

УДК 577.31

**РОЛЬ КАЛЬЦИЯ И ОКСИДА АЗОТА В РЕГУЛЯЦИИ
ЭНДОТЕЛИОЦИТАМИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ**

Сизов Л.Р.*кандидат биологических наук, инженер**Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук,
Россия, г. Москва.***Серов Д.А.***кандидат биологических наук, научный сотрудник**Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук,
Россия, г. Москва.***Аннотация**

Функциональное состояние микрососудистой системы неразрывно связано с микроциркуляцией крови. Сокращение и расслабление гладкой мускулатуры сосудов регулируется несколькими механизмами, в том числе, через эндотелий сосудов (эндотелий). Регуляция вазомоторной функции эндотелиоцитов связана с концентрациями ионов кальция Ca^{2+} и оксида азота NO. В данном обзоре рассматриваются основные механизмы, по которым в эндотелиоцитах происходят колебания концентрации Ca^{2+} и NO, взаимосвязь их сигнальных путей, и как от них зависит регуляция тонуса микрососудов.

Ключевые слова: микроциркуляция, эндотелиоциты, кальций, оксид азота, вазодилатация, вазоконстрикция.

**THE ROLE OF CALCIUM AND NITRIC OXIDE IN THE
ENDOTHELIUM ~~DEPENDENT~~ OF MICROCIRCULATION**

Sizov L.R.

PhD in biology, engineer

*Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences Russia,
Moscow*

Sevov D.A.

PhD in biology, researcher

*Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences Russia,
Moscow*

Abstract

The functional state of the microvascular system is inextricably linked to blood microcirculation. The contraction and relaxation of vascular smooth muscles is regulated, among other factors by the vascular endothelium, in particular, by changes in the concentration of calcium Ca^{2+} and nitric oxide NO in endothelial cells. This review is devoted to the mechanisms of Ca^{2+} and NO fluctuations in the endothelial cells, the relationship of Ca^{2+} and NO signaling pathways, and how the regulation of microvascular tone depends on them.

Key words: microcirculation, endothelial cells, calcium, nitric oxide, vasodilation, vasoconstriction.

Эндотелий, представляющий собой слой клеток, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных сосудов и выполняющий ряд, в том числе, регуляцию сосудистого тонуса посредством секреции вазоактивных медиаторов: расширяющих сосуды вазодилататоров (оксида азота NO, простагландина I₂, сероводорода H₂S) и сужающих сосуды вазоконстрикторов (эндотеллина-1 (ET-1), тромбоксана A₂ и простагландина H₂). Данная регуляция осуществляемая посредством сокращения и расслабления

гладкомышечных клеток, определяет скорость циркуляции крови в сосудах [1]. Под микроциркуляцией понимается процесс транспорта крови по сосудам малого диаметра (капиллярам, артериолам и венулам), не превышающего 150 мкм [2].

Дисфункция эндотелия признается значимым фактором в патогенезе широкого круга заболеваний. Развитие микрососудистой недостаточности наблюдается как в процессе физиологического старения, так и при различных патологических состояниях, в особенности при нарушениях со стороны сердечно-сосудистой системы [3]. Кожная микроциркуляция, ввиду своей доступности для неинвазивного исследования, представляет собой репрезентативную модель для оценки общей микрососудистой функции и других сосудистых систем [4]. Например, установлена корреляция между ишемической болезнью сердца и нарушениями эндотелий-зависимой реактивности микрососудов кожи [5]. Кроме того, по кожной микроциркуляции можно оценивать развитие сердечно-сосудистых патологий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [6] и терминальной стадией почечной недостаточности [7].

