Дисфункция слуховой трубы и эндотелиальная дисфункция: современный взгляд на проблему (сообщение 2)*

Проф. Н.А. ПЕТУХОВА

Московский научно-практический центр оториноларингологии (дир. — проф. А.И. Крюков) Департамента здравоохранения Москвы

Dysfunction of the eustachian tube and endothelial dysfunction: the current view of the problem (part 2)

N.A. PETUKHOVA

Moscow Research and Practical Centre of Otorhinolaryngology, Moscow Health Department

Рассмотрена роль вирусной и бактериальной инфекции в этиопатогенезе эндотелиальной дисфункции и, как следствие, тубарных расстройств, экссудативных процессов в среднем и внутреннем ухе, нейросенсорных нарушений слуха. Обоснована необходимость изучения местных и системных патогенетических механизмов заболеваний среднего и внутреннего уха. Доказывается тесная взаимосвязь ангиогенных кохлеовестибулярных расстройств и дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: дисфункция слуховой трубы, экссудативный средний отит, гидропс лабиринта, нейросенсорная тугоухость, эндотоксин, эндотелиальная дисфункция, ангиогенная кохлеовестибулопатия.

The author considers the role of viral and bacterial infections in etiopathogenesis of endothelial dysfunction and the associated tubal disorders, exudative processes in the inner and middle ears, and neurosensory hearing impairment. The importance of the investigations into local and systemic pathogenetic mechanisms underlying the diseases of the inner and medium ears is substantiated. The close relationship between angiogenic cochleotubular disorders and endothelial dysfunction is emphasized.

Key words: dysfunction of the eustachian tube, exudative otitis medium, labyrinthine hydrops, neurosensory impairment of hearing, endotoxin, endothelial dysfunction, angiogenic cochleovestibulopathy.

Несколько слов о «темных» сторонах патогенеза дисфункции слуховой трубы (ДСТ) и экссудативного среднего отита (ЭСО), не вполне объяснимых стандартными взглядами. В научных публикациях часто указывается на «факторы местного и системного характера», приводящие к нарушению вентиляционной, дренажной и защитной функций слуховой трубы, т.е. главных звеньев патогенеза этой патологии [1]. Клинический опыт показывает, что даже при устранении всех анатомо-морфологических причин далеко не всегда удается добиться положительного результата лечения.

ДСТ и ее осложнения наиболее часто связаны с вирусной инфекций, приемом антибиотиков, вазомоторным ринитом. Однако существуют ситуации без явных причин, что позволяет говорить о несостоятельности существующих представлений о роли этих механизмов в патогенезе ДСТ и ЭСО. Осложненное течение ДСТ в виде нейросенсорной тугоухости или гидропса лабиринта вообще не укладывается в современные версии этиологии и патогенеза этих заболеваний. Подобные комбинации в лучшем случае рассматриваются как параллельно протекающие процессы, не связанные с ДСТ.

Эти феномены позволяет объяснить теория эндотелиальной дисфункции (ЭД), клинические проявления которой вполне очевидны врачу-оториноларингологу, они наблюдаются *ad oculus* в виде набухания, отека слизистой оболочки устья слуховой трубы, носа, носоглотки и экссудативных процессов в среднем ухе и, по аналогии, во внутреннем ухе (гидропс лабиринта, водянка лабиринта).

Предваряя описание этиологии и патогенеза ЭД, кратко остановимся на строении эндотелия. Он представляет собой тонкую полупроницаемую мембрану, непрерывно вырабатывающую большое количество необходимых для функционирования организма биологически активных веществ, и является гигантским эндокринным, паракринным и аутокринным органом весом 1,5—1,8 кг. Суммарная площадь всех эндотелиоцитов организма больше площади футбольного поля, а длина его непрерывного монослоя превышает 7 км [2].

Основная барьерная роль эндотелия определяет поддержание гомеостаза путем сложной активной регуляции равновесного состояния противоположных процессов: 1) тонуса сосудов (вазодилатация или вазоконстрикция), 2) анатомической архитектоники сосудов (синтез или ингибирование факторов повреждения или пролиферации), 3) гемостаза (синтез или ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов), 4) местного воспаления (выработка про- или противовоспалительных факторов) [3].

