

Л.В. В'юницька¹
Т.І. Гавриленко²
О.А. Підгайна²
О.В. Распутняк³
О.М. Ломаковський²
О.П. Завадецька¹

ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ СТРЕСІ

У статті надано огляд сучасних можливостей лабораторної діагностики стрес-індукованої дисфункції ендотелію, розглянуто взаємозв'язок як широковідомих, так і потенційних діагностичних маркерів дисфункції ендотелію судин і стресасоційованих серцево-судинних захворювань. Підкреслено, що стрес, зокрема ментальний, є тригерним фактором ендотеліальної дисфункції, яка запускає та посилює патофізіологічні реакції, що лежать в основі прогресування серцево-судинних захворювань, зокрема ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності. На підставі аналізу літературних джерел зроблено висновок, що комплексна оцінка стану функцій ендотелію судин при стресі (ще до формування морфологічних змін) може бути важливим компонентом прогнозування перебігу та профілактики розвитку судинної патології.

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

²ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

³ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України»

Ключові слова: лабораторна діагностика, потенційні діагностичні маркери, гострий та хронічний стрес, психоемоційні чинники, функції ендотелію судин, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, гомеостаз.

Незважаючи на ретельні дослідження впливу класичних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), наприклад куріння, підвищений артеріальний тиск, високий рівень холестерину в сироватці крові та ін., та прогрес у діагностиці та лікуванні, ці ССЗ все ще залишаються основною причиною захворюваності та смертності населення у світі, що обґрунтовує важливість пошуку їх причин та характеристик.

Численні дослідження пов'язують хронічний та гострий стрес, що є наслідком психологічної реакції на травматичний чи несподіваний досвід, із розвитком та прогресуванням ССЗ, але основні механізми цього впливу залишаються незрозумілими [1–3]. Психологічний стрес зумовлює зміни фізіології серцево-судинної системи, що впливає на ризик розвитку ССЗ. Важлива роль стресу в розвитку ССЗ доведена при обстеженні репрезентативних вибірок серед населення 52 країн світу, що дозволило віднести його до числа найважливіших чинників ризику ССЗ. Стрес, тривогу та депресію, за сучасними уявленнями, визнано універсальними чинниками ризику розвитку ССЗ та інших неінфекційних «хвороб цивілізації» [4].

Проблеми зі здоров'ям в умовах війни пов'язані з нестабільністю соціально-політичної ситуації в країні, що призвела до погіршення психічного здоров'я населення та підвищен-

ня ризику ССЗ у значної частини населення (військові, а також потерпілі внаслідок бойових дій і супутніх соціальних потрясінь) за рахунок перенесеного травматичного стресу. Соціально-економічний наслідок недооцінки цих станів полягає у значному зростанні кардіо-васкулярної патології саме серед працездатного населення. Основними факторами, що впливають на індивідуальну стресостійкість, є психосоціальні чинники, психологічний розвиток індивідуума, його нейробіологічні особливості (зумовлені генетично та епігенетичним впливом) [5].

Одним із гіпотетично потенційних шляхів, через які психосоціальні стресори впливають на ризик розвитку ССЗ, є пошкодження ендотелію судин через тривалу та повторювану активацію симпатичної нервової системи (СНС) [6].

Сучасні дані підтверджують гіпотезу, що стрес чинить лише помірний вплив на розвиток ССЗ у здорових людей [1], тоді як може відігравати вирішальну роль, викликаючи більш тяжкий перебіг та погіршення клінічних результатів, у пацієнтів із ССЗ в анамнезі [7]. Ця асоціація привернула увагу міжнародних товариств кардіологів, які розробили Європейські рекомендації з профілактики ССЗ, задекларувавши, що в осіб із високим ризиком або з наявними ССЗ слід враховувати стрес як фактор ризику [8].