Эндотелиальный слой выполняет барьерную функцию, ограничивая свободную диффузию макромолекул и миграцию клеточных элементов из просвета сосуда в интерстициальное пространство. Для обеспечения метаболических потребностей окружающих тканей в эндотелии существуют специализированные транспортные системы, осуществляющие избирательный перенос глюкозы и аминокислот, включая L-аргинин, из кровотока в субэндотелиальную зону [8]. Кроме того, ряд соединений преодолевает эндотелиальный барьер посредством трансцеллюлярного транспорта (транцитоза) через кавеолы с ассоциированными с ними белком кавеолином-1 [9]. Помимо своей транспортной роли, кавеолин-1 участвует в регуляции синтеза оксида азота, образуя комплекс с эндотелиальной NO-синтазой (eNOS типа III) и удерживая её в неактивном состоянии [10]. Локализация

кальциевых каналов и помп плазматической мембраны в кавеолах позволяет рассматривать кавеолин-1 также в качестве одного из ключевых регуляторов кальциевого гомеостаза в эндотелиоцитах [11].

Ключевая роль в регуляции функционального состояния эндотелиоцитов принадлежит динамике концентрации внутриклеточного оксида азота (NO) [12] и ионов кальция (Ca^{2+}) [13]. Основные механизмы регуляции их внутриклеточного уровня, а также последующего воздействия на сократительную активность гладкомышечных клеток стенок микрососудов, схематически представлены на рисунке 1.

