



УДК 616.15-008.1

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

И.Л. ЛОКТИОНОВА¹, М.В. ПОКРОВСКИЙ²
В.А. РАГУЛИНА¹, Л.В. ТИТАРЕВА¹
Т.А. ДЕНИСЮК¹, Е.В. СТУПАКОВА¹
М.В. КОРОКИН², К.В. САРОЯН²
С.А. ЛОСЕНКО¹

¹⁾ Курский государственный
медицинский университет

²⁾ Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

e-mail: mpokrovsky@yandex.ru

В статье изложены современные представления о биологической роли сосудистого эндотелия в организме, механизмах регуляции его активности и нарушениях функции при отдельных видах инфекционной патологии.

Ключевые слова: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, инфекционная патология.

Исследование патогенетических механизмов различных заболеваний, в том числе инфекционных, с целью разработки методов фармакологической коррекции этих состояний в настоящее время вызывает все больший интерес. В этой связи, особое внимание авторами уделяется состоянию функции сосудистого эндотелия, поскольку его биологическая роль при ряде заболеваний изучена недостаточно, а роль нарушений функционирования сосудистого эндотелия в реализации основных клинических симптомов инфекционного заболевания и его осложнений может быть весьма существенной. Кроме того, применение патогенетически обоснованных методов фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции при каждой отдельно взятой инфекционной патологии позволит улучшить результаты лечения таких пациентов [4, 22, 24].

Однако прежде чем рассматривать частные нарушения функции эндотелия при патологии, необходимо четко представлять себе нормальную роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности.

Впервые в литературе о функциональной активности сосудистого эндотелия было заявлено в статье соавторов Furchgott и Zawadzki (1980). Исследования показали, что эндотелий – это не только покров, действующий как пассивный барьер между кровью и тканями. Среди его многочисленных функций указывалось на способность регулировать состояние тканевого гомеостаза и участие в регуляции кровотока. По этой причине было сделано предположение, что эндотелий сосудов является самой крупной и важной эндокринной железой в организме [9, 28, 44, 48, 53, 54, 69, 80].

Основная роль сосудистого эндотелия в организме. Если суммировать большинство имеющихся литературных данных, то множество функций эндотелия можно определить следующим образом.

1. Способность к выделению вазоактивных агентов (оксида азота (NO)), эндотелиального гиперполяризующего фактора релаксации (ЭГФР), эндотелина, ангиотензина I (AI), возможно, ангиотензина II (AII), простаглицина, тромбосана [20, 84].

2. Препятствие коагуляции и участие в фибринолизе: тромборезистентная поверхность эндотелия (одинаковый заряд поверхности эндотелия и тромбоцитов), а также образование простаглицина и NO, естественных дезагрегантов, тканевого активатора плазминогена (ТАП), экспрессия на поверхности клеток эндотелия тромбомодулина (белка, способного связывать тромбин) и гепариноподобных гликозаминогликанов, препятствуют агрегации тромбоцитов на поверхности эндотелия и формированию тромба [1].

3. Участие в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета. Эндотелиоциты способны выполнять роль антигенпредставляющих клеток, экспрессируя на



своей поверхности антигены, представлять их Т-лимфоцитам и секретировать интерлейкин-1 [63].

4. Ферментативная активность. Известно, что на поверхности эндотелия экспрессируется ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), осуществляющий конверсию AI в AII [2, 10].

5. Участие в регуляции роста гладкомышечных клеток путем секреции эндотелиального фактора роста (ЭФР) и гепариноподобных ингибиторов роста [42].

6. Защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных влияний, обусловленных: гипоксией, гемодинамической перегрузкой, возрастными изменениями, свободнорадикальным повреждением, дислипотеинемией, действием цитокинов, гипергомоцистеинемией, гипергликемией, гипертензией, эндогенными (почечная, печёночная недостаточность) и экзогенными интоксикациями (курение) и т.д. [31, 33, 41].

7. Регуляция сократимости сосудистой стенки. В таблице представлены основные эндотелиальные факторы, регулирующие сосудистый тонус.

Таблица

Основные эндотелиальные вазоконстрикторные и вазодилатирующие факторы

| Эндотелиальные факторы, регулирующие сосудистый тонус | | Факторы эндотелиального происхождения, потенцирующие вазоконстрикцию |
|---|---|---|
| вазодилатирующие | вазоконстрикторные | |
| Простациклин Гиперполяризующий фактор релаксации Оксид азота Эндотелиальный натрийуретический пептид | Эндотелин-1 Ангиотензин II Простагландин F _{2α} Тромбоксан A ₂ Свободные радикалы Свободные жирные кислоты | Адгезивные молекулы Сосудистый фактор проницаемости E-селектин P-селектин Фактор Виллебранда Тромбомодулин, Цитокины |

При длительном чрезмерном воздействии различных повреждающих факторов происходит постепенное истощение компенсаторных возможностей эндотелиального покрова, что приводит к усилению патологической пролиферативной активности и избыточной готовности к вазоконстрикции [25, 45].

Универсальный механизм участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний многогранен и связан не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с участием в процессе атерогенеза, тромбообразования, защиты целостности сосудистой стенки и т.д. В упрощенном виде можно выделить 3 основных стимула, вызывающих «гормональную» реакцию эндотелиальной клетки [23, 51, 85]:

- 1) изменение скорости кровотока (увеличение напряжения сдвига);
- 2) тромбоцитарные медиаторы (серотонин, АДФ, тромбин);
- 3) циркулирующие и/или «внутристеночные» нейрогормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, гистамин и др.).

В норме в ответ на эти стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки, и в первую очередь NO, ЭГФР [44] и простациклина [15, 18].

Таким образом, эндотелиальная функция может быть определена как баланс противоположно действующих начал – релаксирующих и констрикторных факторов, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов и т.д., а эндотелиальная дисфункция (ЭД) – нарушение равновесия указанных противоположно действующих начал, нарушающих гемоваскулярный гомеостаз. При этом, большинством авторов в последнее время дисфункция эндотелия сводится к состоянию, при котором имеется недостаточная продукция оксида азота [16, 17, 32].

Патофизиологические этапы развития ЭД представляются многообразным комплексом соединяющихся и взаимообусловленных механизмов. Однако среди них есть наиболее распространенные, играющие ключевую роль в ее развитии.

