacol.* 2016. V. 77. P. 105–141. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.04.003>
 80. *Incalza M.A., D’Oria R., Natalicchio A. et al.* Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases // *Vasc. Pharmacol.* 2018. V. 100. P. 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>
 81. *Jojima T., Suzuki K., Hirama N. et al.* Glimepiride up-regulates NOS activity and inhibits cytokine-induced NF- κ B activation through a phosphoinositide 3-kinase-Akt-dependent pathway // *Diabetes Obes. Metab.* 2009. V. 11. № 2. P. 143–149.
 82. *Jufri N.F., Mohamed-ali A., Avolio A. et al.* Mechanical stretch: physiological and pathological implications for human vascular endothelial cells // *Vasc. Cell.* 2015. V. 7. № 8. P. 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13221-015-0033-z>
 83. *Kelly D.M., Jones T.H.* Testosterone: a vascular hormone in health and disease // *J. Endocrinol.* 2013. V. 7. № 217(3). P. 47–71.
 84. *Khaddaj-Mallat R., Mathew J.C., Kendrick D.J., Braun A.P.* The vascular endothelium: a regulator of arterial tone and interface for the immune system // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2017. V. 54. № 7–8. P. 458–470.
 85. *Khayat M.T., Nayeem M.A.* The role of adenosine A_{2A} receptor, CYP450s, and PPARs in the regulation of vascular tone // *Hindawi BioMed Research Int.* Article ID 1720920 13 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/1720920>
 86. *Khazaei M., Moien-afshari F., Laher I.* Vascular endothelial function in health and diseases // *Pathophysiol.* 2008. V. 15. P. 49–67.
 87. *Köhn C., Dubrovskaja G., Huang Yu., Gollasch M.* Hydrogen sulfide: potent regulator of vascular tone and stimulator of angiogenesis // *Int. J. Biomed. Sci.* 2012. V. 8. № 2. P. 81–86.
 88. *Kolluru G.K., Sinha S., Majumder S. et al.* Shear stress promotes nitric oxide production in endothelial cells by sub-cellular delocalization of eNOS: a basis for shear stress mediated angiogenesis // *Nitric Oxide.* 2010. № 22. P. 304–315.
 89. *Komarova Y.A., Kruse K., Mehta D., Malik A. B.* Protein interactions at endothelial junctions and signaling mechanisms regulating endothelial permeability // *Circ. Res.* 2017. V. 120. № 1. P. 179–206.
 90. *Kou R., Michel T.* Epinephrine regulation of the endothelial nitric-oxide synthase roles of RAC1 and β_3 -adrenergic receptors in endothelial NO signaling // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. № 45. P. 32719–32729.
 91. *Krzeminski K.* The role of adrenomedullin in cardiovascular response to exercise – a review // *J. Hum. Kinetics.* 2016. V. 53. P. 127–142.
 92. *Kuroda J., Ago T., Matsushima S. et al.* NADPH oxidase 4 (Nox4) is a major source of oxidative stress in the failing heart // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010. V. 107. № 35. P. 15565–15570.
 93. *Lee J.H., Zhang J., Massmann G.A., Figueroa J.P.* Antenatal betamethasone increases vascular reactivity to endothelin-1 by upregulation of CD38/ cADPR signaling // *J. Dev. Orig. Health. Dis.* 2014. V. 5. P. 56–62.
 94. *Lehoux S., Castier Y., Tedgui A.* Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces // *J. Int. Med.* 2006. V. 259. № 4. P. 381–392.
 95. *Lilly B.* We have contact: endothelial cell-smooth muscle cell interactions // *Physiol.* 2014. V. 29. P. 234–241.
 96. *Lu D., Kassab G.S.* Role of shear stress and stretch in vascular mechanobiology // *J. R. Soc. Interface.* 2011. V. 8. P. 1379–1385.
 97. *Markwald R.R., Kirby B.S., Crecelius A.R. et al.* Combined inhibition of nitric oxide and vasodilating prostaglandins abolishes forearm vasodilatation to systemic hypoxia in healthy humans // *J. Physiol.* 2011. V. 589. № 8. P. 1979–1990.
 98. *Mas M.* A close look at the endothelium: its role in the regulation of vasomotor tone // *Eur. Urol. Suppl.* 2009. V. 8. P. 48–57.
 99. *Messner B., Bernhard D.* Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014. V. 34. № 3. P. 509–515.
 100. *Miller V.M., Duckles S.P.* Vascular actions of estrogens: functional implications // *Pharmacol. Rev.* 2008. V. 60. № 2. P. 210–241.
 101. *Mitchell J.A., Kirkby N.S.* Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system // *Br. J. Pharmacol.* 2018. <https://doi.org/10.1111/bph.14167>
 102. *Miyazaki-Akita A., Hayashi T., Ding Q.F. et al.* 17 β -Estradiol antagonizes the down-regulation of endothelial nitric-oxide synthase and GTP cyclohydrolase I by high glucose: relevance to postmenopausal diabetic cardiovascular disease // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007. V. 320. № 2. P. 591–598.
 103. *Mizuno S., Demura Y., Ameshima S. et al.* Alkalosis stimulates endothelial nitric oxide synthase in cultured human pulmonary arterial endothelial cells // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2002. V. 283. P. 113–119.
 104. *Mount P.F., Kemp B.E., Power D.A.* Regulation of endothelial and myocardial NO synthesis by multi-site eNOS phosphorylation // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2007. V. 42. № 2. P. 271–279.
 105. *Nakata S., Tsutsui M., Shimokawa H. et al.* Statin treatment upregulates vascular neuronal nitric oxide synthase through Akt/NF- κ B pathway // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. V. 27. P. 92–98.
 106. *Nayeem M.A., Ponnath D.S., Boegehold M.A. et al.* High-salt diet enhances mouse aortic relaxation through adenosine A_{2A} receptor via CYP epoxygenases // *Am. J. Physiol. Reg. Integrative and Comparative Physiol.* 2009. V. 296. № 3. P. R567–R574.
 107. *Nishio K., Suzuki Y., Takeshita K. et al.* Effects of hypercapnia and hypocapnia on [Ca²⁺]_i mobilization in