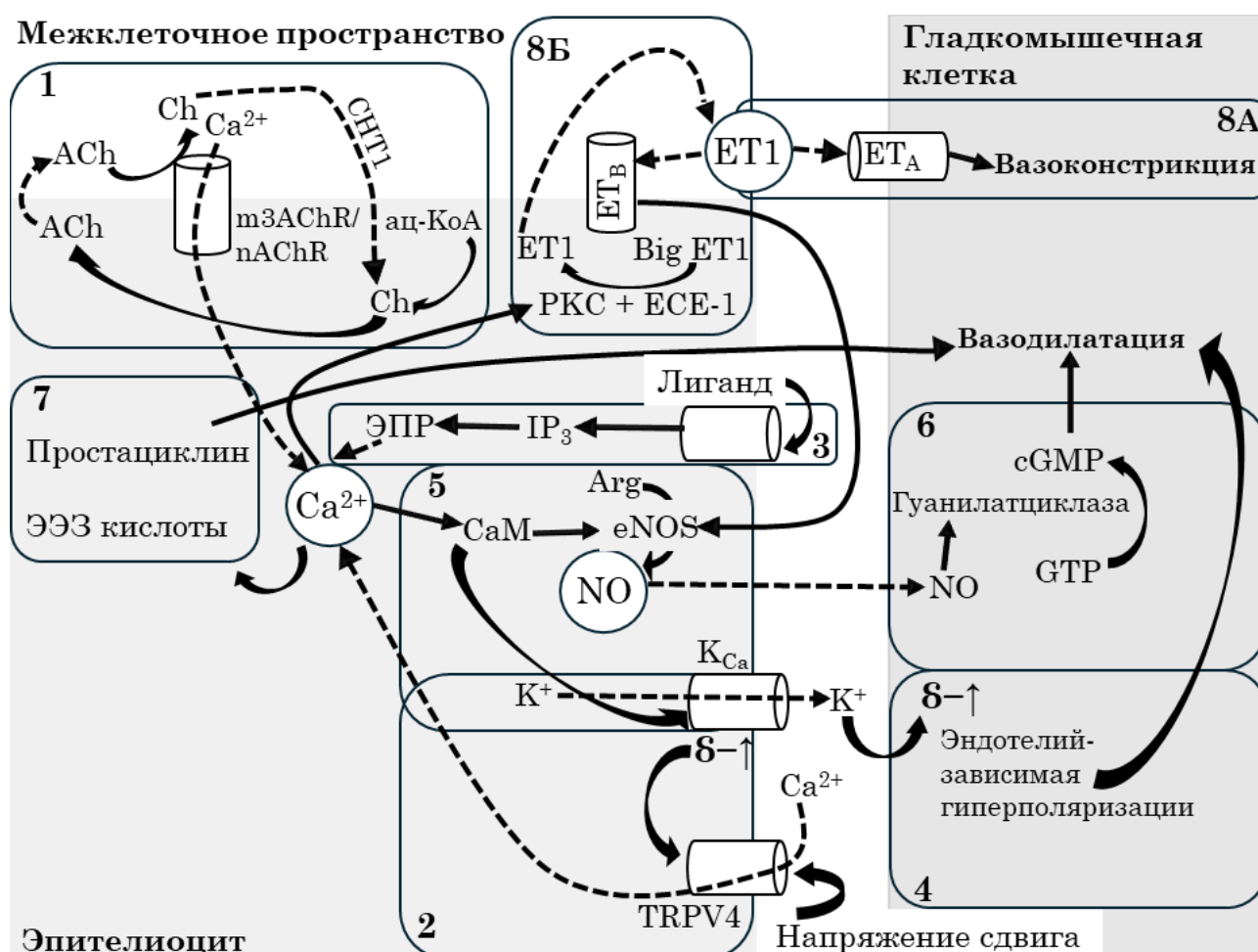


Рис. 1 – Роль Ca^{2+} и NO в функции эндотелиоцитов регулировать тонус сосудов [14-18]. Блок 1: ACh – ацетилхолин, Ch – холин, $m^3\text{AChR}$ – рецептор ацетилхолина мускаринового типа, nAChR – рецептор ацетилхолина никотинового типа, SHT1 – транспортёр холина, ац-KoA – ацетилкофермент А. Блок 2: TRPV4 – неселективный катионный канал временного рецепторного потенциала ваниллоидного типа, K_{Ca} – Ca^{2+} -зависимый K^+ канал, $\delta\uparrow$ – гиперполяризация мембраны. Блок 3: IP_3 – инозитолтрифосфат, ЭПР – эндоплазматический ретикулум. Блок 5: CaM – кальмодулин, eNOS – эндотелиальная NO-синтаза, Arg – аргинин. Блок 6: GTP – гуанозинтрифосфат, cGMP – циклический гуанозинмонофосфат. Блок 7: ЭЭЗ – Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ ЭЛ № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

кислоты – эпоксиэйкозатриеновые кислоты. Блок 8: ET1 – эндотелин-1, ET_A и ET_B – типы рецепторов эндотелина-1, BigET1 – белок-предшественник эндотеллина-1, ECE-1 – ET-1 конвертирующий фермент-1, PKC – протеинкиназа C. Стрелки сплошной линией изображают взаимодействие, стрелки прерывистой линией – миграцию вещества.

На блоке 1 рисунка 1 представлен пример механизма стимуляции эндотелиоцита вазоактивным агентом ацетилхолином ACh, приводящий к увеличению доли клеток с Ca²⁺ колебаниями [19]. ACh действует на эндотелиоциты через рецепторы ацетилхолина мускаринового типа m³AChR [20], относящиеся к семейству рецепторов, ассоциированных с Gq-белками (GqPCR), и через рецепторы никотинового типа α3, α5, α7, β2 и β4 nAChR [21], являющиеся лиганд-зависимыми ионными каналами с селективностью к Na⁺ и Ca²⁺ [22]. Для nAChR описаны нетипичные метаботропные сигнальные пути, молекулярные механизмы которых в настоящее время являются предметом активного изучения [23]. Эндотелиоциты могут синтезировать и выделять в межклеточное пространство ACh с образованием сигнальной петли, включающей следующие стадии: секреция ACh, его распознавание на mAChR/nAChR, гидролиз до холина (Ch) под действием ацетилхолинэстеразы (AChE), миграция Ch в клетку посредством высокоаффинного переносчика (CHT1), синтез ACh из Ch и ацетилкофермента А (ац-КоА) и последующей повторной секреции ACh [19].