Различные субстанции, вырабатываемые эндотелиоцитами независимо от органной принадлежности, поми-

© Н.А. Петухова, 2012
© Вестник оториноларингологии, 2012

*Сообщение 1 опубликовано в №4 2012 г.

e-mail: nk-peintre@mail.ru

мо контроля различных функций сердечно-сосудистой системы, одновременно являются существенной частью иммунной системы, выполняют пилотную роль в инициации и развитии защитных и повреждающих воспалительных ответов. Плазмолемма эндотелиоцита со стороны просвета кровеносного сосуда покрыта гликокаликсом, главным назначением которого является связывание и концентрация веществ, необходимых для осуществления функций клетки, а также предотвращения попадания в нее потенциально патогенных веществ **(рис. 2)** [4—7].

Сегодня имеется возможность витального (прижизненного) измерения толщины гликокаликса методом ортогональной поляризации, что переводит его изучение с экспериментальной в клиническую плоскость [8—10]. Например, доказано, что уменьшение толщины гликокаликса эндотелия артерий является первым шагом для развития прогрессирования атеросклероза и его осложнений (тромбоз) [11]. Ишемия, повышенные концентрации С-реактивного белка и эндотоксина (ЭТ) приводят к уменьшению толщины гликокаликса [12, 13], а снижение концентраций ЭТ и фактора некроза опухолей (ФНО) снижают степень его альтерации [14, 15].

Изменение толщины гликокаликса эндотелиоцитов доказано при сердечно-сосудистых заболеваниях, этот признак является ранним сосудистым проявлением диабета, в этой связи показатель величины гликокаликса используется как маркер патологии сосудистой системы [16].

При инфекционных заболеваниях помимо нарушений гликокаликса эндотелиоцитов описаны нарушения гликокаликса лимфоцитов вследствие потери сиаловых кислот (десиализация), что является важным фактором и маркером снижения иммунитета [17].

В течении ЭД выделяют несколько стадий, на каждой из которых независимая триггерная роль принадлежит ЭТ грамотрицательной микрофлоры. Первая стадия — повреждение гликокаликса эндотелия, вторая — увеличение проницаемости эндотелия, третья — повреждение эндотелиального монослоя, которое определяется с помощью циркулирующих в кровотоке эндотелиоцитов [18]. Эндотелиоциты появляются в крови вследствие двух основных процессов — апоптоза и аноикоза [19, 20]. Защита гликокаликса в этой связи рассматривается как наиболее важная терапевтическая составляющая ЭД и ее осложнений, для этого предлагается применять ингибиторы цитокинов, средства, снижающие концентрации радикалов кислорода и ЭТ [21].

Эндотоксинемия — наиболее важная причина ЭД. Инициирующим фактором всех реакций, возникающих в организме в ответ на микробную инвазию, является липополисахаридный комплекс грамнегативных бактерий — ЭТ. После высвобождения из бактерии он связывается с сывороточными белками и образует комплекс «ЭТ-протеин», конъюгирующий со всеми доступными клеточными рецепторами $СД_{14}$, расположенными на мембранах макрофагов, полиморфно-ядерных лейкоцитов, эндотелиоцитов, активирует их, стимулируя выработку этими клетками цитокинов и других медиаторов воспалительной реакции. Далее происходит взаимодействие эндотоксин-белкового комплекса с плазматическими мембранами эндотелиоцитов и клеток крови [22].

Остановимся на роли оксида азота (NO), так как именно этот медиатор наделен главными патобиохимическими полномочиями при формировании ЭД. Синтезированный NO (в том числе эндотелиоцитами и макрофагами) оказывает аутокринное и паракринное действие, т.е. влияет на метаболические процессы как в самих клетках, так и в расположенных по соседству [23].

Принципиальным моментом в развитии воспалительной реакции эндотелия является механизм, названный «каскадом комплемента». Он инициируется при стимуляции ЭТ комплемента по альтернативному пути и сопровождается образованием анафилотоксинов $С_{3а}$, $С_{5а}$ и $С_{5в-g}$, воздействующих на нейтрофилы, макрофаги и тромбоциты. В целом это способствует прогрессированию системной воспалительной реакции, дилатации сосудов, повышению проницаемости эндотелия, агрегации тромбоцитов и повторной активации нейтрофилов, вызывая токсическое повреждение эндотелия и повышение проницаемости сосудов [24]. В этом плане активно изучается роль калий-кальциевых каналов и их связь с изменением синтеза эндотелийреполяризующего фактора [25].