- human pulmonary artery endothelial cells // *J. Appl. Physiol.* 2001. V. 90. № 6. P. 2094–2100.
108. *Nozik-Grayck E., Whalen E.J., Stamler J.S. et al.* S-nitrosoglutathione inhibits α_1 -adrenergic receptor mediated vasoconstriction and ligand binding in pulmonary artery // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2006. V. 290. P. 136–143.
 109. *Oizumi X.S., Akisaki T., Kouta Y. et al.* Impaired response of perforating arteries to hypercapnia in chronic hyperglycemia // *J. Med. Sci.* 2006. V. 52. № 1–2. P. 27–35.
 110. *Ozawa K., Whalen E.J., Nelson C.D. et al.* S-nitrosylation of β -arrestin regulates β -adrenergic receptor trafficking // *Mol. Cell.* 2008. V. 31. P. 395–405.
 111. *Pang Y., Dong J., Thomas P.* Progesterone increases nitric oxide synthesis in human vascular endothelial cells through activation of membrane progesterone receptor- α // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* 2015. V. 15. № 308 (10). P. 899–911.
 112. *Pang Y., Thomas P.J.* Additive effects of low concentrations of estradiol-17 β and progesterone on nitric oxide production by human vascular endothelial cells through shared signaling pathways // *Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017. V. 165 (Pt B). P. 258–267.
 113. *Papakonstantinou V.D., Lagopati N., Tsilibary E.C. et al.* A review on platelet-activating factor inhibitors: could a new class of potent metal-based anti-inflammatory drugs induce anticancer properties? // *Bioinorganic Chem. Appl.* 2017, Article ID 6947034, 19 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/6947034>
 114. *Parida A., Nayak V.* Endothelins: their current status and future prospects // *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2013. V. 23(2). № 17. P. 94–97.
 115. *Parsons M.E., Ganellin C.R.* Histamine and its receptors // *Br. J. Pharmacol.* 2006. № 147. P. 127–135.
 116. *Patel P., Mishra A., Amin Sheikh A. et al.* Adrenomedullin: a novel peptide hormone: a review // *J. Pharmacogn. Phytochem.* 2017. V. 6. № 6. P. 2068–2073.
 117. *Potente M., Carmeliet P.* The link between angiogenesis and endothelial metabolism // *Annu. Rev. Physiol.* 2017. V. 10. № 79. P. 43–66.
 118. *Radenković M., Stojanović M., Milićević Nešić I., Prostran M. et al.* Angiotensin receptor blockers & endothelial dysfunction: Possible correlation & therapeutic implications // *Indian J. Med. Res.* 2016. V. 144. P. 154–168.
 119. *Raina H., Zacharia J., Li M., Wier W.* Activation by Ca^{2+} /calmodulin of an exogenous myosin light chain kinase in mouse arteries // *J. Physiol.* 2009. V. 587. P. 2599–2612.
 120. *Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J.* The vascular endothelium and human diseases // *Int. J. Biol. Sci.* 2013. V. 9. № 10. P. 1057–1069.
 121. *Ramadoss J., Pastore M.B., Magness R.R.* Endothelial caveolar subcellular domain regulation of endothelial nitric oxide synthase // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2013. V. 40. № 11. P. 753–754.
 122. *Regan E.R., Aird W.C.* Dynamical systems approach to endothelial heterogeneity // *Circ. Res.* 2012. V. 111. № 1. P. 110–130.
 123. *Sandoo A., Veldhuijzen van Zanten J.J.C.S., Metsios G.S. et al.* The endothelium and its role in regulating vascular tone // *Open Cardiovasc. Med. J.* 2010. № 4. P. 302–312.
 124. *Shahid M., Tripathi T., Sobia F. et al.* Histamine, histamine receptors, and their role in immunomodulation: an updated systematic review // *The Open Immunol. J.* 2009. № 2. P. 9–41.
 125. *Shao Y., Cheng Z., Li X. et al.* Immunosuppressive/anti-inflammatory cytokines directly and indirectly inhibit endothelial dysfunction – a novel mechanism for maintaining vascular function // *J. Hematol. Oncol.* 2014. V. 7. P. 80. <https://doi.org/10.1186/s13045-014-0080-6>
 126. *Simoncini T., Mannella P., Fornari L. et al.* Dehydroepiandrosterone modulates endothelial nitric oxide synthesis via direct genomic and nongenomic mechanism // *Endocrinol.* 2003. V. 144. № 8. P. 3449–3455.
 127. *Smith J.S., Rajagopa S.* The β -arrestins: multifunctional regulators of G protein-coupled receptors // *J. Biol. Chem.* 2016. V. 291. P. 8969–8977.
 128. *Sorriento D., Santulli G., Del Giudice C. et al.* Endothelial cells are able to synthesize and release catecholamines both *in vitro* and *in vivo* // *Hypertension.* 2012. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189605>
 129. *Sorriento D., Trimarco B., Iaccarino G.* Adrenergic mechanism in the control of endothelial function // *Translational Med. @ UniSa.* 2011. V. 1. № 1. P. 213–228.
 130. *Spilk S., Herr M.D., Sinoway L.I., Leuenberger U.A.* Endothelium-derived hyperpolarizing factor contributes to hypoxia-induced skeletal muscle vasodilation in humans // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013. V. 305. № 11. P. 639–645.
 131. *Sprague A.H., Khalil R.A.* Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease // *Biochem. Pharmacol.* 2009. V. 78. № 6. P. 539–552.
 132. *Steyers 3rd C.M., Miller Jr.F.J.* Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. V. 15. P. 11324–11349.
 133. *Straub V.A., Grant J., O’Shea M., Benjamin P.R.* Modulation of serotonergic neurotransmission by nitric oxide // *J. Neurophysiol.* 2007. № 97. P. 1088–1099.
 134. *Szmydynger-Chodobska J., Chung I., Koźniewska E. et al.* Increased expression of vasopressin V_{1a} receptors after traumatic brain injury // *J. Neurotrauma.* 2004. V. 21. № 8. P. 1090–1102.
 135. *Thodeti C.K., Matthews B., Ravi A. et al.* TRPV4 channels mediate cyclic strain-induced endothelial cell re-orientation through integrin-to-integrin signaling // *Circ. Res.* 2009. V. 104. № 9. P. 1123–1130.
 136. *Toda N., Ayajiki K., Okamura T.* Neurogenic and endothelial nitric oxide regulates blood circulation in lingual and other oral tissues // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2012. V. 60. P. 100–108.
 137. *Toda N., Nakanishi-Toda M.* How mental stress affects endothelial function // *Pflugers Arch.* 2011. V. 462. P. 779–794.
 138. *Tran C.H.T., Kurjiaka D.T., Welsh D.G.* Emerging trend in second messenger communication and myo-endothelial feedback // *Front. Physiol.* 2014. V. 5. Article 243. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00243>
 139. *Triggle C.R., Samuel S.M., Ravishankar S. et al.* The endothelium: influencing vascular smooth muscle in many ways // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2012. V. 90. P. 713–738.
 140. *Tuttolomondo A., Cirrincione A., Vassallo V. et al.* Endothelial function and pathogenesis of endothelial