Другой механизм генерации осцилляций Ca²⁺ реализуется через неселективные катионные каналы временного рецепторного потенциала (TRP), чувствительные к напряжению сдвига [24] (рис. 1, блок 2). Установлено, что каналы TRP ваниллоидного подсемейства (TRPV4) индуцируют кальциевые автоколебания в эндотелии брыжеечной артерии мышей. Активация TRPV4 также способна инициировать эндоплазматический ретикулум (ЭПР)-зависимые кальциевые волны [25]. Аналогичным образом, в эндотелии церебральных артерий крыс стимуляция каналов TRP анкиринового типа (TRPA1) приводит к генерации кальциевых волн [26]. Кальций-зависимые спайки, опосредованные каналами TRP, вызывают открытие кальций-активируемых калиевых каналов (K_{Ca}), в основном изоформ K_{Ca}3.1 или K_{Ca}2.3

Дневник науки | www.dnevnika nauki.ru | СМН ЭЛ № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

[27]. Ключевую роль в данной специфичности может играть кавеолин [28]. Дополнительно ответ усиливается калиевыми каналами внутреннего выпрямления K_{IR} , выпускающими K^+ из клетки, при увеличении концентрации K^+ в кавеолах [18]. Эксперименты с использованием нокаутных моделей по $K_{Ca3.1}$ или $K_{Ca2.3}$ продемонстрировали, что индуцируемая этими каналами гиперполяризация мембраны способна усиливать вход ионов Ca^{2+} [26].

TRP. Таким образом, функциональная ассоциация TRP/ K_{Ca} может функционировать в качестве сигнального каскада с положительной обратной связью, необходимого для генерации кальциевых автоколебаний [26].

Также активация K_{Ca} может происходить через первичные мессенджеры, выпускающие в цитоплазму инозитолтрифосфат (IP_3), который высвобождает из ЭПР Ca^{2+} в цитоплазму эндотелиоцита [18] (рис. 1, блок 3).

Выход ионов калия через каналы и последующая гиперполяризация мембраны эндотелиоцитов вызывает эндотелий-зависимую гиперполяризацию (EDH) в гладкомышечных клетках сосудов. Данный процесс осуществляется в зонах плотных межклеточных контактов между данными типами клеток и приводит к последующей вазодилатации [29] (рис. 1, блок 4).

Важнейшей молекулой-мишенью для ионов Ca^{2+} (CaM), который способен активироваться в ответ на минимальные (наномолярные) флуктуации концентрации цитозольного кальция. Комплекс Ca^{2+} / кальмодулин (CaM) усиливает активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), катализирующей синтез вазодилататора NO [30]. Помимо этого, CaM регулирует проницаемость каналов K_{Ca} [31] (рис. 1, блок 5).

Оксид азота NO представляет собой важную сигнальную молекулу, осуществляющую вазодилатирующую функцию эндотелиоцитов посредством воздействия на гладкомышечные клетки микрососудов [32]. Помимо влияния внешнего NO, существенную роль в физиологии эндотелиоцитов играет динамика его внутриклеточной концентрации [12]. Синтез NO в эндотелиальных клетках происходит как в состоянии покоя, так и в ответ на

внешние стимулы, главным образом через кальций-зависимые механизмы (рис. 1, блок 5). К числу таких стимулов относятся химические агенты, в частности ACh [33] (рис. 1, блок 1), а также механические воздействия, такие как напряжение сдвига [34] (рис. 1, блок 2).

