

Abstract

Oleshko T.B., Sotnikov D.D.
*Sumy State University,
2, Rymkogo-Korsakova st.,
Sumy, 40007, Ukraine*

ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATHOGENESIS OF ISCHEMIC STROKE (REVIEW OF LITERATURE)

Ischemic stroke together with ischemic heart disease and onco-pathology continues to hold leading position among causes of morbidity, mortality and invalidization of population both in Ukraine and in the whole world. Endothelial dysfunction is an early feature of a stroke. That is why knowing of mechanisms that are the basis of its development is very significant. The most important function of endothelium is vasomotor tone regulation which is made by means of correlation between vasodilators and vasoconstrictors. During endothelial dysfunction the bioavailability of nitrogen oxide is decreased, thus vasodilatory effect of endothelium is violated. An important change is increasing of products and biological activity – endothelin-1. It performs its influence through activation of specific ETA and ETB-receptors. Effect of endothelin-1 is determined by localization of receptors and correlations between them. The basic action principle of endothelin-1 is increasing of internal cellular concentration of calcium. It causes strong contraction of unstriated muscles as well as coagulants activation.

Imbalance in factor system of endothelial vascular innervation evidences endothelium-dependent mechanisms of ischemic stroke pathogenesis.

Key words: ischemic stroke, endothelial dysfunction, nitrogen oxide, endothelin-1.

Corresponding author: *oleshko.tanya1989@gmail.com

Резюме

Олешко Т.Б., Сотніков Д.Д.
*Сумський державний
університет,
вул. Римського-Корсакова, 2,
Суми, 40007, Україна*

РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Ішемічний інсульт поряд з ішемічною хворобою серця та онкопатологією продовжує утримувати лідируючі позиції серед причин захворюваності, смертності та інвалідизації населення як в Україні так і в цілому світі. Дисфункція ендотелію є ранньою ознакою інсульту. Тому знання механізмів, що лежать в основі її розвитку мають велике значення. Найважливішою функцією ендотелію є регуляція судинного тону, яка здійснюється за рахунок співвідношення між вазодилататорами та вазоконстрикторами. При ендотеліальній дисфункції зменшується біодоступність оксиду азоту, а отже порушується судинорозширювальний ефект ендотелію. Важливою зміною також є збільшення продукції і біологічної активності – ендотеліну-1. Порушення балансу в системі факторів ендотеліальної вазорегуляції свідчить про ендотелій-залежні механізми патогенезу ішемічного інсульту.

Ключові слова: ішемічний інсульт, ендотеліальна дисфункція, оксид азоту, ендотелін-1.

Резюме**Олешко Т.Б., Сотников Д.Д.***Сумський державний університет,
ул. Римського-Корсакова, 2,
Сумы, 40007, Україна***РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Ишемический инсульт рядом с ишемической болезнью сердца и онкопатологией продолжает удерживать лидирующие позиции среди причин заболеваемости, смертности и инвалидизации населения как в Украине так и во всем мире. Дисфункция эндотелия является ранним признаком инсульта. Поэтому знания механизмов, лежащих в основе ее развития имеют большое значение. Важнейшей функцией эндотелия является регуляция сосудистого тонуса, которая осуществляется за счет соотношения между вазодилататорами и вазоконстрикторами. При эндотелиальной дисфункции уменьшается биодоступность оксида азота, а следовательно нарушается сосудорасширяющий эффект эндотелия. Важным изменением также является увеличение продукции и биологической активности - эндотелина-1. Нарушение баланса в системе факторов эндотелиальной вазорегуляции свидетельствует о эндотелий-зависимых механизмах патогенеза ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, эндотелин-1.

Автор, відповідальний за листування: *oleshko.tanya1989@gmail.com

Вступ

Судинні захворювання головного мозку є однією з найбільш важливих і складних проблем клінічної медицини, що обумовлено їх значною поширеністю, високою інвалідністю і смертністю [1].

У структурі судинних захворювань головного мозку саме ішемічний інсульт є однією з найпоширеніших клінічних форм гострого порушення мозкового кровообігу. За даними міжнародних мультицентрових досліджень, співвідношення ішемічних і геморагічних інсультів становить 80—85 та 15—20 % відповідно. Тому серед хворих з наслідками порушення мозкового кровообігу і вираженим ступенем інвалідності переважають особи, які перенесли його ішемічний варіант.