- dysfunction // *Curr. Immunol. Rev.* 2017. V. 13. № 2. <https://doi.org/10.2174/1573395513666170502130828>
141. *Umbrello M., Dyson A., Feelisch M., Singer M.* The key role of nitric oxide in hypoxia: hypoxic vasodilation and energy supply-demand matching // *Antioxid Redox Signal.* 2013. V. 10. № 19(14). P. 1690–1710.
 142. *Van Lierop J.E., Wilson D.P., Davis J.P. et al.* Activation of smooth muscle myosin light chain kinase by calmodulin role of LYS30 and GLY40 // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 6550–6558.
 143. *Vanhoutte P.M., Tang E.H.C.* Endothelium-dependent contractions: when a good guy turns bad! // *J. Physiol.* 2008. V. 586. № 22. P. 5295–5304.
 144. *Vasauskas A.A., Chen H., Wu S., Cioffi D.L.* The serine-threonine phosphatase calcineurin is a regulator of endothelial store-operated calcium entry // *Pulm. Circ.* 2014. V. 4. № 1. P. 116–127.
 145. *Verhoeven F., Prati C., Maguin-Gaté K. et al.* Glucocorticoids and endothelial function in inflammatory diseases: focus on rheumatoid arthritis // *Arthritis Research & Therapy.* 2016. V. 18. P. 258. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1157-0>
 146. *Versari D., Daghini E., Virdis A. et al.* Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension // *Brit. J. Pharmacol.* 2009. V. 157. P. 527–536.
 147. *Walsh M.P.* Vascular smooth muscle myosin light chain diphosphorylation: mechanism, function, and pathological implications // *IUBMB Life.* 2011. V. 63. P. 987–1000.
 148. *Watanabe T., Barker T.A., Berk B.C.* Angiotensin II and the endothelium: diverse signals and effects // *Hypertension.* 2005. V. 45. № 2. P. 163–169.
 149. *Whalen E.J., Foster M.W., Matsumoto A. et al.* Regulation of beta-adrenergic receptor signaling by S-nitrosylation of G protein-coupled receptor kinase 2 // *Cell.* 2007. V. 129. P. 511–522.
 150. *Wong H.K., Tang F., Cheung T.T., Cheung B.M.Y.* Adrenomedullin and diabetes // *Wrlrd J. Diabetes.* 2014. V. 5. № 3. P. 364–371.
 151. *Wray S., Burdyga T.* Sarcoplasmic reticulum function in smooth muscle // *Physiol. Rev.* 2010. V. 90. P. 113–178.
 152. *Yang G., Peng X., Wu Y. et al.* Involvement of connexin 43 phosphorylation and gap junctional communication between smooth muscle cells in vasopressin-induced ROCK-dependent vasoconstriction after hemorrhagic shock // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2017. V. 313. № 4. P. 362–370.
 153. *Yang S., Zhang L.* Glucocorticoids and vascular reactivity // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2004. V. 2. № 1. P. 1–12.
 154. *Yau J.W., Teoh H., Verma S.* Endothelial cell control of thrombosis // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015. V. 15. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0124-z>
 155. *Zhang C.* The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction // *Basic. Res. Cardiol.* 2008. V. 103. № 5. P. 398–406.
 156. *Zhang Y., Janssens S.P., Wingler K. et al.* Modulating endothelial nitric oxide synthase: a new cardiovascular therapeutic strategy // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011. V. 301. № 3. P. 634–646.
 157. *Zhang Y.H.* Nitric oxide signalling and neuronal nitric oxide synthase in the heart under stress // *Research.* 2017. V. 6. P. 742. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10128.1>
 158. *Zhang Y.H.* Neuronal nitric oxide synthase in hypertension – an update // *Clin. Hypertens.* 2016. V. 3. P. 22–20.
 159. *Zhao Y., Vanhoutte P.M., Susan W.S., Leung S.W.S.* Vascular nitric oxide: Beyond eNOS // *J. Pharmacol. Sci.* 2015. V. 129. P. 83–94.