NO-синтаза (NOS) катализирует синтез оксида азота, используя в качестве субстрата L-аргинин, гуанидиновая группа которого служит донором атома азота [35] (рис. 1, блок 5). Данная реакция подвержена ингибированию конкурентными аналогами L-аргинина, такими как L-NMMA и L-NAME [36]. В эндотелиоцитах действуют изоформа NOS3, известная как эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) [37]. Уровень экспрессии eNOS варьирует в зависимости от типа сосуда: конститутивно высокий в эндотелии крупных артерий, он снижен в артериолах, а в капиллярах экспрессия вовсе практически не обнаруживается. При этом помимо эндотелия, eNOS экспрессируется в клетках крови, включая эритроциты, лимфоциты и тромбоциты [38]. Будучи газом, синтезированный NO способен не только оказывать локальное действие на эндотелиальные и гладкомышечные клетки, но и включаться в циркулирующий пул. Хотя NO химически нестабилен, в регуляции сосудистого тонуса также участвуют более стабильные производные азота — нитриты, нитраты и нитрозосоединения, способные проявлять NO-подобную биологическую активность [39]. Попадая в гладкомышечные клетки, NO активирует гуанилатциклазу, которая катализирует конверсию гуанозинтрифосфата (GTP) в циклический гуанозинмонофосфат (cGMP) (рис. 1, блок 6), что вызывает вазодилатацию посредством снижения концентрации Ca^{2+} в гладкомышечной клетке или снижения чувствительности её сократительного механизма к Ca^{2+} [35].

Повышение внутриклеточной концентрации Ca²⁺ приводит к активации фосфолипазы A2. Этот фермент катализирует высвобождение арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов, инициируя каскад реакций синтеза из неё вазодилатирующих агентов

простациклина и эпоксиэйкозатриеновых кислот (ЭЭЗ кислот) [40] (рис. 1, блок 7).

Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} помимо вазодилатации, способно индуцировать секрецию вазоконстрикторных факторов, таких как эндотелин-1 (ЕТ-1) [41]. Действие ЕТ-1 характеризуется сложной регуляторной логикой, обусловленной наличием двух типов рецепторов эндотелина: ЕТ_А и ЕТ_В. Рецепторы ЕТ_А преимущественно экспрессируются на гладкомышечных клетках и опосредуют вазоконстрикцию (рис. 1, блок 8А). В то же время рецепторы ЕТ_В локализованы главным образом на эндотелиоцитах, и их активация приводит к высвобождению NO и последующей вазодилатации (рис. 1, блок 8Б) [16].

В целом, вклад различных вазоактивных факторов в регуляцию сосудистого тонуса варьирует в зависимости от размера сосуда: в крупных сосудах преобладает NO-опосредованный механизм релаксации, тогда как в микрососудах – механизм эндотелий-зависимой гиперполяризации [42]. Важно подчеркнуть, что эндотелий демонстрирует выраженную гетерогенность, проявляющуюся в фенотипических различиях клеток из различных сегментов сосудистого русла. Клетки эндотелия из разных регионов у одного организма отличаются по спектру экспрессируемых поверхностных антигенов и рецепторов и генерируют разные ответы на идентичные стимулы [43]. Более того, различия в реакции могут быть даже среди эндотелиоцитов в пределах одного сосудистого локуса. Существенным методологическим ограничением является также то, что культивируемые эндотелиоциты не всегда репрезентативны для изучения физиологических ответов *in vivo*. Сравнительный анализ показывает, что перевиваемые линии, такие как ECV304 и EA.hy926, характеризуются сниженной экспрессией ключевых маркеров (Е-селектина, ICAM-1 и фактора Виллебранда) по сравнению с первичной культурой HUVEC [44].

Таким образом, регуляция тонуса микрососудов эндотелиоцитами характеризуется тесной функциональной взаимосвязью между динамиками внутриклеточных концентраций NO и Ca. Возможны дополнительные сигнальные пути и молекулярные механизмы, посредством которых происходят осцилляции уровня этих мессенджеров, определяющих параметры микроциркуляции. Выявление и детальная характеристика таких механизмов представляет собой актуальную научную задачу, решение которой необходимо как для разработки стратегий профилактики микрососудистой недостаточности, так и для потенциального использования данных параметров в диагностике.