В физиологических условиях небольшие (непатогенные) дозы ЭТ постоянно всасываются через стенку кишечника и достигают печени с кровью воротной вены, чем, собственно, и поддерживается тонус ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) печени. После контакта с ЭТ клетки РЭС сами контролируют свою активность, вырабатывая аутостимуляторы типа интерлейкина-1, ФНОα или аутоингибиторы — простагландины $Е_1$ и $Е_2$ [26].

В изложенной выше части обзора были представлены преимущественно патологические свойства ЭТ. Но ведь и положительные физиологические реакции также обусловлены ЭТ, а именно способностью липида А взаимодействовать с наружной частью мембраны всех клеточных систем организма и активизировать протеинкиназу С, снимающую репрессию с генома. Это и особые рецепторы (CD_{14}, CD_{18}, CD_{54} и др.), а также возможность прямого безрецепторного контакта с липидом А [27]. В результате такого взаимодействия эндотоксин проявляет свое главное качество — неспецифического многокомпонентного активатора метаболических систем клетки за счет прямого действия и опосредованного через медиаторы межклеточного взаимодействия [28]. Эти медиаторы действия многочисленны и противоречивы по механизмам реализации эффектов, что позволяет организму в условиях системной эндотоксинемии функционировать слаженно согласно закону, открытому акад. Д.С. Саркисовым [29]: важнейшим механизмом, поддерживающим гомеостаз, является антагонистическая регуляция различных функций.

Главный физиологический смысл эндотоксинемии — в большом многообразии положительных свойств самого ЭТ, поддерживающего все системы организма в состоянии физиологического тонуса [30]. Основным источником ЭТ в организме человека является кишечник, в котором только за одни сутки самообновляется до 1 кг сапрофитной микрофлоры. В результате этого процесса в его просвет высвобождаются структурные компоненты микроорганизмов, среди которых всегда находится ЭТ. Доказанная возможность эндотоксемии у здорового человека и введение понятий системной эндотоксемии, антиэндотоксинового иммунитета и эндотоксинсвязывающих систем организма явились важными вехами в истории изучения этого вопроса [31].

В физиологических условиях наиболее «нуждающимся» в эндотоксиновой стимуляции органом является печень, в которой под воздействием ЭТ резидентные макро-

фаги синтезируют весь комплекс необходимых для жизнедеятельности факторов — интерлейкины, интерферон, ФНО. Для этих и других целей достаточно 5% эндотоксина, поступающего в системный кровоток, остальные 95% кишечного эндотоксина практически полностью элиминируются в печени РЭС и гепатоцитами [32].

Концентрация кишечного ЭТ в плазме крови при нормально функционирующем кишечном и печеночном барьерах определяется активностью симпатоадреналовой системы, регулирующей объем сброса портальной крови по портокавальным шунтам. Ключевая роль стресс-реакций в адаптации организма человека состоит в способности ЭТ повышать активность системы гипофиз—щитовидная железа и уровень гормона T_3 [29].

Эндотоксиновая агрессия, т.е. различные патологические реакции и процессы в организме под воздействием больших количеств ЭТ, проявляется при истощении гуморальных (антиэндотоксиновые антитела, липопротеиды высокой плотности — ЛПВП) и лейкоцитарных резервов связывания ЭТ, а также депрессией эндотоксиннейтрализующих (РЭС печени и легкие) и эндотоксинвыделительных (почки) систем организма [33]. Патогенные свойства ЭТ «маскируют» эндотоксинсвязывающие системы крови. Их недостаточность является ключевой в трансформации физиологической системной эндотоксинемии в патологический процесс — эндотоксиновую агрессию [34].

К факторам, влияющим на концентрацию ЭТ в крови, относят нарушение системной гемодинамики, запоры, снижение иммунитета, белковое голодание, нарушение метаболических функций печени, дисбиоз (часто в результате антибактериальной терапии), стресс, вирусную инфекцию [34].