Щорічно у світі реєструють від 10 до 15 млн випадків первинного чи повторного інсульту [2, 35]. Щорічно в Україні діагностується 3 млн. випадків цереброваскулярної патології (ЦВП), при чому на частку інсультів у її структурі припадає 3,3 % [4]. Захворюваність на мозковий інсульт у нашій країні суттєво перевищує аналогічні показники в розвинутих країнах світу і становить 31% у нозологічній структурі всіх форм цереброваскулярних хвороб. Аналіз динаміки захворюваності на інсульт в Україні за останні 10 років свідчить про несприятливу тенденцію до її зростання, яка набула значної інтенсивності за останні 2 роки [16]. Частота вини-

кнення інсульту в Україні за даними різних авторів варіює від 110 до 130 тис. випадків на протязі року [3, 29, 40, 51]. Захворюваність на ЦВП в Північно-Східному регіоні порівняно нижча ніж в інших регіонах України. Серед областей Північно-Східного регіону найнижчий рівень захворюваності в Сумській області і складає 692,9 випадків на 100 тис. населення [7].

Кожні 5 хвилин в одній людині в нашій країні розвивається інсульт і кожні 12 хвилин один з хворих помирає від інсульту. Статистичні дані свідчать, що 30-40% пацієнтів з інсультом в Україні вмирають продовж одного місяця і біля половини впродовж одного року, 20-40% стають інвалідами і лише менше 20% повертаються до повноцінного життя [5].

Ішемічний інсульт - це гостре порушення мозкового кровообігу, яке супроводжується структурно-морфологічними змінами в тканині мозку і стійким неврологічним дефіцитом.

Ішемічний інсульт є патологічним процесом, що виникає внаслідок негативного впливу на головний мозок цілого ряду факторів ризику. За результатами Фремінгемського дослідження фактори ризику поділяють на достовірно доведені та ймовірні. Практичне значення має поділ факторів ризику на модифіковані та немодифіковані [2]. До немодифікованих факторів відносять вік, стать, спадковість, до модифікованих – артеріальну гіпертензію, тютюнопаління, порушення серцевого ритму, цукровий діабет, гіпер-



холістеринемію, зловживання алкоголем, надмірну масу тіла, гіподинамію та транзиторні ішемічні атаки в анамнезі.

Головний мозок, маса якого у дорослої людини становить лише 2 % від загальної маси тіла, за 1 хвилину отримує 750 – 850 мл крові, майже 20 % всього кисню, що потрапляє в організм, і приблизно стільки ж глюкози. У фізіологічних умовах за 1 хв кожні 100 г тканини головного мозку отримують 55 – 60 мл крові, споживають 3 – 5 мл кисню [1, 6]. Постійне надходження кисню та глюкози необхідне для збереження енергетичного субстрату мозку, функціонування нейронів та підтримання їх інтегративної функції.

Концепція порогового ішемічного кровотоку є однією з сучасних концепцій патогенезу ішемічного інсульту. Первинна реакція виникає при зменшенні мозкового кровотоку нижче 55 мл/100 г речовини мозку за 1 хв і проявляється гальмуванням синтезу білка. Зменшення мозкового кровообігу нижче 35 мл/100 г/хв стимулює анаеробний гліколіз, нижче 20 мл/100 г/хв викликає надлишкове вивільнення збуджуючих нейротрансмітерів, запускає порушення енергетичного обміну. Виділяють верхній ішемічний поріг, або поріг втрати електричної функції з кровотоком менше 20 мл/100 г речовини мозку за 1 хв, нижче якого порушуються функції нейронів: припиняється електрична активність у клітинах кори, зменшується амплітуда викликаних потенціалів з ділянки фокальної ішемії, порушується синаптична передача. Критичним порогом для необоротного пошкодження нейронів вважають зниження мозкового кровообігу менше 10 мл/100 г за 1 хв. Такий ступінь ішемії розглядають як нижній ішемічний поріг енергетичного ураження або поріг втрати клітинного іонного гомеостазу. Відбувається різке метаболічне порушення в епіцентрі ішемії: аноксічна деполяризація клітинних мембран, розвивається цитотоксичний (обмінний) набряк мозку. Внаслідок цього виникають необоротні uszkodження нейронів і клітин нейроглії — некроз, апоптоз [1, 6, 8].

Другою не менш важливою концепцією патогенезу ішемічного інсульту є концепція ішемічної напівтіні. За даною концепцією зона церебральної ішемії не є однорідною.

Ділянка мозку з найбільш вираженим зниженням мозкового кровообігу (менше 10 мл/100г/хв) – «ядро» мозкового інфаркту, зазнає незворотного uszkodження за рахунок некрозу

дуже швидко (на протязі 6-8 хв). На протязі декількох годин «ядро» інсульту оточене ішемізованою, але живою тканиною (з рівнем кровотоку до 20мл/100г/хв) – це зона «ішемічної напівтіні», або пенумбри. Порушення функції нейронів у ній мають оборотний характер. Хоча клітини знаходяться у стані ризику функціональних порушень, кровотік знаходиться між двома порогоми і відповідає «мізерній» перфузії. Тобто відновивши мозковий кровотік в зоні пенумбри можна запобігти «доформуванню» вогнища некрозу та зменшити неврологічний дефіцит. Якщо це не вдається зробити, клітини ішемічної напівтіні гинуть за механізмом апоптозу, а зона інфаркту розширюється [1, 2, 8, 41, 48].