Библиографический список:

1. Galley, H. F. Physiology of the endothelium / H. F. Galley, N. R. Webster // BJA: British Journal of Anaesthesia. – 2004. – Vol. 93. – № 1. – P. 105-113.
2. Guven, G. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application / G. Guven, M. P. Hilty, C. Ince // Blood Purification. – 2019. – Vol. 49. – № 1-2. – P. 143-150.
3. Goodwill, A. G. Oxidant stress and skeletal muscle microvasculopathy in the metabolic syndrome / A. G. Goodwill, J. C. Frisbee // Vascular Pharmacology. – 2012. – Vol. 57. – № 5. – P. 150-159.
4. Holowatz, L. A. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function / L. A. Holowatz, C. S. Thompson-Torgerson, W. L. Kenney // Journal of Applied Physiology. – 2008. – Vol. 105. – № 1. – P. 370-372.
5. Атеросклероз и микроциркуляция. Результаты пилотного исследования микроциркуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца / В. В. Бойко, Г. Н. Соболева, А. А. Федорович, Т. А. Кирдяшкина // Кардиологический вестник. – 2016. – Т. 11. – № 2. – С. 48-55.
6. Yamamoto-Suganuma, R. Relationship between post-occlusive forearm skin reactive hyperaemia and vascular disease in patients with Type 2 diabetes—a novel index for detecting micro- and macrovascular dysfunction using laser Doppler

flowmetry / R. Yamamoto-Suganuma, Y. Aso // *Diabetic Medicine*. – 2009. – Vol. 26. – № 1. – P. 83-88.

7. Laser Doppler flowmetry detection of endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients: Correlation with cardiovascular risk / A. Kruger, J. Stewart, R. Sahityani [et al.] // *Kidney International*. – 2006. – Vol. 70. – № 1. – P. 157-164.

8. Mann, G. E. Regulation of Amino Acid and Glucose Transporters in Endothelial and Smooth Muscle Cells / G. E. Mann, D. L. Yudilevich, L. Sobrevia // *Physiological Reviews*. – 2003. – Vol. 83. – № 1. – P. 183-252.

9. Caveolin regulation of endothelial function / R. D. Minshall, W. C. Sessa, R. V Stan [et al.] // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2003. – Vol. 285. – № 6. – P. L1179-L1183.

10. In vivo delivery of the caveolin-1 scaffolding domain inhibits nitric oxide synthesis and reduces inflammation / M. Bucci, J.-P. Gratton, R. D. Rudic [et al.] // *Nature Medicine*. – 2000. – Vol. 6. – № 12. – P. 1362-1367.

11. Visualization of flow-induced ATP release and triggering of Ca²⁺ waves at caveolae in vascular endothelial cells / K. Yamamoto, K. Furuya, M. Nakamura [et al.] // *Journal of Cell Science*. – 2011. – Vol. 124. – № 20. – P. 3477-3483.

12. Effects of incretin agonists on endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide synthesis in human coronary artery endothelial cells exposed to TNF α and glycated albumin / W. Garczorcz, T. Francuz, K. Siemianowicz [et al.] // *Pharmacological Reports*. – 2015. – Vol. 67. – № 1. – P. 69-77.

13. Tran, Q.-K. Calcium signalling in endothelial cells / Q.-K. Tran, K. Ohashi, H. Watanabe // *Cardiovascular Research*. – 2000. – Vol. 48. – № 1. – P. 13-22.

14. Chen, J. Hypoxia increases Hsp90 binding to eNOS via PI3K-Akt in porcine coronary artery endothelium / J. Chen, B. Meyrick // *Laboratory Investigation*. – 2004. – Vol. 84. – № 2. – P. 182-190.

15. Endothelin Receptor Signaling: New Insight Into Its Regulatory

Mechanisms / T. Horinouchi, K. Terada, T. Higashi, S. Miwa // Journal of Pharmacological Sciences. – 2013. – Vol. 123. – № 2. – P. 85-101.