Рассмотрим хроническую эндотоксиновую агрессию в свете развития ЭД. Причиной альтерации эндотелиального монослоя могут быть аллергические, аутоиммунные, воспалительные, инфекционные процессы, механическое повреждение, повреждение эндогенными веществами (например, окисленными липидами). Но независимо от причины поврежденный эндотелий проявляет дисфункцию в виде увеличения секреции эндотелина-1 (сильный сосудосуживающий агент) и уменьшения продукции NO (вазодилататор), способствующих локальному тромбообразованию на оголенной базальной мембране [18].

В этой связи понятие «дисфункция эндотелия» ассоциируется со снижением биодоступности NO, его продукция достоверно отражает состояние эндотелий-зависимой вазомоторной функции. Дисфункциональный эндотелий, не образуя достаточных количеств NO, активно продуцирует цитокины и молекулы клеточной адгезии, способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию, пролиферации гладкомышечных клеток и тромбозу и, таким образом, оказывает провоспалительное или проатерогенное действие [35, 36].

Таким образом, располагаясь на границе между тканями и кровью, эндотелий является плацдармом, на котором разворачиваются все процессы, характеризующие эндотоксиновую агрессию. В них участвуют эндотоксин-модифицированные липопротеины, воспалительные цитокины, хемокины, вазоактивные пептиды, нейропептиды, гладкомышечные клетки [37, 38].

Целостность и гомеостаз сосудистой стенки поддерживаются противовоспалительными механизмами, включающими внешние сигналы и реакцию на них внутриклеточных медиаторов, среди которых рассматривают противовоспалительные цитокины, интерлейкин-10, антагонист рецептора интерлейкина-1, ЛПВП, некоторые ангиогенные и ростовые факторы, цитопротекторные гены и ядерные рецепторы, ограничивающие воспалительный процесс и повреждение [39]. Эти механизмы существуют и функционируют в противовес воспалительным механизмам в течение жизни человека. Другую сторону, противостоящую эндотоксиновой агрессии в организме человека, представляют эндотоксинсвязывающие элементы крови. Это лизоцим, интерферон, α_2-макроглобулины и ЛПВП. Последние образует с эндотоксином устойчивые комплексы независимо от вида бактерий — продуцентов ЭТ. Комплекс ЛПВП—ЭТ ингибирует цитокининдуцированную экспрессию Е-селектина в эндотелиальных клетках на уровне транскрипции с помощью содержащихся в нем фосфолипидов. Скорость формирования таких комплексов снижается при повышении концентрации Ca^{2+}, Mg^{2+} и Zn^{2+}, а также после контакта ЭТ с дезоксихолатом [40].

Значительное влияние на функции эндотелия в целом, а также развитие и течение ЭД (в том числе и ЭТ-индуцированную) имеет эстроген у женщин. Его эндотелиопротективная роль детально изучена и доказана [41].

Главными акцепторами эндотоксина являются полиморфно-ядерные лейкоциты (ПЯЛ), при этом ЛПВП и ПЯЛ конкурируют между собой в способности связаться с ЭТ. Важно, что у ЛПВП установлена большая конкурентоспособность. Это послужило основанием считать их не детоксицирующим, а главным эндотоксинсвязывающим элементом крови, предотвращающим его взаимодействие с ПЯЛ [40].

Эти два эндотоксинсвязывающих элемента крови различает еще одно важное обстоятельство: комплекс ЭТ—ПЯЛ, поступая в печень с портальным кровотоком, участвует во всех специфических реакциях ее ретикулоэндотелиальной системы, но, инициируя цитокинокинез, они не захватываются рецепторами синусоидальных клеток печени, а направляются в системный кровоток и с помощью особых рецепторов захватываются надпочечниками, фиксируясь в их синусоидальных макрофагах. Надпочечники, не участвуя прямо в детоксикации эндотоксина, играют существенную роль в его элиминации из системного кровотока. Эндотоксинсвязывающая способность α_2-макроглобулинов прямо коррелирует с фагоцитарной активностью купферовских клеток ретикулоэндотелиальной системы печени [40, 42].