До провідних патогенетичних механізмів при гострій ішемії головного мозку відносять: виснаження клітинних енергетичних ресурсів, надмірне накопичення збудливих амінокислот та пов'язана з цим ексайтотоксичність, утворення активних форм кисню з розвитком оксидантного стресу, функціональні зміни гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) та його складової – ендотелію церебральних судин, реакція стрес-реалізуючої імунонейроендокринної системи на uszkodження головного мозку [8].

Раптове зменшення перфузії головного мозку призводить до значного обмеження надходження в мозкову тканину основних енергетичних субстратів — кисню та глюкози. Мозок забезпечується енергією в результаті окислення глюкози та утворення АТФ (окислення 1-ї молекули глюкози дає 38 молекул АТФ). Оскільки при ішемії мозку вміст кисню в крові недостатній для аеробного окислення глюкози, то запускається анаеробний шлях розщеплення глюкози, який лише частково компенсує енергетичні потреби мозку (анаеробне розщеплення 1-ї молекули глюкози дає лише 2 молекули АТФ).

При ішемії рівень АТФ зменшується у 19 разів, в порівнянні з аеробним окисненням такої ж кількості глюкози. Енергетичний дефіцит призводить до порушення функції Na/K – насоса. Порушення активного іонного транспорту призводить до пасивного відтоку K^+ з клітин та притоку Ca^{2+} до клітини, внаслідок чого відбувається деполяризація клітинних мембран.

Гостра ішемія зумовлює надмірне утворення нейронами глутамату. За фізіологічних умов глутамат є збуджувальним медіатором і міститься в багатьох нейронах мозку. Нейрони та клітини нейроглії поглинають зайвий глутамат



із міжклітинного простору, але клітини ішемічної напівтіні не мають для цього енергії (тканинної АТФ). Глутамат у великій кількості спричиняє перезбудження постсинаптичних рецепторів, що отримало назву – глутаматна ексайтотоксичність [8, 9, 52]. Внаслідок зв'язування глутамату з NMDA-рецепторами відбувається «шокове» відкриття кальцієвих каналів та масивний приток Ca^{2+} у клітини [32]. Ca^{2+} в цитоплазмі викликає контрактуру фібрилярних структур та пошкодження мітохо-

ндрій, що в свою чергу підвищує рівень цитохрому С. Внаслідок цього відбувається активація каспази, що призводить до гибелі клітини за механізмом апоптозу. Також Ca^{2+} сприяє активації протеаз, фосфоліпаз (активує фосфоліпазу A_2 , яка володіє детергентною дією на мембрану), NO-синтази [11]. Це призводить до зростання рівня оксиду азоту та вільних радикалів, розвитку оксидантного стресу та загибелі клітин.