Учитывая то, что NO-синтетическую активность эндотелия многие авторы считают основной, понимание функциональной активности эндотелиоцитов во многом объясняется продукцией этого биологически активного соединения.

Оксид азота вырабатывается в эндотелиальных клетках в результате реакции биосинтеза из аминокислоты L-аргинин при участии молекулярного кислорода, где

катализатором выступает фермент NO-синтаза: $L\text{-аргинин} + O_2 \rightarrow L\text{-цитруллин} + NO$. NO синтезируется тремя изоформами фермента NO-синтазы: двумя конститутивными – эндотелиальной и нейрональной и одной индуцибельной. Естественно, что в регуляции тонуса сосудистой стенки основную роль играет эндотелиальная конститутивная NO-синтаза (eNOS). Формирование оксида азота осуществляется в два шага с промежуточным образованием N-гидрокси-L-аргинина (NHA), который образуется в результате поглощения одной молекулы O_2 и двух электронов. Преобразование NHA в L-цитруллин и NO требует участия ещё одной молекулы O_2 и ещё одного электрона (рис.) [24, 36].

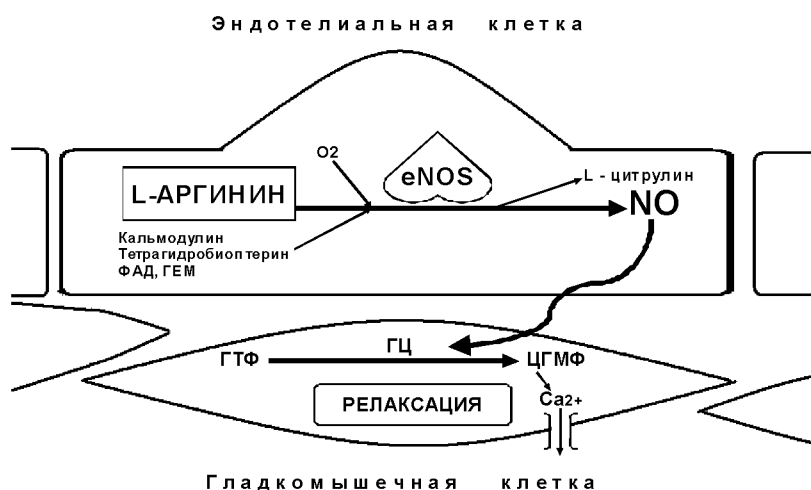


Рис. Схема участия L-аргинина в синтезе NO

Ресинтез L-аргинина из L-цитруллина катализируется аргининсукцинатсинтазой и аргининсукцинатлиазой [11, 60]. К переносчикам L-аргинина относятся CAT-1 и CAT-2 – ферменты-транспортёры катионных аминокислот [61]. Как и другие аминокислоты, L-аргинин участвует в синтезе белка. Неполимеризованный L-аргинин стимулирует секрецию гормонов: инсулина, соматотропина, пролактина, глюкагона. Аргиназа (2 изоформы), NOS (3 изоформы), аргининдекарбоксилаза, возможно, и другие ферменты, катализирующие превращение L-аргинина. К продуктам метаболизма L-аргинина (помимо NO) относятся мочевины, креатин, L-орнитин, L-цитруллин, L-пролин и др. [10, 61]. Не исключается и возможность независимого от NOS образования NO за счёт реакции между аргинином и перекисью водорода [38].

Эндотелиальная NO-синтетаза (eNOS) является гомодимером: каждый мономер содержит редуктазный участок, имеющий места связывания для флавиновых кофакторов – флавинадениндинуклеотида (FAD), флавинмоноклеотида (FMN) и для никотинамиддинуклеотидфосфата (NADPH). Редуктазный участок снабжает электронами оксидазный участок другого мономера, где L-аргинин окисляется. Перенос электронов контролируется кальций-кальмодулином в области между редуктазным и оксидазным участком (рис.). Фермент локализован в кавеолах (лакунообразных микроучастках эндотелиальных клеток плазматической мембраны 50-1000 нм), где она ассоциирована с кавеолином. В таком состоянии активность eNOS резко снижена [73]. Можно отметить 5 основных факторов, влияющих на скорость NOS-зависимого синтеза NO: 1) скорость транскрипции генов, ответственных за синтез NOS, с ДНК на матричную РНК (мРНК); 2) созреванием РНК-NOS; экспорт мРНК-NOS в клеточные локусы, в которых происходит синтез белка; 3) содержание макроэргических соединений в клетках, синтезирующих NO; 4) ферментная активность синтезированных молекул NOS, химическая устойчивость молекул NOS; 5) концентрация L-аргинина внутри клеток, синтезирующих NO. Факторы 1 и 2 влияют на количество синтезируемых молекул NOS, но не на их ферментную активность. Факторы 3, 4, и 5 – посттрансляционные [24].

Ещё одним из обязательных кофакторов для внутриклеточного синтеза NO из L-аргинина является тетрагидробиоптерин (BH₄), который необходим для гомодимеризации eNOS; кроме того, он регулирует редокс-состояние железа гема в процессе транспорта электронов, обеспечивая сопряжённую работу фермента и субстрата [57]. Хотя имеются исследования, которые демонстрируют способность L-аргинина изолированно преодолевать процесс дезинтеграции в работе NOS, возникающей при различных привходящих патофизиологических факторах [75]. В течение последних лет стало ясно, что зависимость сопряжённой реакции L-аргинина с BH₄ для биосинтеза NO не является абсолютной, так как и при отсутствии BH₄ происходит процесс остаточного окисления L-аргинина [13, 35].

Синтезированный в ходе происходящих в эндотелиоцитах реакций NO переходит в расположенные глубже миоциты стенок сосудов. На уровне клеток гладкой мускулатуры сосудов NO активирует растворимую гуанилатциклазу, в результате чего повышается содержание 3,5-циклического гуанозинмонофосфата, снижается концентрация кальция и наступают релаксация гладкомышечных клеток и вазодилатация [7, 43]. Кроме того, эндотелиальные факторы релаксации дают ряд важных системных эффектов, направленных на защиту сосудистой стенки и предупреждение тромбообразования: блокирование агрегации тромбоцитов, окисления липопротеидов низкой плотности, экспрессии молекул адгезии, адгезии моноцитов и тромбоцитов к стенке сосуда и т. д. [39].