Рассматривая проблему ЭД, нельзя забывать об одном очень важном факторе — нарушении проницаемости эндотелия. Нативный эндотелиальный барьер осуществляет свободный транспорт воды и ограниченный — белков, повышение проницаемости возникает при дефектах эндотелия, цитотоксическом действии различных веществ, в том числе ЭТ-стимулированном апоптозе. Изменение конфигурации эндотелиоцитов, гемодинамических факторов [43], а также повышенные концентрации ФНО уменьшают синтез гепрана — ключевого компонента субэндотелиального матрикса и увеличивают размер межэндотелиальных щелей [44]. Положительная роль в этом аспекте отводится ЛПВП, защищающим эндотелиоциты от апоптоза путем блокирования митохондриального апоптического каскада посредством ингибирования активных радикалов O_2 [45]. Доказана чрезвычайно важная

роль киназы легких цепей миозина в нарушении эндотелиального монослоя при ЭД, а также влияние ЭТ на деятельность актинмиозинового комплекса ЭЦ и увеличение его проницаемости [36].

Таким образом, в современном понимании эндотелиальную дисфункцию можно сформулировать в виде патологической триады: 1) нарушение равновесия противоположно действующих начал, 2) нарушение противостояния в системе регуляции субстанций, 3) возникновение «порочных кругов», дисбалансирующих функции клетки, органа, системы и организма в целом.

Диагностика эндотелиальной дисфункции является чрезвычайно важной и ответственной задачей, от которой зависит составление программы лечения. В последние годы в этом плане основное внимание сосредоточено на маркерах ЭД, ими считаются определение уровней Е-селектина, интерлейкина-6 и т.д. [46]. Но методы их определения трудно воспроизводимы и в большей части представляют научный интерес. В клинической практике для оценки ЭД особое значение придают определению концентрации высокочувствительного С-реактивного белка. Он синтезируется в печени, является представителем семейства белков острой фазы воспаления, его синтез регулируется провоспалительными цитокинами: интерлейкином-1, интерлейкином-6, ФНО. Патологическое действие С-реактивного белка реализуется также в сочетании с другими медиаторами воспаления, особенно с интерлейкином-6, являющимся основным индуктором синтеза СРБ [47].

Биохимические маркеры отражают воспаление или отдельные из многочисленных процессов, характеризующих дисфункцию эндотелия, итогом которой является повреждение эндотелиального монослоя.

Наиболее достоверными и отражающими истинную картину эндотелиальной дисфункции на сегодняшний день необходимо признать подсчет количества циркулирующих эндотелиоцитов и ортогональную поляризационную спектроскопию с прижизненным (витальным) измерением толщины гликокаликса.

Широко используется метод исследования сосудов ультразвуком высокого разрешения, предложенный D. Celermajer и соавт. [48]. Рассчитывается эндотелийзависимая вазодилатация — количественный показатель, характеризующий вазомоторную функцию эндотелия.

Стандартная медикаментозная терапия ЭД была предложена более 15 лет назад и включает прямое воздействие на рецепторы сосудистого эндотелия, влияние на активность эндотелиальной синтетазы NO, восполнение дефицита эндотелиальных факторов, предотвращение действия медиаторов ЭД [49].

Современная терапия и профилактика ЭД и заболеваний, этиопатогенетической базой которых является дисфункция эндотелия, в том числе ДСТ, ЭСТ и гидропса лабиринта, предусматривает нормализацию микробиоценоза, интенсификацию деятельности эндотоксинвыделяющих органов (печени, почек, легких, кишечника), нормализацию иммунной системы, восстановление проницаемости эндотелия [50].

В завершении необходимо отметить следующее. Наиболее полное понимание этиопатогенеза ДСТ и связанных с ней осложнений возможно только с позиций эндотелиальной дисфункции. По сути, попытки к такому подходу в оториноларингологии уже предпринимались. Еще в 1993 г. изучалась взаимосвязь медиаторов воспаления с регионарным кровотоком вокруг глоточного кольца при инфекции верхних дыхательных путей, аллергическом рините, ЭСО, были описаны изменения, характерные для ЭД [51], но в тот период времени это была лишь констатация фактов. На основании доказанных изменений эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой ангиодилатации сосудов носа, т.е. изменением системных процессов, характерных для ЭД, О.М.Колесникова [52] объясняла вазомоторный и аллергический ринит, однако автор применяла только местное воздействие, абсолютно забыв о системных процессах, ею же описанных.