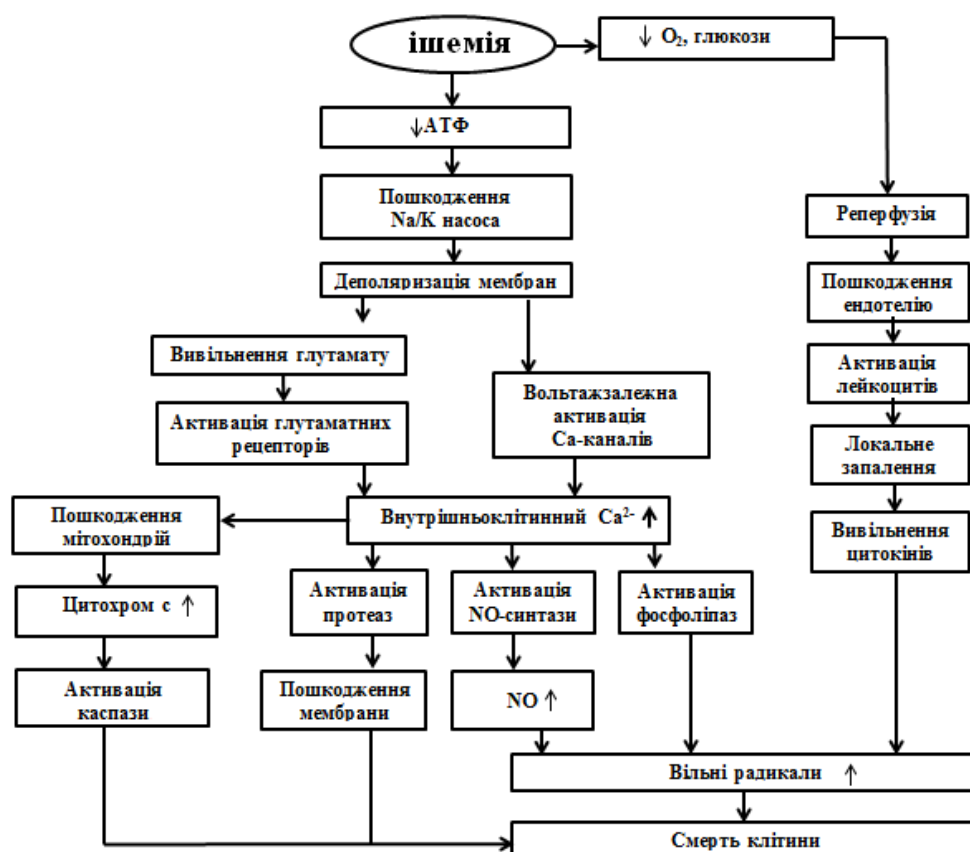


Рис.1. Патобіохімічні механізми ішемічного ураження (за Donnan, 2005)

Іноді реперфузія призводить до більшого тканинного пошкодження, ніж її відсутність. При реперфузії ішемізованих ділянок головного мозку кисень, що з'являється в тканинах, вступає в реакцію з проміжними компонентами дихального ланцюга з утворенням супероксид-аніону, тобто відбувається підвищене утворення активних форм кисню при реоксигенації мозку – «кисневий парадокс» [1, 8, 53].

У патогенезі ішемічного інсульту провідну роль відіграє ендотеліальна дисфункція.

Ендотелій, за класичним визначенням, - це моношар спеціалізованих клітин, які вистилають зсередини кровеносні та лімфатичні суди-

ни, порожнини серця. На сучасному етапі ендотелій вважають складною метаболічною системою та активно функціонуючим органом. Виявилось, що ендотелій судин не просто селективний бар'єр між кров'ю і тканинами, а й найбільша в організмі залоза внутрішньої секреції [9, 12, 13].

Щоб зрозуміти масштаб важливості ендотелію достатньо сказати, що в організмі людини масою 70 кг - 1 трильйон ендотеліальних клітин загальною масою 1,5-1,8 кг (приблизно відповідає масі печінки). Безперервний моношар клітин ендотелію становитиме 7 км у довжину, або

займе площу одного футбольного поля чи шести тенісних кортів [10, 12].

В залежності від локалізації виділяють три види ендотеліального покриття: ендотелій суцільного, фенестрованого та синусоїдного типу [9, 14]. Ендотелій суцільного типу найбільш поширений, клітини щільно прилягають одна до одної. Такий тип ендотелію характерний для капілярів скелетних м'язів, а також для капілярів які формують гематоенцефалічний бар'єр. Фенестрований ендотелій містить стоншені ділянки – фенестри, які полегшують обмін речовин між кров'ю та тканиною. Такий ендотелій знаходиться в клубочках нирок, ендокринних залозах, ворсинках кишечника, печінці. Синусоїдний ендотелій характеризується наявністю щілин між клітинами, базальна мембрана також перфорована. Синусоїдний ендотелій знаходиться в органах, де відбувається обмін клітинами, наприклад кістковий мозок.

До основних функцій ендотелію відносять: бар'єрна (ендотелій відділяє кров від власне тканини судинної стінки), транспортна (забезпечення дифузії, фільтрації та мікровезикулярного транспорту), метаболічна (участь у процесах обміну речовин та енергії), підтримання тромборезистентності (синтез сполук, які забезпечують тромборезистентність та процеси гемостазу при порушенні цілісності ендотеліального шару), взаємодія з іншими типами клітин (з гладкими міоцитами й макрофагами судинної стінки, форменими елементами крові), регуляція судинного тону (гемодинамічні чинники, біологічно активні речовини, гормони, фармакологічні агенти впливають на стан скорочення гладких м'язів судинної стінки не прямо, а опосередковано – через ендотеліальні клітини, які вивільнюють, залежно від характеру стимулу, вазодилататорні або вазоконстрикторні речовини) [15].

Ендотеліальна дисфункція – це дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, антипроліферативних, ангіопротекторних факторів (оксид азоту, простагліцину, тканинний активатор плазміногену та ін.) і вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних, прозапальних субстанцій (ендотелін, тромбоксан A_2 , супероксида-ніон, інгібітор тканинного активатора плазміногену, цитокіни та ін.) [10, 14, 17, 18, 28, 42].

Фактори ризику судинних захворювань рано чи пізно порушують баланс ендотеліальних судинних агентів, що в подальшому реалізується в ініціюванні і прогресуванні патологічних змін

судин, в тому числі церебральних [14]. Дисфункція ендотелію може бути самостійною причиною порушення кровообігу, оскільки провокує ангіоспазм чи тромбоз судин, а з іншого боку порушення регіонарного кровообігу (наприклад ішемія) можуть призводити до ендотеліальної дисфункції.