Таким образом, если рассматривать дисфункцию эндотелия в контексте дефицита NO, то патогенетические звенья каждого конкретного заболевания, в том числе и инфекционного процесса, способные привести к дефициту NO, как раз и будут являться его причиной, которую необходимо корригировать.

Одними из основных эндогенных ингибиторов eNOS являются: N^G-диметил-аргинин или асимметричный диметиларгинин (ADMA) и N^G-мометил-L-аргинин (NMMA) [46]. В плазме крови содержание ADMA в 10 раз превышает уровень NMMA, поэтому наибольшее внимание привлечено к себе ADMA. Установлены два типа ферментов, которые метилируют L-аргинин: протеин-аргинин-метилтрансфераза (PRMT-1), катализирующая образование ADMA и NMMA, и PRMT-2, образующий симметричный диметиларгинин (SDMA) [81]. Последний является стереоизомером ADMA, но не оказывает влияния на eNOS. В дальнейшем были идентифицированы четыре различных изомера протеин-аргинин-метилтрансферазы на уровне белков и генома в клетках и тканях человека, которые различаются по субклеточной локализации, олигомеризации, субклеточной специфичности и механизмам действия: PRMT-1 (протеин-аргинин-N-метил-трансфераза-1), PRMT-2, PRMT-3 и HRMT-2 [58]. Главным источником метиловых групп, участвующих в различных реакциях метилирования, является S-аденозилметионин (промежуточный продукт в процессе превращения метионина в гомоцистеин [78]. Торможение же аденозилметионин-зависимых метилтрансфераз их ингибитором S-аденозилгомо-цистеином резко уменьшает образование ADMA в эндотелии капилляров [71].

Различные виды клеток обладают способностью вырабатывать ADMA, в том числе эндотелиоциты. ADMA выводится с мочой, но главным путем его метаболизма является разрушение диметиларгинин-диметиламиногидролазой (DDAH), которая гидролизует ADMA до образования диметиламина и L-цитруллина [76]. Две изоформы DDAH были идентифицированы и клонированы: DDAH-1, обнаруженная главным образом в тканях, в которых происходит экспрессия нейрональной NOS, и DDAH-II — в тканях, где имеет место экспрессия eNOS. Колокализация DDAH и NOS свидетельствует о том, что концентрация метиларгинина активно и специфично регулируется в клетках, генерирующих NO [65].

Избыточная продукция активных метаболитов кислорода (АМК) (супероксид-анион, гидроксильный радикал, гидроперекисный радикал, перекись водорода) также способна вызывать дисфункцию сосудистого эндотелия, так как именно они преодолевают систему антиоксидантной защиты, подвергая окислению и нарушая функции таких биологических макромолекул, как ДНК, белки, углеводы, липиды [82, 83].

Избыток АМК вызывает и другие изменения функций эндотелия сосудов: торможение эндотелийзависимой вазодилатации; увеличение синтеза адгезивных молекул, прилипание и проникновение моноцитов в сосудистую стенку, привлечение



провоспалительных белков и клеток; повышение агрегации тромбоцитов и тромбообразования, активности апоптоза и др. Иначе говоря, повышенное образование АМК при сосудистых нарушениях [47] сопровождается выраженной дисфункцией сосудистого эндотелия [59, 79, 82]. Они (особенно супероксид-анион – O_2^-) обладают способностью тормозить экспрессию и снижать активность eNOS, а также связывать NO, приводя к образованию высокотоксичного пероксинитрита ($ONOO^-$), вызывающего повреждение мембран и ДНК клетки, мутации, апоптоз, способствующего развитию воспалительных процессов и других нарушений [55].

Важнейшим фактором эндотелиальной дисфункции является хроническая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). По данным V. Dzau, 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани (10% – на плазму), среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место, поэтому гиперактивация РААС является неперенным атрибутом эндотелиальной дисфункции [50].

Участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез АП, оказывающего мощное вазоконстрикторное влияние посредством стимуляции AT_1 -рецепторов гладкомышечных клеток сосудов. Другой механизм, более сопряженный с собственно эндотелиальной дисфункцией, связан со свойством АПФ ускорять деградацию брадикинина. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых B_2 -рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза NO-ЭФР и повышению тонуса сосудов.

Еще одной составной частью дисфункции сосудистого эндотелия является гипоксия. Чувствительность клеток разных органов к гипоксии существенно отличается, вместе с тем эндотелий сосудов всех органов является устойчивым к гипоксии повреждается при ишемии значительно меньше многих других клеток, например, нейронов и кардиомиоцитов [62, 64]. При гипоксии отмечены изменения адгезивных свойств, проницаемости, тромбогенной активности и другие проявления дисфункции эндотелия. Эндотелиальные клетки мало чувствительны к гипоксии и повреждаются при ишемии значительно меньше других клеток; вероятно, это связано с их способностью переходить на анаэробный энергетический обмен, а также синтезировать белки теплового шока, глюкозорегулируемые белки, ферменты, участвующие в процессе гликолиза (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа и ненейрональная энлаза), которые повышают устойчивость клеток к повреждению [52].

Гипоксия вызывает выраженные изменения функциональной активности эндотелия, которые можно расценить, как компенсаторные. Острая гипоксия стимулирует появление молекул адгезии для лейкоцитов и тромбоцитов, а также фактора Виллебранда [72], но в то же время есть и тенденция к увеличению тромборезистентности за счёт стимуляции образования тромбоспондина-1, тормозящего образование тромбоцитарно-эндотелиальных молекул адгезии [67]. Тромборезистентные свойства эндотелия во многом зависят от NO. При острой гипоксии отмечается стимуляция экспрессии гена eNOS и усиление образования NO [49], что имеет протективный характер, поскольку препятствует адгезии тромбоцитов и лейкоцитов за счёт угнетения синтеза и секреции P-селектинов к эндотелию [77].