Ближе и глубже всего к проблеме и роли ЭД в оториноларингологии подошла Т.В. Золотова [53], доказавшая при экспериментальной нейросенсорной тугоухости эндотоксининдуцированную эндотелиальную дисфункцию, нарушение проницаемости эндотелиального монослоя, апоптоз и гибель волосковых клеток улитки. Однако автор считает причиной нарушения межклеточных пространств и перегрузки сосудистой полоски внутреннего уха деструкцию волосковых клеток, на самом деле все наоборот. Кроме того, нарушение состава эндолимфы — это тоже типичное проявление ЭД.

Наиболее полно в клиническом аспекте ЭД была исследована при ряде неврологических [54] и офтальмологических заболеваний [55], авторы использовали современные методы диагностики и оценки эффективности лечения.

И, наконец, в 2006 г. из стен Научно-практического центра оториноларингологии ДЗ Москвы вышла монография, посвященная клинике, диагностике и лечению ангиогенной кохлеовестибулопатии — раннему клиническому проявлению нарушений регуляции мозгового кровообращения и микроциркуляции внутреннего уха. В ней впервые была доказана тесная взаимосвязь дисбиоза, нарушений функций печени и мозгового кровотока и предложена коррекция системных дисметаболических процессов [56]. Сегодня предложенные методы лечения ангиогенной кохлеовестибулопатии считаются краеугольными моментами лечения ЭД, иными словами, ангиогенные кохлеовестибулярные расстройства — это тоже следствие дисфункции эндотелия.

Необходимость изучения данной ЛОР-патологии с позиций достижений современной медицины очевидна. Стратегическим направлением этих исследований является изучение соотношения местных и системных патогенетических механизмов, зависящих от многих факторов: возраста, метаболических функций печени, состояния микробиоценоза кишечника, психоэмоционального статуса, анатомических особенностей носоглотки и всех видов ее обструкции, особенностей сосудистой системы вертебробазилярного бассейна и внутреннего уха — от социальных до генетических.

Вышесказанное имеет не только научное и теоретическое, но и прикладное значение, так как понимание этиологии и процессов патогенеза всегда имеет положительный эффект — организует мышление клинициста и позволяет обоснованно применять этиопатогенетическое лечение при сочетанной и изолированной патологии.

Больше того, позволит не сводить диагностику в каждом конкретном случае в ту или иную область (среднее или внутреннее ухо), а абсолютно обоснованно признать возможность формирования сочетанной патологии в различных ее комбинациях. Безусловно, системный подход к