До основних причин дисфункції ендотелію відносять: гемодинамічні фактори (пристінкова напруга зсуву), дисліпідемія (гіперхолестеринемія), гіпергомоцистеїнемія, асиметричний диметиларгінін, гіперглікемія, вільнорадикальне пошкодження ендотелію, екзогенні та ендогенні інтоксикації, вікові зміни [18, 19, 20].

Ендотеліальна дисфункція проходить декілька фаз:

1. Фаза компенсації – підвищення секреторної активності ендотеліоцитів в умовах зростаючих вимог до судинної системи.

2. Фаза субкомпенсації – (зворотня) порушення бар'єрної функції ендотелію, підвищення проникності для моноцитів, прозапальних цитокінів, ендотеліну та ін.

3. Фаза декомпенсації – структурно-метаболічне виснаження ендотелію. Відбувається функціональне згасання, загибель і десквамація клітин, пригнічення їх регенерації [8].

Основним проявом ендотеліальної дисфункції є порушення рівноваги між вазодилатацією і вазоконстрикцією [21, 34]. Баланс у системі вазорегуляції забезпечується фізіологічними антагоністами: оксидом азоту та ендотеліном-1.

Проривом у вивченні ендотелію було виявлення ендотеліального фактора релаксації судин - оксиду азоту (NO) [22, 33, 39].

Під впливом певних факторів в клітинах ендотеліоцитів збільшується концентрація іонів Ca^{2+} . Утворюється комплекс кальмодулін – $[Ca^{2+}]$, який активує NO-синтазу (NOS), під впливом якої відбувається утворення оксиду азоту. Субстратом для оксиду азоту є L-аргінін – незамінна амінокислота [36]. Утворившись під впливом NO-синтази оксид азоту активує гуанілатциклазу в гладком'язевих клітинах яка стимулює синтез циклічного ГМФ, внаслідок чого відбувається вазодилатація.

Виділяють три типи NO-синтази. NOS 1-го типу – нейрональна. Найбільше її виявлено в нервовій тканині, але також знаходиться в скелетних м'язах, кардіоміоцитах, епітелії бронхів. Регулюється внутрішньоклітинним рівнем кальцію. NOS 2-го типу – індукційна. Основним її джерелом є макрофаги, але також міститься в

гладком'язових клітинах, гепатоцитах, кардіоміоцитах. Не залежить від рівня кальцію. NOS 3-го типу – ендотеліальна. Названа за місцем виявлення. Регулюється вмістом кальцію.

За фізіологічних умов оксид азоту підтримує тонус судин у спокої та забезпечує неадгезивність ендотелію по відношенню до формених елементів крові. Це так звана базальна секреція, яка відбувається при активації NOS 3-го типу. У відповідь на приток крові, гіпоксію, викид в кров ацетилхоліну, норадреналіну, внаслідок зміни напруги зсуву виникає стимульована секреція NO [8, 10].

Фізіологічне функціонування ендотелію відрізняється безперервною базальною секрецією оксиду азоту, що підтримує тонус судин. Вважається, що порушення фізіологічних концентрацій оксиду азоту відіграє важливу роль в механізмах ініціації та прогресування ендотеліальної дисфункції.

Внаслідок активації ендотеліальної NO-синтази відбувається секреція оксиду азоту на фізіологічному рівні, здійснюється цитопротективний вплив на організм. Це супроводжується вазодилатацією, зниженням клітинної проліферації, зниженням адгезії та агрегації тромбоцитів.

При активації нейрональної та індукційної NO-синтази відбувається гіперпродукція оксиду азоту і здійснюється цитотоксичний вплив. Пригнічується ендотеліальна NO-синтаза, утворення токсичних речовин при взаємодії з супероксиданіоном, пригнічення мітохондріального дихання і як наслідок загибель клітини [8, 31, 44, 45].

Ендотелін-1 – є біциклічним поліпептидом. Попередником є неактивний преендотелін, від якого під дією специфічної ендопептидази відщеплюється big-ендотелін. Big-ендотелін розщеплюється під впливом ендотелінперетворюючого ферменту і утворюється ET-1. У здорових людей його концентрація в крові складає 0,03 – 0,3 пмоль/мл. Вазоконстрикторний потенціал ендотеліну-1, який вважається найбільш активною ізоформою ендотелінів, в 10 разів вищий ніж у ангіотензину II [9]. Основна кількість ендотеліну-1 продукується ендотелієм судин, але також синтезується астроцитами, гепатоцитами, гладком'язовими клітинами аорти, епітеліальними клітинами нирок, клітинами бронхіальних залоз та ендометрію. ET-1 не депонується внутрішньоклітинно, за нормальних умов

синтезується в низьких дозах і майже весь інактивується в легенях [9, 27].