Немаловажную роль в регуляции функций сосудистого эндотелия играют гормоны. В частности, взаимодействие эстрогенов с мембранными рецепторами в эндотелии и гладкомышечных клеток сосудов может инициировать дополнительные негеномные сосудистые эффекты их влияния. Например, эстрогены могут тормозить быстрое сокращение сосудов [12]. Кроме того, прогестины могут оказывать прямые сосудистые эффекты и изменить эффекты влияния эстрогенов на сосудистое сокращение. Интересны прямые сосудистые эффекты тестостерона, которые состоят в расширении лёгочной и коронарной артерий [74]. У прямых негеномных эффектов половых гормонов есть как эндотелийзависимые, так и эндотелийнезависимые механизмы воздействия.

Поражение сосудов при инфекционной патологии не является новой проблемой, поскольку отличительной особенностью генерализованных инфекций является нарушение системы гемостаза [26, 29]. Попадая в организм, возбудитель преодолевает биологические барьеры слизистых оболочек, распространяется преимущественно гематогенным путем, вызывая бактериемию или вирусемию.

Вследствие этого происходит активация иммунных реакций, которые направлены как на элиминацию микроорганизма, так и на деструкцию клеток организма хозяина. Однако, помимо иммунологических изменений, в сосудистом русле патоген контактирует с эндотелиальным слоем стенки кровеносных сосудов.

Повреждение сосудистого русла при инфекционных заболеваниях является обязательным компонентом патогенеза в связи с преимущественно гематогенным путем распространения возбудителей [29]. С накоплением в кровеносном русле антигена возникает острое взаимодействие организма и инфекта по типу реакции антиген – антитело. Эта реакция развивается на эндотелии внутренних стенок артериол, капилляров, венул, в результате чего возникает нарушение его функций. Поврежденные эндотелиальные клетки попадают в кровеносное русло, начинают усиливать процесс тромбообразования вследствие того, что истощается их антитромботический потенциал, и во многих случаях начинается продукция тканевого тромбопластина, дающего стимул к агрегации тромбоцитов, выработке тромбина и свертыванию крови. Тромбин является мощным стимулятором формирования фактора, активирующего тромбоциты (PAF). Воздействие на нейтрофилы посредством селектинов делает их более чувствительными к PAF, что приводит к высвобождению ими протеаз и оксидантов, усиливающих активацию и повреждение эндотелия [67]. При повреждении сосудистого эндотелия происходит повышение в плазме крови уровня и активности фактора фон Виллебранда (vonWillebrandFactor – vWF), который является наиболее изученным маркером эндотелиальной дисфункции, в том числе и при инфекционной патологии [14, 86]. Повышение уровня и активности vWF наблюдается при критических состояниях, в клинических ситуациях, сопровождающихся хроническим диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови.

В настоящее время дискутируется вопрос о роли эндотелиальной дисфункции в развитии васкулитов [3, 21]. В норме в ответ на стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток, и в первую очередь NO, которому придается наибольшее значение. NO имеет критическое значение в поддержании должного сосудистого тонуса и, соответственно, необходимой величины локального кровотока через сосуд. Хотя NO и является наиболее мощным вазодилататором, его влияние не ограничивается дилатацией локального участка: NO способен подавлять пролиферативный ответ гладкомышечных клеток сосудистой стенки и оказывать целый ряд системных эффектов в просвете сосуда – блокировать агрегацию тромбоцитов, липопротеинов низкой плотности, экспрессию молекул адгезии, «прилипание» моноцитов и тромбоцитов к стенке сосуда, продукцию эндотелина. Если преобладает синтез АФК, то формируется предрасположенность к тромбогенезу, атерогенезу и артериальной гипертензии. Если продукция NO преобладает над синтезом АФК, то улучшается кровоток за счет вазодилатации и антикоагулянтной активности NO. При этом цитотоксическими свойствами обладают как АФК, так и NO [5, 26, 29].

Особую группу составляют герпесвирусные инфекции, вызванные вирусом простого герпеса 1, 2 типов, вирусом Эпштейна – Барр, цитомегаловирусом, вирусом варицеллы-зостер и герпеса 6 типа. При герпесвирусной инфекции имеет значение как способность вируса к цитопатическому эффекту, тропизм к кровеносным сосудам, так и продукты деструкции тканей. В основе патологического процесса, по мнению многих авторов [34, 56], лежит преимущественное взаимодействие между вирусными антигенами и антителами иммунной системы организма. В ответ на внедрение вируса моноциты, лимфоциты, эндотелиальные клетки, астроциты продуцируют цитокины, в частности, фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкины. Происходит активация не только системы мононуклеарных фагоцитов, но и свертывающей системы крови и фибринолиза, дисрегуляция сосудистого тонуса. Мощный выброс ФНО α , превосходящий по выраженности действие самого инфекта, влечет за собой деструкцию клеток стенки микрососудов мозга, которые являются наиболее ранней мишенью патологического воздействия нейровируса. Изменение структурной целостности эндотелиального слоя приводит к нарушению кровообращения, что является причиной патологии трофики, развития гипоксии вплоть до инфарктов мозга [27].

Помимо герпесвирусной инфекции, наиболее доказанным является поражение сосудов при гриппе, которое возникает вследствие токсического действия вируса и



проявляется повышением проницаемости сосудов, ломкостью их стенок, нарушением микроциркуляции. Эти изменения обуславливают появление у больных носовых кровотечений, геморрагической сыпи на коже и слизистых оболочках, кровоизлияний во внутренние органы. Резкое падение тонуса сосудов приводит к возникновению венозной гиперемии кожи и слизистых оболочек, застойному полнокровию внутренних органов, нарушению микроциркуляции и диapedезным кровоизлияниям, а в более поздние сроки – к тромбозу вен, капилляров и крупных сосудов. Падение тонуса мелких сосудов и повышение их проницаемости приводит к развитию ранних изменений в легких: отеку легочной ткани и множественным кровоизлияниям в альвеолы и интерстиций легкого [29, 30].