этиологии и патогенезу ЛОР-заболеваний и современные принципы лечения помогут более эффективно решать задачи, которые до сих пор актуальны в нашей специальности и с которыми должны быть знакомы клиницисты.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Савенко И.В., Бобошко М.Ю., Лопотко А.И.* Экссудативный средний отит. СПб 2010.
2. *Lusher T.F., Barton M.* Biology of the endothelium. Clin Cardiol 1997; 10: Suppl 11: 3—10.
3. *Furchgott R.F., Zawadszki J.V.* The obligatoryrole of endotnelial cells in the relazation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373—376.
4. *Турашев А.Д., Максименко А.В.* Эндотелиальный гликокаликс в функционировании микроциркуляторного русла. Кардиол вестн 2009; 2: 1—6.
5. *Nieuwdorp M., Meuwese M.C., Vink H.* The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. Curr Opin Lipidol 2005; 16: 5: 507—511.
6. *Van den Berg B.M., Nieuwdorp M., Stroes E.* Endothelial luminal glycocalyx. Cambridge University Press 2007.
7. *Weinbaum S., Tarbell J.M., Damiano E.R.* The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. Ann Rev Biomed Eng 2007; 9: 121—167.
8. *Broekhuizena L.N., Mooija H.L., Kasteleina J.P.* Endothelial glycocalyx as potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease. Current Opinion in Lipidology 2009; 20: 57—62.
9. *Nieuwdorp M., Meuwese M.C., Mooij H.L.* Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability. J Appl Physiol 2007; 10: 1152.
10. *Sietze R., Dick W.S., Vink H.* The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. Pflugers Arch 2007; 454: 3: 345—359.
11. *Noble M.I.M., Holland A.J., Vink H.* Hypothesis. Arterial glycocalyx dysfunction is the first step in the atherothrombotic process. Oxford University Press on behalf of the Association of Physicians 2008; 101: 7: 513—518.
12. *Annecke T., Chappell D., Chen C.* Sevoflurane preserves the endothelial glycocalyx against ischaemia—reperfusion injury. Br J Anaesthesia 2010; 104: 4: 414—421.
13. *Devaraj S., Duncan-Staley C., Yun J.-M.* CRP Impairs endothelial glycocalyx: role in promoting endothelial dysfunction. Cardiovasc Res 2009; 84: 3: 479—484.
14. *Marechal X.* Endothelial Glycocalyx Damage During Endotoxemia Coincides With Microcirculatory Dysfunction and Vascular Oxidative Stress. Shock: 2008; 29: 5: 572—576.
15. *Nieuwdorp M., Meuwese M.C., Mooij H.L.* Tumor necrosis factor-alpha inhibition protects against endotoxin-induced endothelial glycocalyx perturbation. Atherosclerosis 2009; 202: 1: 296—303.
16. *Nieuwdorp M., Marijn C., Mooij H.L.* Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability. J Appl Physiol 2008; 104: 845—852.
17. *Мавров Г.И., Кондакова А.К., Иващенко Л.В.* Система «L-аргинин — оксид азота» и гликокаликс лимфоцитов в защитных реакциях макроорганизма при урогенитальной инфекции — перспективное направление исследований. Дерматол и косметол 2009; 276 (тематический номер): 43—52.
18. *Ziegler T., Bouzourene K., Harrison V.J. et al.* Influence of oscillatory and unidirectional flow environments on the expression of endothelin and nitric xide svnthase in cultured endothelial cells. Arterioscler Thromb Vase Biol 1998; 18: 686—692.
19. *Krestow J.K., Rak J., Kertel R.S.* Functionale dissociation of anoikis-like cell death and activity of stress activated protein kinase. Biochem Biophysl Res Com 1999; 260: 1: 48—53.
20. *Solovey A., Lin Y., Browne P. et al.* Circulating activated endothelial cells in sickle cell anemia. N Engl J Med 1997; 337: 1584—1590.
21. *Becker Bernhard F., Daniel Chappell, Dirk Bruegger.* Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. Cardiovasc Res 2010; 87: 2: 300—310.
22. *Tong C., Dong L., John G.H.* Activated protein C blocks p53-mediated apoptosis in ischemic human brain endothelium and is neuroprotective. Nature Medicine 2003; 9: 338—342.
23. *Ивашкин В.Т., Драпкина О.М.* Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. М: ГЭОТАР-Медиа 2001.
24. *Cohen J.* Pathological processes at a Gran-negative sepsis. Proceeding of satellite symposium held, in conjunction with the 7» European Congress of Clinical Microbiology and Infections Diseases. Vena 1995; 4—7.
25. *Cor de Wit.* The endothelium at the brink of calamity in storage disease: more than just overloaded with junk? Oxford J Med Cardiovascular Res 2011; 89: 2: 258—259.
26. *Лиходед В.Г., Ющук Н.Д., Яковлев М.Ю.* Роль эндотоксинов грамотрицательных бактерий в инфекционной и неифекционной патологии. Арх пат 1996; 2: 58: 8—13.
27. *Салахов И.М., Шпатов А.И., Конев Ю.В.* Современные аспекты патогенеза эндотоксинового шока. Успехи соврем биол 1998; 1: 118: 33—49.
28. Handbook of Endotoxin. Amsterdam—Newford 1984; 89—94.
29. *Саркисов Д.С.* Очерки истории общей патологии. М: Медицина 1994; 336.
30. *Пермяков Н.К., Яковлев М.Ю., Галанкин В.Г.* Эндотоксин и система полиморфно-ядерного лейкоцита. Арх патол 1989; 5: 3—12.
31. *Yakovlev M.Yu.* Elements of endotoxin theory of human physiology and pathology: systemic endotoxinemia, endotoxin aggression and endotoxin insufficiency. J Endotoxin Research 2000; 2: 6: 120—125.
32. *Wolter J., Lieher H., Grun M. Hepatic* clearance of endotoxins: differences in arterial and portal venous infusions. J Reticuloendoth Soc 1978; 2: 23: 145—152.
33. *Яковлев М.Ю.* Системная эндотоксинемия в физиологии и патологии человека: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1993.
34. *Яковлев М.Ю.* Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в клинике эндотоксинемии и воспаления. Казан мед журн 1988; 5: 353—358.
35. *Bell D.M.* Markers for progression of coronary disease. Pharmacotherapy 2001; 21: 9 Pt 2: 190—194.
36. *Berk B.C., Min W., Yan C., Surapisitchat J., Liu Y., Hoefen R.* Atheroprotective Mechanisms Activated by Fluid Shear Stress in Endothelial Cells. Drug News Perspect 2002; 3: 15: 133—139.
37. *Celermajer D.S.* Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? J Am Coll Cardiol 1997; 3: 30: 325—333.
38. *Shoji T., Nishizawa J., Fukumoto M., Shimamura K.* Inverse relationsip between circulating oxidized low density lipoprotein and