Ендотелін-1 здійснює свій вплив через активацію специфічних рецепторів: ET_A і ET_B-рецепторів. Рецептори ендотеліну-1 є трансмембранними білками. ET_A-рецептори переважають в гладком'язових клітинах і відсутні в ендотеліальних клітинах. Взаємодія ендотеліну-1 з ET_A-рецепторами викликає стійку вазоконстрикцію і проліферацію гладком'язових клітин. Більша частина ET_B-рецепторів розташована в мембрані ендотеліальних клітин, хоча є і в гладком'язових клітинах. Стимуляція ET_B-рецепторів сприяє утворенню оксиду азоту і простагліну, які викликають розширення судин, в той час частина ET_B-рецепторів, що розташовані на гладком'язових клітинах сприяють вазоконстрикції. Таким чином, чистий ефект ендотеліну-1 визначається локалізацією рецепторів і балансом між ET_A і ET_B – рецепторами [23, 24, 26].

В фізіологічних умовах спрацьовує механізм авторегуляції між вазодилаторами і вазоконстрикторами: ET-1 синтезується у дуже низьких дозах, що за механізмом негативного зворотнього зв'язку стимулює синтез NO. В іншому випадку ендотелін-1 взаємодіє з специфічними рецепторами викликаючи стійку вазоконстрикцію.

Основою дії ендотелінів є збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію. Тому виникає сильне скорочення гладких м'язів судин а також активація коагулянтів (тромбоутворення) [9].

У хворих з церебральним ішемічним інсультом відбувається порушення балансу в системі факторів ендотеліальної вазорегуляції – оксиду азоту та ендотеліну-1, що свідчить про ендотеліозалежні механізми патогенезу даного захворювання [22, 37, 43].

Підвищення плазмової концентрації ендотеліну-1 є маркером гострого церебрального інфаркту [25, 30, 38, 47]. Також зміни рівня ендотеліну-1 відбуваються у хворих з кардіоемболічним інсультом на фоні хронічної недостатності кровообігу [10]. Ще одним показником є зниження вмісту стабільного метаболіту оксиду азоту – нітриту в плазмі крові, що максимально було виражено у край тяжких хворих [8, 34, 44, 49, 50].

Таким чином дисфункція ендотелію відіграє провідну роль у патогенезі ішемічного інсульту. Тому вивчення молекулярно-генетичних меха-



нізмів функціонування вазодилататорних та вазоконстрикторних агентів є актуальним питанням сьогодення та, можливо, однією з най-

перспективніших можливостей запобігання даної судинної патології.

References (список літератури)