Особое место среди инфекционных заболеваний, сопровождающихся поражением сосудов, придается болезни Лайма, вызываемой *B. Burgdorferi*. В литературе имеются отдельные описания [70] церебрального артериита крупных и мелких сосудов, а также миелита на фоне инфекции, обусловленной *B. Burgdorferi*. Клинические симптомы, появляющиеся на разных стадиях заболевания, обусловлены совокупностью иммунопатологических реакций и присутствием в тканях возбудителя и его антигенов. Согласно данным ряда авторов, боррелии, проникая в организм человека, в месте внедрения вызывают формирование первичного аффекта – папулы, кольцевидной эритемы, затем гематогенным путем попадают в различные органы и ткани, где адсорбируются на клетках, взаимодействуя наиболее активно с галактоцереброзидами мембран нейроглии. Кроме того, боррелии обладают способностью прикрепляться к клеткам эндотелия, особенно поврежденного. В результате возникают периваскулярные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, макрофагов, плазмочитов, развиваются васкулиты с выраженными лимфоцитарно-гистиоцитарными изменениями в сердце, печени, суставах, оболочках мозга и нервных корешках [29]. Многолетний опыт НИИ детских инфекций свидетельствует о том, что при гнойных менингитах у детей также имеет место васкулит, в том числе и церебральный [19]. Морфологические изменения при менингококкцемии соответствуют септическому шоку с выраженным тромбогеморрагическим синдромом. В микроциркуляторном русле наблюдаются плазморрагия, гиперемия, стаз, обнаруживаются фибриновые тромбы и фибриноидный некроз стенок сосудов. Для менингококкцемии особенно характерны множественные кровоизлияния в кожу, сопровождающиеся двусторонними массивными кровоизлияниями в надпочечники. В почках отмечают дистрофические и некротические изменения эпителия канальцев, нередко тромбоз клубочковых кровеносных капилляров.

Актуальным инфекционным заболеванием является рожистое воспаление. По распространенности в структуре инфекционной патологии это заболевание занимает 4-е место после острых респираторных и кишечных инфекций, вирусных гепатитов и особенно часто регистрируется в старших возрастных группах. От 20 до 30 лет рожей страдают в основном мужчины, чья профессиональная деятельность связана с частой микротравматизацией и загрязнением кожи, а также с резкими сменами температуры. В старшей возрастной группе большая часть больных – женщины [19].

Известно, что существенную роль в развитии рожистого воспаления, в особенности его рецидивирующих форм, играет патология сердечно-сосудистой системы. Этиологическим агентом, вызывающим рожистое воспаление, является стрептококковая инфекция. Однако значение самой бактерии в манифестации симптоматики заболевания менее значительное, чем роль бактериальных эндотоксинов. Именно подмембранные липополисахаридные комплексы приводят к каскадному развитию воспалительной реакции с привлечением в очаг клеток иммунной системы, выделяющих биологически активные соединения, вызывающие развитие сосудистой реакции и нарушения функции эндотелия. В свою очередь, нарушенная эндотелиальная функция также усугубляет течение патологического процесса, поскольку вызывает затруднение микроциркуляции, следовательно, нарушение трофики поврежденной кожи [32]. Рожа характеризуется развитием серозного или серозно-геморрагического воспаления кожи с преимущественным поражением собственно дермы. В дерме обнаруживаются отек, расширение кровеносных и лимфатических сосудов, диффузная и периваскулярная клеточная

инфильтрация. Инфильтрат состоит преимущественно из лимфоидных и ретикулогистиоцитарных элементов. При этом часто отмечается ломкость сосудов, проявляющаяся в точечных кровоизлияниях. При геморрагических и буллезных проявлениях выявляются дезорганизация и лизис эластических волокон, набухание эндотелия и фибриноидные изменения стенки сосуда, наличие геморрагического выпота с выходом фибрина. В возникновении рецидивов рожи на одном и том же месте имеют значение аллергическая перестройка и сенсibilизация кожи к гемолитическому стрептококку. Рецидивы имеют двоякое происхождение: а) ранние обусловлены оживлением эндогенных «дремлющих» очагов инфекции в коже; б) поздние, или повторные, заболевания являются преимущественно следствием реинфекции новыми сероварами стрептококка на фоне пониженной резистентности организма, нарушения трофики кожи и лимфообращения. Снижение общей резистентности организма способствует присоединению сопутствующей микробной флоры, прогрессированию процесса и осложнению рожи [18].

Суммируя вышеописанные механизмы развития нарушений функции эндотелия и регуляции активности эндотелиоцитов, можно констатировать, что этому процессу присуща многостадийность [8, 37]:

I стадия – компенсации, при которой в условиях возрастающих требований к сосудистой системе происходит повышение синтетической активности клеток эндотелия;

II стадия – промежуточная, сопровождающаяся нарушением сбалансированной секреции факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза, процессы межклеточного взаимодействия. На этой стадии нарушается естественная барьерная функция эндотелия, повышается его проницаемость для различных компонентов плазмы (моноцитов, провоспалительных цитокинов, эндотелина-1 и др.);

III стадия – декомпенсации или структурно-метаболического истощения эндотелия, сопровождающегося функциональным угасанием, гибелью и десквамацией клеток, замедлением процессов регенерации эндотелия.

Кроме указанных выше, эндотелиальной дисфункции способствуют и другие факторы, которые в свою очередь и усугубляют возникший дисбаланс биологически активных субстанций, выделяемых эндотелием.

В этой связи, принципиально возможны два основных способа повышения синтеза NO: увеличение концентрации в клетке L-аргинина и/или повышение экспрессии eNOS. Повышения уровня NO и его биоактивности можно добиться путем увеличения синтеза эндогенных нитрогидролизаторов или введения экзогенных NO-доноров [6, 66], преодоления действия эндогенных eNOS-ингибиторов, увеличения доступности стимулирующих высвобождение NO эндогенных агонистов (например, ингибиторов катаболизма брадикинина), введения дополнительных количеств кофакторов биосинтеза NO, особенно тетрагидробиоптерина [40] (который необходим для гомодимеризации NO-синтазы и переноса электронов в процессе окисления L-аргинина), цитохрома C, модуляторов редокс-состояния NO, простагландина D₂, синдомицина (SIN-1). Несомненный интерес представляет возможность переноса eNOS-гена в эндотелий сосудов, обнаруживающих сниженный уровень NO («генная терапия») [43, 68], но на данном этапе развития этот метод не вышел за рамки экспериментальных исследований.