antioxLDL antibody levels in healthy subjects. Atherosclerosis 2000; 148: 171—177.

39. *Nour K.R.A., Zalos G. et al.* Coronary vasodilation and improvement in endothelial dysfunction with endothelin ETA receptor blockade. Circ Res 2001; 89: 969—976.
40. *Аполлонин А.В., Яковлев М.Ю., Рудик В.М.* Эндотоксинсвязывающие системы крови. Журн микробиол 1990; 11: 45—57.
41. *Villar Inmaculada C., Hobbs Adrian J., Ahluwalia Amrita.* Sex differences in vascular function: implication of endothelium-derived hyperpolarizing factor. J Endocrinol 2008; 197: 447—462.
42. *Лиходед В.Г., Аниховская И.А., Аполлонин А.В.* FC-зависимое связывание эндотоксинов грамотрицательных бактерий полиморфно-ядерными лейкоцитами крови человека. Журн микробиол 1994; 2: 76—79.
43. *Brearly S. et al.* Endotoxin levels in portal and systemic blood. Dig Surg 1985; 2: 70—72.
44. *Hennig B., Diana J.N., Toborek M., McClain C.J.* Influence of nutrients and cytokines on endothelial cell metabolism. J Am Coll Nutr 1994; 3: 13: 224—310.
45. *Rubanyi G.M., Vanhoutte P.M.* Superoxide anions and hyperoxia onactivated endothelium-derived relaxing factor. Am J Physiol 1986; 250: 822—827.
46. *Peters K., Unger R., Brunner J., Kirkpatrik C.J.* Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. Cardiovascular Research 2003; 60: 1: 49—57.
47. *Zwaka T.P., Hombach V., Torzewski J.* C-reactive protein-mediated low density lipoprothein uptake by macrophages. Circulation 2001; 103: 1194—1197.
48. *Celermajer D.S.* Testing endothelial function using ultrasound. J Cardiovasc Pharm 1992; 7: 32: 29—32.
49. *Галенко А.С., Шуленин С.Н.* Способы немедикаментозной и фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции. ФАРМиндекс-Практик 2006; 10: 2—10.
50. *Савельев В.С., Петухов В.А., Ан Е.С.* Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и дисметаболических последствиях перитонита. Рус мед журн (хирургия) 2009; 17: 14: 1—11.
51. *Minami T., Kubo N., Tomoda K.* Regional blood flow volume in the eustachian tube. Acta Otolaryngol 1993; Suppl 1: 500: 80—83.
52. *Колесникова О.М.* Роль вазомоторной формы дисфункции эндотелия в патогенезе вазомоторного и аллергического ринитов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб 2008.
53. *Золотова Т.В.* Дифференцированный подход к лечению сенсоневральной тугоухости: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2004.
54. *Garbuzova-Davis S., Woods R.L., Louis M.K.* Reduction of Circulating Endothelial cells in peripheral blood of ALS patients. PloS ONE 2010; 5: 5: 10614.
55. *Machalinska A., Safranow K., Dziedziejko V.* Different populations of circulating endothelial cells in patients with the exudative form of age-related macular degeneration: A novel insight into pathogenesis. Arch Ophthalmol 2010; 128: 10: 1311—1319.
56. *Крюков А.И., Петухова Н.А.* Ангиогенная кохлеовестибулопатия. М: Медицина 2006.