1. Віничук С.М. Гострий ішемічний інсульт. / С.М. Віничук, М.М. Прокопів. - Київ: Наукова думка, 2006. – 159с.
2. Зозуля І.С. Гострий період ішемічного інсульту: сучасний погляд на проблему / І.С. Зозуля, О.П. Мошенська // Український медичний часопис. — 2009. — № 4. — С. 67-73.
3. Завгородня А.Н. Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии / А.Н. Завгородня, В.А. Малахов // Український медичний часопис. – 2006. – №2(52). – С. 32-39.
4. Саєнко Я.А. Стан екстра- та інтракраніального кровообігу у хворих на цукровий діабет 1 типу / Я.А. Саєнко, А.В. Коваленко, Б.М. Маньковський // Український неврологічний журнал. – 2013. – №2. – С.39-42.
5. Чуйко Н.Я. Церебральні судини при ішемічному інсульті у хворих на метаболічний синдром // Морфологія. – 2013. – Том VII. – №2. С. 79–83.
6. Яхно Н. Н. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В 2-х т. — Т. 1 / Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман. — 2-е изд., перераб и доп. — М.: Медицина, 2001. — с. 744.
7. Котвіцька А.А. Оцінка епідеміологічного стану судинно-мозкових захворювань серед населення України та шляхи його покращення / А.А. Котвіцька, І.О. Лобода // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013.- № 2(28). С.74-80.
8. Ішемічний інсульт. Обрані сторінки патогенезу та лікування: Монографія / [В.О. Малахов та [ін.]. – Харків : ТОВ «ЕДЕНА», 2010. – 154с.
9. Эндотелий. Функция и дисфункция / [З.А. Лупинская, А.Г.Зарифьян, Т.Ц.Гурович, С.Г. Шлейфер.]. – Б.: КРСУ, 2008. – 373 с.
10. Проблема оксиду азоту в неврології: Монографія / [В.О. Малахов та [ін.]. – Суми : Видавництво СумДПУ ім. А.С.Макаренка, 2009 р. – 242 с.
11. Атаман О.В. Патолофізіологія : в 2 т. Т1. Загальна патологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. – Вінниця : Нова книга, 2012. – 592с. : іл.
12. Каде А.Х., Физиологические функции сосудистого эндотелия / А.Х. Каде, С.А. Занин, Е.А. Губарева, А.Ю. Туровая, Ю.А. Богданова, С.О. Апсалямова, С.Н. Мерзлякова // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 611–617.
13. Rajendran P. The Vascular Endothelium and Human Diseases / P. Rajendran, T. Rengarajan, J. Thangavel, Y. Nishigaki, D. Sakthisekaran, G. Sethi, I. Nishigaki // International Journal of Biological Sciences. – 2013. – № 9(10). – P. 1057-1069.
14. Волошин П.В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П.В. Волошин, В.А. Малахов, А.Н. Завгородня. – Харьков, 2006. – 92 с.
15. Атаман О.В. Венозна стінка: загальнотеоретичні й експериментальні аспекти. – Суми: Видавництво СумДУ, Ангіо, 2001. – 248с.; іл. 115, табл. 40, бібліог.: с. 222 – 243.
16. Зозуля А.І. Основні завдання покращення надання медичної допомоги при церебральному інсульті / А.І. Зозуля, І.С. Зозуля // Український медичний часопис. – 2014. – № 4(102). – VII/VIII. – С. 114-118.
17. Курьшева Н.И. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе глаукомы / Н.И. Курьшева, М.А. Царегородцева // Глаукома. – 2011. – № 1. – С. 58-63.
18. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции / Л.Ф. Коноплева // Therapia. – 2011. – № 3(56). – С. 26-30.
19. Мостбауер Г.В. Сосудистое старение: механизмы развития и модификация / Г.В. Мостбауер // Therapia. – 2012. – № 9(72). – С. 42-47.
20. Шишкин А.Н. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / А.Н. Шишкин, М.Л. Лындина // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 4. – С. 315-319.
21. Кузьминова Н.В. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью / Н.В. Кузьминова, В.К. Серкова // Український терапевтичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 21-27.
22. Волошин П.В. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом : пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции / П.В. Волошин, В.А. Малахов,



- А.Н. Завгородняя // Міжнародний неврологічний журнал. – 2007. № 2(12).
23. Böhm F. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease / F. Böhm, J. Pernow // Cardiovascular Research. – 2007. – Vol. 76. – P. 8-18.
 24. Edvinsson L. Cerebrovascular endothelin receptor upregulation in cerebral ischemia / L. Edvinsson // Current Vascular Pharmacology. – 2009. – Vol. 7. – P. 26-33.
 25. Завгородняя А.Н. Эндотелинпродуцирующая функция сосудистого эндотелия при церебральном ишемическом инсульте / А.Н. Завгородняя // Український вісник психоневрології. – 2006. – № 3(48) – С. 16-18.
 26. [Koyama Y.](#) Endothelin systems in the brain: involvement in pathophysiological responses of damaged nerve tissues / BioMolecular Concepts. – 2013. – Vol. 4. – P. 335–347.
 27. Попов Е.В. Эндотелины: происхождение, физиологические эффекты и возможная роль в патологии / Е.В. Попов // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – №5. – С. 3-13.
 28. From endothelial dysfunction to atherosclerosis / S. Sitia, L. Tomasoni, F. Atzeni [et al.] // Autoimmun.Rev. – 2010. – Vol. 9, № 12. – P. 830-834.
 29. Тяглый С.В. Эндovasкулярные методы в лечении и профилактике цереброваскулярной патологии / С.В. Тяглый // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 58-61.
 30. Серкова В.К. Инструментальні і біохімічні показники функції судинного ендотелію у пацієнтів з різними клінічними варіантами перебігу ішемічної хвороби серця / В.К. Серкова, Г.В. Побережна // Кровообіг та гемостаз. –2010. – № 3. – С. 42-47.
 31. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А.В. Бабушкина // Укр. Мед. Часопис. – 2009. – № 6 (74). – XI/XII. – С. 43-48.
 32. Яворская В.А. Коррекция когнитивных нарушений у больных с сосудистыми церебральными расстройствами / В.А. Яворская, О.Б. Бондарь, Т.Х. Михаелян, Ю.В. Першина, Б.Е. Бондарь // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С.16-21.
 33. Раваева М.Ю. Роль оксиду азота в розвитку ендотеліальної дисфункції // М. Ю. Раваева, О. М. Чуян, Н. А. Древетняк // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В. І. Вернадського. Серія «Біологія, хімія». – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 147-157.
 34. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi [et al.] // Circ. J. – 2009. – Vol. 73 (3). – P. 411-418.
 35. Зозуля І.С. Інсульт: стратегія і тактика надання медичної допомоги / І.С. Зозуля, В.І. Цимбалюк, А.І. Зозуля // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 5(91). – IX/X. – С.36-39.
 36. Chhabra N. Endothelial dysfunction – a predictor of atherosclerosis / N. Chhabra // Internet Journal of Medical Update. – 2009. – Vol. 4(1). – P.33-41.
 37. Blum A. Endothelial dysfunction and procoagulant activity in acute ischemic stroke /A. Blum, V. Vaispapir, L. Keinan-Boke, S. Soboh, H. Yehuda, S. Tamir // Journal of Vascular and Interventional Neurology. – 2012 – Vol. 4(1). – p.33-39.
 38. Завгородняя А.Н. Структурные особенности сосудистого эндотелия при острых церебральных ишемиях / А.Н. Завгородняя // Международный медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С.21-24.
 39. Трещинская М.А. Патогенетически обоснованный подход к превентивной терапии при цереброваскулярной патологии / М.А. Трещинская, Ю.И. Головченко, К.Н. Игрунова, Д.В. Ватлицов, Т.М. Рябиченко, О.А. Ключникова, А.Ю. Гончар, И.В. Курочкин // Укр. мед. часопис. –2014. – №4(102). – VII/VIII. – С.77-81.
 40. Стафинова Е. А. Аномалии интрацеребральных и прецеребральных артерий и их роль в развитии ишемического инсульта у пациентов молодого возраста / Е. А. Стафинова, Ю. И. Коценко // Международный медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 17-20.
 41. Donnan G.A. Stroke / G.A. Donnan, M. Fisher, M. Macleod, S.M. Davis // Lancet. – 2008. – Vol. 371. – P.1612-1623.
 42. Медведев Н.В. Эндотелиальная и миокардиальная дисфункция как маркеры ускоренного старения сердечноvascularной системы на фоне артериальной гипертензии и эндогенного воспаления при старении / Н.В. Медведев, Н.К. Горшунова // Кровообіг та гемостаз. – 2012. – № 1(2). – С.141-145.
 43. Малахов В.А. Система оксида азота при церебральном ишемическом инсульте : некоторые патогенетические аспекты / В.А. Мала-