Таким образом, эндотелий в настоящее время рассматривается как большой эндокринный орган, участвующий во многих физиологических и патологических процессах в организме, без которого не обходится ни одна регуляторная система: нервная, эндокринная и иммунная. Нарушение функции эндотелия сопровождается рядом патоморфологических изменений в организме, которые в большинстве случаев составляют патогенетическую основу заболевания. В доступной литературе, несмотря на многочисленные исследования, все еще недостаточно изучена эндотелиальная дисфункция при различных видах инфекционной патологии, что, несомненно, создает перспективы для ее дальнейшего изучения. Кроме того, перспективна разработка методов фармакологической коррекции имеющихся нарушений функции эндотелия, что позволит улучшить результаты лечения заболеваний, в основе которых лежат нарушения активности эндотелиоцитов.



Исследование выполнено при поддержке гранта Президента РФ № МК-905.2012.4.

Литература

1. Баркаган, З.С. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных / З.С. Баркаган, Г.И. Костюченко // Бюл. СО РАМН. – 2006. – №2(120). – С. 132-138.
2. Беленков, Ю.Н. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция) / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев. – М.: ООО "Инсайт полиграфик", 2002. – 86 с.
3. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Международный медицинский журнал. – 2003. – № 6(1). – С. 5-9.
4. Влияние фураностаноловых гликозидов из культуры клеток растения *Dioscorea Deltoidea* на регуляторную функцию эндотелия при моделировании гипозэстроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции / Е.Б. Артюшкова, Н.Г. Гуманова, В.А. Метельская и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 2. – С. 85-89.
5. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – С. 328-330.
6. Доноры оксида азота в коррекции хронической ишемии конечности / Е.Б. Артюшкова, М.В. Покровский, Д.В. Пашков и др. // Человек и лекарство : сб. материалов XV Рос. нац. конгр. – М., 2008. – С. 581.
7. Зотова, И.В. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза / И.В. Зотова, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2000. – №4. – С. 58-67.
8. Изучение кардиопротективных эффектов препарата импаза в комплексе с лозартаном при экспериментальном моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида азота / А.С. Белоус, Т.Г. Покровская, М.В. Покровский и др. // Человек и лекарство : сб. материалов XV Рос. нац. конгр. – М., 2008. – С.589.
9. Использование L-аргинина в профилактике нарушений функции эндотелия в условиях ингибирования эндотелиальной и индуцибельной NO-синтаз / Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров, М.В. Покровский и др. // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 328.
10. Исследование эндотелиопротективного эффекта L-аргинина и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном / Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров, М.В. Покровский и др. // Биомедицина. – 2006. – № 4. – С. 107-109.
11. Исследование эндотелиопротективных эффектов комбинации L-аргинина и резвератрола / Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров, М.В. Покровский и др. // Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации: материалы II нац. конгр. терапевтов. – М., 2007. – С. 178.
12. К вопросу фармакологической коррекции гипозэстроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции / М.В. Корокин, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская и др. // Человек и его здоровье. – 2008. – № 1. – С.31-35.
13. Коррекция L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции при использовании синтетических доноров оксида азота / Л.В. Корокина, В.Г. Граник, В.А. Макаров и др. // Биомедицина. – 2006. – № 4. – С. 90-92.
14. Лупинская, З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока. / З.А. Лупинская // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2003. – № 7.
15. Мазуров, В.И. Эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме / В.И. Мазуров, В.А.Якушева // Эфферентная терапия. – 2006. – Т. 12, №3. – С. 19-24.
16. Марков, Х.М. Простаноиды и атеросклероз / Х.М. Марков // Патолог. физиология и эксперим. терапия. – 2004. – №1. – С. 2-8.
17. Марков, Х.М. Сосудистые эффекты липопротеинов и оксид азота: клеточные и молекулярные механизмы / Х.М. Марков // Патолог. физиология и эксперим. терапия. – 2006. – №3. – С. 2-7.
18. Марков, Х.М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система / Х.М. Марков // Успехи физиолог. наук. – 2001. – Т. 32, № 3. – С. 9-65.
19. Насыров, Р.А. Патоморфогенез бактериальных гнойных менингитов у детей / Р.А. Насыров, М.В. Маньков // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – №3. – С. 59-61.
20. Оценка эндотелиотропных свойств эндогенного донатора оксида азота L-аргинина в условиях овариэктомии / Т.Г. Покровская, М.В. Корокин, Е.Б. Артюшкова и др. // Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации: материалы I Нац. конгр. терапевтов. – М., 2006. – С. 175.
21. Петрищев, Н.Н. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб.: ИИЦ ВМА, 2007. – С. 165-166.