Ще у проведеному в 1978–1983 рр. дослідженні MILIS (Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size) емоційний розлад було ідентифіковано як потенційний тригер розвитку інфаркту міокарда. У 849 пацієнтів найпоширенішими були емоційний розлад (18,4%) та фізичне навантаження (14,1%) [9]. Інтенсивні емоції підвищують ризик інфаркту міокарда приблизно в 4,7 раза [10]. Крім того, як гострий, так і хронічний стрес незалежно пов'язані з венозною тромбоемболією, що є серйозним, потенційно небезпечним для життя станом, і пацієнти повідомили, що цей досвід назавжди змінив їх [11]. Дисфункціональний ендотелій, у свою чергу, викликає розвиток стенотичних та атеросклеротичних уражень судин. Основні механізми утворення тромбу можна підсумувати як дисбаланс у системі гемостазу, що призводить до стану гіперкоагуляції, гемодинамічних змін, ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу. Усі ці процеси виявляють у пацієнтів із ССЗ, а також в осіб, які перебувають у стані гострого та хронічного стресу. Тому дуже цінним є розуміння механізмів, за допомогою яких стрес може впливати на процес утворення тромбу [12].

Цілісність ендотелію необхідна для підтримки стабільного гомеостазу. Спричинені стресом серцево-судинні, метаболічні та імунологічні зміни негативно впливають на вазореактивні можливості ендотелію. Крім того, хронічно підвищені рівні глюкокортикоїдів і катехоламінів не тільки безпосередньо впливають на доступність оксиду азоту (NO), але й додатково зумовлюють розвиток прозапального та прооксидативного стану.

Стрес є компонентом універсальної неспецифічної генералізованої реакції, що виникає у відповідь на дію незвичайного за якістю, силою, тривалістю подразника (стресора), що здатний порушити гомеостаз. Основними системами, що активуються під час стресу, є вегетативна нервова система (ВНС) і вісь гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози. Психоемоційні чинники можуть впливати на ендотеліальну функцію через порушення судинної регуляції з боку ВНС (гіперсимпатикотонія). ВНС реагує швидко, протягом кількох секунд, після стресової ситуації, тоді як вісь гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози залучена до тривалої реакції [13]. Звичайно, минуло багато років відтоді, як Клод Бернард і Уолтер Бредфорд Кеннон зробили свій важливий внесок у розробку концепції *milieu intérieur*, або постійного внутрішнього середовища тіла, у якій поєднано два слова з давньогрецької: *ἦμος* (*hōmos*, «подібний») + *ἵστησις* (*histēmi*, «стоячи нерухомо»)/*stasis* (від *στάσις*), і багато чого змінилося в нашому базовому розумінні того, як функціонують живі організми, концепція збереглася як центральна догма фізіології. Водночас Ганс Сельє почав переоцінку концепції гомеостазу в 1950-х роках, ґрунтуючись на своїх спостереженнях за поведінковими реакціями

на стрес. Синдром загальної адаптації, розроблений Г. Сельє, — це профіль того, як організм реагує на стрес, і сучасні уявлення про стрес тісно пов'язані з вченням про адаптацію — еволюційно сформовані пристосувальні механізми, спрямовані на збереження гомеостазу [13].

Синдром загальної адаптації характеризується трьома фазами: фаза неспецифічної мобілізації, яка сприяє активності СНС; фаза резистентності, під час якої організм докладає зусиль, щоб впоратися із загрозою; і фаза виснаження, яка виникає, якщо організм не може подолати загрозу і виснажує свої фізіологічні ресурси. Очевидно, що Г. Сельє зосереджувався на тому, як нервова система координує багато поведінкових і фізіологічних реакцій на стрес, часто за допомогою гормонів [13]. Насправді цей нервова-системний і гормональний підхід до збереження гомеостазу вже був частиною міркувань У. Кеннона, коли він розробляв свою теорію боротьби або втечі («fight or flight» за Cannon, 1932), що супроводжується виділенням таких ефektorів, як гормони та катехоламіни, які сприяють змінам у поведінці, серцево-судинних функціях, ендокринній системі, і метаболічних сигналів, а також в імунній відповіді, щоб підтримувати гомеостаз — процес, названий алостазом (буквально означає «досягнення стабільності через зміни») [14]. Коли відбувається накопичення і повторення впливу стресорів і стресових реакцій, описані фізіологічні зміни призводять до дезадаптивної реакції на стрес, яка відома як «алостатичне навантаження». Запропонована концепція, згідно з якою реакція на стрес потребує енергії, і що повторювані або, особливо, хронічні вторгнення в алостатичний режим викликають розвиток у людей хронічних дегенеративних захворювань [14].