16. Endothelin / A. P. Davenport, K. A. Hyndman, N. Dhaun [et al.] // Pharmacological Reviews. – 2016. – Vol. 68. – № 2. – P. 357-418.

17. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin / P. Kvandal, S. A. Landsverk, A. Bernjak [et al.] // Microvascular Research. – 2006. – Vol. 72. – № 3. – P. 120-127.

18. Edwards, G. Endothelium-derived hyperpolarising factors and associated pathways: a synopsis / G. Edwards, M. Félétou, A. H. Weston // Pflügers Archiv - European Journal of Physiology. – 2010. – Vol. 459. – № 6. – P. 863-879.

19. Increased Vascular Contractility in Hypertension Results From Impaired Endothelial Calcium Signaling / C. Wilson, X. Zhang, C. Buckley [et al.] // Hypertension. – 2019. – Vol. 74. – № 5. – P. 1200-1214.

20. Role of M1, M3, and M5 muscarinic acetylcholine receptors in cholinergic dilation of small arteries studied with gene-targeted mice / A. Gericke, J. J. Sniatecki, V. G. A. Mayer [et al.] // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2011. – Vol. 300. – № 5. – P. H1602-H1608.

21. Cooke, J. P. Endothelial Nicotinic Acetylcholine Receptors and Angiogenesis / J. P. Cooke, Y. T. Ghebremariam // Trends in Cardiovascular Medicine. – 2008. – Vol. 18. – № 7. – P. 247-253.

22. Mammalian Nicotinic Acetylcholine Receptors: From Structure to Function / E. X. Albuquerque, E. F. R. Pereira, M. Alkondon, S. W. Rogers // Physiological Reviews. – 2009. – Vol. 89. – № 1. – P. 73-120.

23. Conopeptides [V11L;V16D]ArIB and RgIA4: Powerful Tools for the Identification of Novel Nicotinic Acetylcholine Receptors in Monocytes / V. Grau, K. Richter, A. J. Hone, J. M. McIntosh // Frontiers in Pharmacology. – 2019. – Vol. Volume 9-.

24. Di, A. TRP channels and the control of vascular function / A. Di, A. B. Malik // Current Opinion in Pharmacology. – 2010. – Vol. 10. – № 2. – P. 127-132.

25. Elementary Ca^{2+} Signals Through Endothelial TRPV4 Channels Regulate Vascular Function / S. K. Sonkusare, A. D. Bonev, J. Ledoux [et al.] // Science. – 2012. – Vol. 336. – № 6081. – P. 597-601.
26. Recruitment of Dynamic Endothelial Ca^{2+} Signals by the TRPA1 Channel Activator AITC in Rat Cerebral Arteries / X. Qian, M. Francis, V. Solodushko [et al.] // Microcirculation. – 2013. – Vol. 20. – № 2. – P. 138-148.
27. Ma, L. Roles and Mechanisms of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome and Chronic Intermittent Hypoxia in Atherosclerosis: Evidence and Prospective / L. Ma, J. Zhang, Y. Liu // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2016. – Vol. 2016. – № 1. – P. 8215082.
28. Rath, G. Caveolae, caveolin and control of vascular tone: nitric oxide (NO) and endothelium derived hyperpolarizing factor (EDHF) regulation. / G. Rath, C. Dessy, O. Feron // Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society. – 2009. – Vol. 60 Suppl 4. – P. 105-109.
29. Altered Expression of Small-Conductance Ca^{2+} -Activated K^{+} (SK3) Channels Modulates Arterial Tone and Blood Pressure / M. S. Taylor, A. D. Bonev, T. P. Gross [et al.] // Circulation Research. – 2003. – Vol. 93. – № 2. – P. 124-131.
30. Busse, R. Calcium-dependent nitric oxide synthesis in endothelial cytosol is mediated by calmodulin / R. Busse, A. Mülsch // FEBS Letters. – 1990. – Vol. 265. – № 1-2. – P. 133-136.
31. Small- and Intermediate-Conductance Calcium-Activated K^{+} Channels Provide Different Facets of Endothelium-Dependent Hyperpolarization in Rat Mesenteric Artery / G. J. Crane, N. Gallagher, K. A. Dora, C. J. Garland // The Journal of Physiology. – 2003. – Vol. 553. – № 1. – P. 183-189.
32. Nitric Oxide–Dependent Feedback Loop Regulates Transient Receptor Potential Vanilloid 4 (TRPV4) Channel Cooperativity and Endothelial Function in Small Pulmonary Arteries / C. Marziano, K. Hong, E. L. Cope [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2025. – Vol. 6. – № 12. – P. e007157.
33. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery

and vein is nitric oxide. / L. J. Ignarro, G. M. Buga, K. S. Wood [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1987. – Vol. 84. – № 24. – P. 9265-9269.

34. Endothelial cells: source, barrier, and target of defensive mediators / L. T. Roumenina, J. Rayes, M. Frimat, V. Fremeaux-Bacchi // Immunological Reviews. – 2016. – Vol. 274. – № 1. – P. 307-329.

35. Неганова, А. Ю. Математическое моделирование эндотелий-зависимой релаксации клетки гладкой мускулатуры / А. Ю. Неганова, Д. Э. Постнов // Известия саратовского университета. новая серия. серия: физика. – 2012. – Т. 12. – № 1. – С. 37-42.

36. Nitric oxide release follows endothelial nanomechanics and not vice versa / J. Fels, C. Callies, K. Kusche-Vihrog, H. Oberleithner // Pflügers Archiv - European Journal of Physiology. – 2010. – Vol. 460. – № 5. – P. 915-923.

37. Heiss, C. Central Role of eNOS in the Maintenance of Endothelial Homeostasis / C. Heiss, A. Rodriguez-Mateos, M. Kelm // Antioxidants & Redox Signaling. – 2014. – Vol. 22. – № 14. – P. 1230-1242.

38. Human red blood cells at work: identification and visualization of erythrocytic eNOS activity in health and disease / M. M. Cortese-Krott, A. Rodriguez-Mateos, R. Sansone [et al.] // Blood. – 2012. – Vol. 120. – № 20. – P. 4229-4237.

39. Evidence for in vivo transport of bioactive nitric oxide in human plasma / T. Rassaf, M. Preik, P. Kleinbongard [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. – 2002. – Vol. 109. – № 9. – P. 1241-1248.

40. Campbell, W. B. Epoxyeicosatrienoic acids and endothelium-dependent responses / W. B. Campbell, I. Fleming // Pflügers Archiv - European Journal of Physiology. – 2010. – Vol. 459. – № 6. – P. 881-895.

41. Marsen, T. A. Roles of calcium and kinases in regulation of thrombin-stimulated preproendothelin-1 transcription / T. A. Marsen, M. S. Simonson, M. J. Dunn // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 1996. – Vol. 271. – № 5. – P. H1918-H1925.

42. Wit, C. de. EDHF and gap junctions: important regulators of vascular tone within the microcirculation. / C. de Wit, S. E. Wölfle // Current pharmaceutical biotechnology. – 2007. – Vol. 8. – № 1. – P. 11-25.

43. The basic science of vascular disease / A. N. Sidawy, B. E. Sumpio, R. G. DePalma, A. T. Marty // CHEST. – 1997. – Vol. 112. – № 2. – P. A36.

44. Variability in E-selectin expression, mRNA levels and sE-selectin release between endothelial cell lines and primary endothelial cells / H. F. Galley, M. G. Blaylock, A. M. Dubbels, N. R. Webster // Cell Biology International. – 2000. – Vol. 24. – № 2. – P. 91-99.

Оригинальность 82%