22. Покровская, Т.Г. Комбинированная фармакологическая коррекция метаболического пути L-аргинина/NO при моделировании дефицита оксида азота: дис. ... д-ра мед. наук / Т.Г. Покровская. – Курск, 2009. – 405 с.
23. Покровская, Т.Г. Роль фармакологической коррекции метаболического пути L-аргинин/NO при моделировании дефицита оксида азота / Т.Г. Покровская // Кубанский науч. мед. вестник. – 2008. – № 4. – С. 122-125.
24. Покровский, В.И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В.И. Покровский, Н.А. Виноградов // Терапевт. арх. – 2005. – №1. – С. 82-87.
25. Протокол исследования: влияние L-аргинина на уровень артериального давления и сосудистую реактивность у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией / Е.Б. Артюшкова, Т.Г. Покровская, Я.И. Залозных, Е.А. Зубарев // Университетская наука: взгляд в будущее: сб. тр. юбилейной науч. конф. КГМУ и сессии Центрально-Черноземного науч. центра РАМН, посвящ. 70-летию КГМУ: в 2 т. – Курск: КГМУ, 2005. – Т. 2. – С. 119-120.
26. Система гомеостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии / В.В. Малеев и др. // Инфекционные болезни. – 2009. – № 7. – С. 11-15.
27. Сорокина, М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: руководство для врачей / М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. – М.: Медицина, 2004. – 416 с.
28. Способы экспериментального моделирования эндотелиальной дисфункции / М.В. Корокин, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская и др. // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 327.
29. Скрипченко, Н.В. Клещевые инфекции у детей: руководство для врачей / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова. – М.: Медицина, 2008. – С. 61-62.
30. Трошин, В.Д. Сосудистые заболевания нервной системы: руководство / В.Д. Трошин, А.В. Густов, А.А. Смирнов. – Н.Новгород:НГМА, 2006. – С. 208.
31. Эндотелиопротективное действие L-аргинина при фармакологическом способе моделирования дефицита оксида азота / Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров, Л.М. Даниленко и др. // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. – 2006. – № 3(23). – Вып. 4. – С. 43-51.
32. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров, Е.Б. Артюшкова // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2008. – Т. 71, № 2. – С. 29-31.
33. Эндотелиопротективные эффекты препарата Мексиприм при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота в эксперименте / Т.Г. Покровская, К.Е. Бобраков, М.В. Покровский и др. // Человеческое лекарство : сб. материалов XV Рос. нац. конгр. – М., 2008. – С. 685.
34. Activation of monocytes and endothelial cells depends on the severity of surgical stress / S. Aosasa et al. // World. J. Surg. – 2000. – Vol. 24, № 1. – P. 10-16.
35. Adhikari, S. Catalase activity of oxygenase domain of rat neuronal nitric oxide synthase. Evidence for product formation from L-arginine / S. Adhikari, S. Ray, R. Gachhui // FEBS Lett. – 2000. – Vol. 475. – P. 35-38.
36. Alderton, W.K. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition / W.K. Alderton, C.E. Cooper, R.G. Knowles // Biochem. J. – 2001. – Vol. 357. – P. 593-615.
37. An association between plasma asymmetric dimethylarginine and membrane fluidity of erythrocytes in hypertensive and normotensive men: an electron paramagnetic resonance investigation // Am. J. Hypertens. – 2005. – Vol. 18, № 9, Pt. 1. – P. 1243-1248.
38. Antineutrophil cytoplasm antibody-induced neutrophil nitric oxide production is nitric oxide synthase-independent / W.Y. Tse, J. Williams, A. Pall et al. // Kidney Int. – 2001. – Vol. 59. – P. 593-600.
39. Barbato, J.E. Nitric oxide and arterial disease / J.E. Barbato, E. Tzeng // J. Vasc. Surg. – 2004. – Vol. 40. – P. 187-193.
40. Beneficial effect of tetrahydrobiopterin on ischemia-reperfusion injury in isolated perfused rat hearts / S. Yamashiro, K. Noguchi, T. Matsusaki et al. // J. Thorac. Cardiovascular. Surg. – 2002. – Vol. 124, № 4. – P. 775-784.
41. Bian, K. Vascular system: role of nitric oxide in cardiovascular diseases / K. Bian // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2008. – Vol. 10, № 4. – P. 304-310.
42. Blaisdell, F.W. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review / F.W. Blaisdell // Cardiovasc. Surg. – 2002. – Vol. 10, № 6. – P. 620-630.
43. Channon, K.M. Nitric oxide synthase in atherosclerosis and vascular injury. Insights from experimental gene therapy / K.M. Channon, U.S. Qian, S.E. George // Arterioscler. Tromb. Vase. Biol. – 2000. – Vol. 20. – P. 1873-1891.
44. Coleman, H.A. Endothelial potassium channels, endothelium-dependent hyperpolarization and the regulation of vascular tone in health and disease / H.A. Coleman, T. Mare, H.C. Parkington // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2004. – Vol. 31, № 9. – P. 641-649.
45. Comparative study of ACE-Inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow mediated vasodilatation in patients with coronary disease (BANFF Study) / T.J. Anderson, E. Elstein, H. Haber et al. // Am. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 60-66.



46. Cooke, J.P. Does ADMA cause endothelial dysfunction / J.P. Cooke // *Arterio-scler. Thromb. Vase. Biol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 2032-2045.
47. Cooke, J.P. Flow, NO and atherogenesis / J.P. Cooke // *PNAS.* – 2003. – Vol. 100, № 3. – P. 768–770.
48. Davignon, J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. III-27–III-32.
49. Diminished NO release in chronic hypoxic human endothelial cells / L. Ostergaard, E. Stankevicius, M.R. Andersen et al. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 293, № 5. – P. H2894-H2903.
50. Dzau, V.J. Local expression and pathophysiological role of renin-angiotensin in the blood vessels and heart / V.J. Dzau // *Basic. Res. Cardiol.* – 1993. – Vol. 88. – P. 1-14.
51. Endemann, D.H. Endothelial Dysfunction / D.H. Endemann, E.L. Schiffrin // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1983-1992.
52. EndoPDI, a Novel Protein-disulfide Isomerase-like Protein That Is Preferentially Expressed in Endothelial Cells Acts as a Stress Survival Factor / D.C. Sullivan, L. Huminiecki, J.W. Moore et al. // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 47. – P. 47079-47088.
53. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the working group on endothelin and endothelial factors of the European Society of Hypertension / J. Deanfield, A. Donald, C. Ferr et al. // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 7–17.
54. Фййтου, М. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture) / М. Фййтου, P.M. Vanhoutte // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 291, № 3. – P. H985-1002.
55. Ferdinandy, P. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in myocardial ischaemia-reperfusion injury and preconditioning / P. Ferdinandy, R. Schulz // *Br. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 138, № 4. – P. 532-543. Review.
56. Finney, S.J. Induction of apoptosis in sepsis: cell suicide may be beneficial / S.J. Finney, T.W. Evans // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30. – P. 261-262.
57. Forstermann, U.T. Munzel Endothelial Nitric Oxide Synthase in Vascular Disease: From Marvel to Menace / U.T. Forstermann // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113(13). – P. 1708-1714.
58. Gary, J.D. RNA and protein interactions modulated by protein arginine methylation / J.D. Gary, S. Clarke // *Progr. Nucl. Acid. Res. Mol. Biol.* – 1998. – Vol. 61. – P. 65-131.
59. Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity / K. Narkiewicz, B.G. Phillips, M. Kato et al. // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45, № 4. – P. 522-525.
60. Glucocorticoids mediate the enhanced expression of intestinal type II arginase and argininosuccinate lyase in postweaning pigs / N.E. Flynn, C.J. Meininger, K. Kelly et al. // *J. Nutr.* – 1999. – Vol. 129. – P. 799-803.
61. Guoyao, W.U., Arginine metabolism: nitric oxide and beyond / W.U. Guoyao, S.M. Morris // *Biochem. J.* – 1998. – Vol. 336. – P. 1-17.
62. High-glucose-altered endothelial cell function involves both disruption of cell-to-cell connection and enhancement of force development / K. Nobe, M. Miyatake, T. Sone, K.J. Honda // *Pharmacol. Exp. Ther.* – 2006. – Vol. 318, № 2. – P. 530-539. Epub 2006
63. Huang, Y. Ischemia-reperfusion and immediate T cell responses / Y. Huang, H. Rabb, K.L. Womer // *Cell. Immunol.* – 2007. – Vol. 248, № 1. – P. 4-11. Epub 2007 Oct 17. Review.
64. Identification of protein disulfide isomerase as an endothelial hypoxic stress protein / K.K. Graven, C. Molvar, J.S. Roncarati et al. // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2002. – Vol. 282, № 5. – P. L996-L1003.
65. Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine de-iminases / J.M. Leiper, M.J. Santa, A. Chubb et al. // *Biochem. J.* – 1999. – Vol. 343. – P. 209-214.
66. Ignarro, L.J. Nitric oxide donors and cardiovascular agents modulating the bioactivity of nitric oxide: an overview / L.J. Ignarro, C. Napoli, J. Loscalzo // *Circulat. Res.* – 2002. – Vol. 90, № 1. – P. 21-28.
67. Involvement of human PECAM-1 in angiogenesis and in vitro endothelial cell migration / G. Cao, C.D. O'Brien, Z. Zhou et al. // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2002. – Vol. 282, № 5. – P. C1181-C1190.
68. Lam, C.-F. Genetic modification of vascular endothelial function as therapeutic strategy in heart failure / C.-F. Lam, Z.S. Katusic // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289, № 2. – P. H518-H519.
69. Landmesser, U. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? / U. Landmesser, B. Hornig, H. Drexler // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, № 1. – P. 27-33.
70. Large cerebral vessel occlusive disease in Lyme neuroborreliosis / R. Klingebiel et al. // *Neuropediatrics.* – 2002. – Vol. 33, № 1. – P. 37-40.
71. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells. Involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases / R.H. Boger,