Vasomotor Function of Endothelium

A. N. Ivanov^{1, *}, E. B. Popyhova¹, N. Ye. Tereshkina¹, T. V. Stepanova¹,
O. V. Zlobina¹, and I. A. Norkin¹

¹*Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Saratov, 410600 Russia*

**e-mail: lex558452@gmail.com*

Blood vessel endothelium plays a crucial role in the vascular tone maintenance through a whole range of vasoactive substances which it produces in response to various physical and chemical stimuli. Vasomotor disturbances are one of the key elements of endothelial dysfunction. This review contains contemporary data on implementation, regulation and disturbances of endothelial function. Within the framework of this study, vasomotor reactions are regarded as a two-component system with reception of the stimulus by endothelial cells on the first stage and transmission of the relevant signal to smooth muscle cells on the second stage. Special attention is paid to reception of biochemical, local and systemic humoral signals by endothelial cells. The mechanisms of endothelium-dependent vasorelaxation realized by nitric oxide, prostacycline, endothelium-derived hyperpolarizing factors are discussed in a separate section. In the section devoted to vasoconstrictor function of endothelium, we describe physiological and pathological role of endothelin 1 and arachidonic acid metabolites which provide contraction of smooth musculature of vascular wall.

Keywords: endothelium, vasomotor function of endothelium, vasodilation, vasoconstriction, endothelial dysfunction