- хов, А.Н. Завгородня // Укр. мед. Часопис. – 2007. – № 2(58). – III/IV. – С. 97-100.
44. Расулова Х. А. Некоторые молекулярные механизмы развития ишемического инсульта / Х. А. Расулова // Международный медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С.22-29.
45. Кравченко Н.А. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / Н.А. Кравченко, Н.В. Ярмыш // Цитология и генетика. – 2008. – № 4. – С. 69-79.
46. Nagayoshi M. Social network, social support, and risk of incident stroke atherosclerosis risk in communities study / M. Nagayoshi, S.A. Everson-Rose, H. Iso, T.H. Mosley Jr, K.M. Rose, P.L. Lutsey // Stroke. – 2014. – Vol. 45. – P. 2868-2873.
47. Завгородня Г.М. Діагностичні критерії та медикаментозна корекція церебрального ішемічного інсульту з урахуванням структурно-функціонального стану судинного ендотелію : автореф. дис. ... на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.15 „Неврологічні хвороби” / Г.М. Завгородня. – Харків, 2007. – 25с.
48. Мошенська О.П. Фатальний ішемічний інсульт: особливості найгострішого періоду / О.П. Мошенська // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 1(81). – I/II. – С. 95-100.
49. Перцева Н.О. Кореляції між клініко-лабораторними і морфологічними параметрами ендотеліальної дисфункції та судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих на цукровий діабет 2 типу з артеріальною гіпертензією на тлі поганої компенсації глікемії / Н.О. Перцева // Патологія. – 2014. – №3 (32). – С. 22–28.
50. Анисеева Т.В. Эндотелиальная функция сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий / Т.В. Анисеева // Кровообіг та гемостаз. – 2010. – № 3. – С. 48-52.
51. Мищенко Т. С. Факторы риска и клинические особенности у больных с различными подтипами ишемического инсульта / Т. С. Мищенко, Н. В. Овсянникова, В. В. Лебединец // Международный медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С.27-32.
52. Moskowitz M. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. / M.A. Moskowitz, E.H. Lo, C. Iadecola // Neuron. – 2010. – Vol. 67(2). – P. 181–198.
53. Murray K.N. Systemic Inflammation Impairs Tissue Reperfusion Through Endothelin-Dependent Mechanisms in Cerebral Ischemia / K.N. Murray, S. Girard, W.M. Holmes, L.M. Parkes, S.R. Williams, A.R. Parry-Jones, S.M. Allan // Stroke. – 2014. – Vol. 45. – P. 3412-3419.

(received 16.05.2015, published online 30.06.2015)

(отримано 16.05.2015, опубліковано 30.06.2015)