- K. Sydow, I. Borlack et al. // *Circulat. Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 99-105.
72. Membrane stabilization in harvested vein graft storage: effects on adhesion molecule expression and nitric oxide synthesis / K.M. Vural, M.C. Oz, H. Liao et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1999. – Vol. 16, № 2. – P. 150-155.
73. Michel, T. Nitric oxide synthases: which, where, how and why / T. Michel, O. Feron // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 2146-2152.
74. Ovariectomy Augments Hypertension in Aging Female Dahl Salt-Sensitive Rats Hinojosa-Laborde C / T. Craig, W. Zheng, H. Ji et al. // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 44. – P. 405-409.
75. Pravastatin attenuates cardiovascular inflammatory and proliferative changes in a rat model of chronic inhibition of nitric oxide synthesis by its cholesterol-lowering independent actions / K. Egashira, W. Ni, S. Inoue et al. // *Hypertens. Res.* – 2000. – Vol. 23. – P. 353-358.
76. Regulation of endothelin-1 release from human endothelial cells by sex steroids and angiotensin-II / L.J. Pearson, T.G. Yandle, M.G. Nicholls, J.J. Evans // *Peptides.* – 2008. – Vol. 29, № 6. – P. 1057-1061. Epub 2008 Feb 13.
77. Regulatory role of arginase I and II in nitric oxide, polyatnine and proline synthesis in endothelial cells / F.F. Li, C.J. Meininger, J.R. Hawker et al. // *Am. J. Physiol. Endocrmol. Metab.* – 2001. – Vol. 280. – P. E75-E82.
78. Sasser, J.M. Renal endothelin in chronic angiotensin II hypertension / J.M. Sasser, J.S. Pollock, D.M. Pollock // *Am. J. Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. R243-R248.
79. Song, J. Androgens augment renal vascular responses to ANG II in New Zealand genetically hypertensive rats / J. Song, C.K. Kost Jr, D.S. Martin // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2006. – Vol. 290, № 6. – P. R1608-1615. Epub 2006 Feb 9.
80. Spillmann, F. Cardioprotective mechanisms of the kallikrein-kinin system in diabetic cardiopathy / F. Spillmann, S. Van Linthout, H.P. Schultheisshöpe // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2006. – Vol. 15, № 1. – P. 22-29.
81. Taniyama, Y. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms / Y. Taniyama, K.K. Griendling // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 42, № 6. – P. 1075-1081.
82. Tentolouris, C. L-arginine "paradox" in coronary atherosclerosis / C. Tentolouris, D. Tousoulis, C. Stefanadis // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, № 7. – P. 71.
83. Touyz, R.M. Oxidative stress and vascular damage in hypertension / R.M. Touyz // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2000. – Vol. 2, № 1. – P. 98-105.
84. Vanhoutte, P.M. Arginine and Arginase: Endothelial NO Synthase Double Crossed? / P.M. Vanhoutte // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 102, № 8. – P. 866-868.
85. Vermeersch, P. L-arginine administration reduces neointima formation after stent injury in rats by a nitric oxide-mediated mechanism / P. Vermeersch, Z. Nong, E. Stabile // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 1604-1615.
86. Wagner, D.D. Platelets in inflammation and thrombosis / D.D. Wagner, P.C. Burger // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 2131-2140.

THE STATUS OF VASCULAR ENDOTHELIUM FUNCTION IN INFECTIOUS DISEASES OF VARIOUS ETIOLOGIES

I.L. LOKTIONOVA¹, M.V. POKROVSKIY²
V.A. RAGULINA¹, L.V. TITAREVA¹
T.A. DENISUK¹, E.V. STUPAKOVA¹
M.V. KOROKIN², K.V. SAROYAN²
S.A. LOSENOK¹

¹*Kursk State Medical University*

²*Belgorod National Research University*

e-mail: mpokrovsky@yandex.ru

The article describes the current understanding of the biological role of vascular endothelium in the body, mechanisms of regulation of its activity and dysfunction in certain types of infectious diseases.

Key words: endothelium, endothelial dysfunction, Infectious diseases.