Як відомо, ВНС поділяється на СНС і парасимпатичну нервову систему (ПНС), які здійснюють протилежні ефекти: СНС стимулює реакцію організму «борися або біжи», тоді як ПНС змушує організм «відпочивати». У нормальних умовах стресовий досвід викликає активацію СНС, яка, у свою чергу, сприяє виробленню та вивільненню катехоламінів з мозкової речовини надниркових залоз. З іншого боку, ПНС активується, коли вираженість стресової ситуації зменшується, і, вивільняючи головним чином ацетилхолін, відіграє ключову роль у пом'якшенні реакції на стрес шляхом інгібування СНС і осі гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози. Однак під час хронічного стресу тривала симпатична активність і реактивність, яким не протидіє ПНС, призводить до посилення серцевого тону, активації та агрегації тромбоцитів, коагуляції, ендотеліальної дисфункції [14].

Отже, сучасна наука має достатню доказову базу, що ендотелій судин і його функції є мішенню для стресового впливу, а дисфункція ен-

дотелію є одним із ключових чинників серцево-судинного ризику [15].

АДАПТИВНА РОЛЬ ЕНДОТЕЛІУ

У нормі ендотелій є моношаром клітин інтими судини, що відокремлює прилеглу тканину від компонентів крові в стінці судини, виявляє високу секреторну і метаболічну активність, безпосередньо бере участь у забезпеченні судинного гомеостазу. Набір рецепторів на поверхні дозволяє ендотелію сприймати специфічні і неспецифічні сигнали. У відповідь на різні стимули ендотелій виробляє вазоактивні речовини, які регулюють проникність судинної стінки, процеси проліферації, перебіг запальних реакцій, тонус судин, фібриноліз, коагуляцію, процеси біологічного окиснення і забезпечує адаптацію до гемодинамічних змін [16].

Ендотеліюпосередкована вазорелаксація є одним із ключових адаптивних механізмів регуляції судинного тону. Проникність судинного бар'єру може бути змінена у відповідь на специфічні стимули, що діють на ендотеліальні клітини. При впливі фізичних (зміна зсувного напруження, збільшення швидкості кровотоку, підвищення в'язкості крові) або хімічних (ацетилхолін, норадреналін, брадикінін, ангіотензин II та ін.) сигналів відбувається внутрішньоклітинне збільшення вмісту іонів Ca^{2+} , що викликає, з одного боку, активацію NO-синтази (NOS), з іншого — активацію фосфоліпази A2, підвищення експресії циклооксигенази (ЦОГ)-1, ЦОГ-2 [17].

Існує 3 ізоформи NOS: нейрональна (NOS-1), ендотеліальна (NOS-2) та індуцибельна (NOS-3). Експресія NOS-1 і NOS-3 ізоформ знаходиться в прямому взаємозв'язку з внутрішньоклітинним вмістом іонів Ca^{2+} . Під дією NOS-2 в клітині з L-аргініну утворюється NO, який дифундує в гладком'язові клітини судин і стимулює в них розчинну гуанілатциклазу, що каталізує утворення циклічного гуанозинмонофосфату, що знижує концентрацію Ca^{2+} у гладких м'язах судин, що супроводжується вазорелаксацією [18].

Активація фосфоліпази A2 призводить до вивільнення арахідонової кислоти з мембранних фосфоліпідів. Під дією ЦОГ вона перетворюється на ендопероксид PGH-2, який під дією простагландинсинтази перетворюється на простагландин і тромбоксан A2. Простагландин пригнічує агрегацію тромбоцитів і викликає розширення судин. Тромбоксан A2, навпаки, є потужним вазоконстриктором і сприяє агрегації тромбоцитів [19].

Простаноїди, отримані з ендотеліальної ЦОГ-1, включаючи простагландин, відіграють чітку кардіопротекторну роль, пов'язану з їх антитромботичним потенціалом, але також припускають, що вони мають парадоксальну патологічну активність в артеріях, і ЦОГ-1 каталізує утворення вазоактивних простагландинів, які впливають на тонус артеріол [20]. ЦОГ-2 каталізує утворення маркерів запалення. Слід зазначити, що ЦОГ-

2 є індуцибельною ізоформою, експресія гена якої підвищується у відповідь на дію чинників ризику артеріальної гіпертензії [21].

У нормі простагландин і NO підтримують стан вазодилатації і регулюють місцеві процеси гемостазу, пригнічуючи агрегацію тромбоцитів, експресію молекул факторів адгезії на моноцитах і нейтрофілах. NO інгібує функціонування ендотеліальних і тромбоцитарних факторів росту, блокує синтез і експресію цитокінів, зв'язує вільні радикали [22].

При дії стресорів відбувається активація гіпоталамо-гіпофізарного нейросекреторного апарату. Підвищення продукції адренкортикотропного гормону (АКТГ) супроводжується підвищенням продукції і вивільненням з надниркових залоз глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів і катехоламінів, які викликають ряд ефектів в органах-мішенях. Глюкокортикоїди і мінералокортикоїди зумовлюють переважно синтаксичні адаптивні реакції, катехоламіни — катаксичні [23]. Як відомо, синтаксичні реакції спрямовані на співіснування із стресором, катаксичні — на активну протидію або втечу. З точки зору прогнозу, для ефективної підтримки гомеостазу важливий адекватний баланс між вираженістю синтаксичних і катаксичних реакцій [24].

СТРЕС-ІНДУКОВАНА ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІУ ТА ЇЇ НАСЛІДКИ

При тривалій дії пошкоджувальних чинників (часті стресові ситуації, гемодинамічне перевантаження, гіпоксія, запалення) відбувається спотворення і виснаження функції ендотелію, і відповіддю на звичайні стимули стають вазоконстрикція, проліферація елементів судинної стінки і тромбоутворення. Тобто, можливо, саме через потенціювання ендотеліальної дисфункції і відбувається патогенний вплив хронічного стресу на серце і судини. Проте досі природа взаємодії речовин ендотеліального походження з психоемоційними чинниками досліджена недостатньо.

Описані вище ендотеліальні зміни виявляють як адаптивні, так і пошкоджувальні ефекти, серед яких називають перевантаження клітин ендотелію іонами Ca^{2+} , пошкодження клітинних мембран, виснаження енергетичних ресурсів, ішемічне пошкодження тканин за рахунок вазоспазму тощо. Одним із наслідків пошкоджувальних ефектів є розвиток дисфункції ендотелію, який є високочутливим до впливу стресорів [25].

Ендотеліальна дисфункція, яку визначають як «дисбаланс між судинорозширювальним і судинозвужувальним середовищем ендотелію», пов'язана з патобіологічними процесами судинного запалення, агрегації тромбоцитів і тромбозу [26]. За сучасними уявленнями, епізоди психосоціального стресу впливають на функцію ендотелію у дітей і дорослих [27]. Існує гіпотеза, що психологічні ефекти не виникають раптово як ризик розвитку ССЗ у дорослому віці; швид-

ше психологічний дистрес може викликати ранні стадії розвитку ССЗ у дітей і підлітків, причому одним із потенційних опосередкованих шляхів є порушення функції ендотелію.

Так, доведено, що на дитячій негативній впливають стресори у формі постійних щоденних неприємностей і стресових життєвих подій. Отже, патологічні процеси, що призводять до ССЗ у дорослих, можуть початися набагато раніше, й існує ймовірність того, що психологічний стрес, пережитий у ранньому віці, може зумовлювати ранне пошкодження судин [28]. Навіть легкі субклінічні форми депресії і стресу здатні негативно впливати на функцію ендотелію у здорових молодих людей [29]. Короткі епізоди нервово-психічного напруження, що виникають у повсякденному житті, можуть викликати транзиторну ендотеліальну дисфункцію з патологічною гемодинамічною та нейроендокринною активацією у здорових молодих людей [6]. Ознаки дисфункції ендотелію виявляють у здорових людей навіть після стандартного 24-годинного чергування: підвищення артеріального тиску, зниження ендотеліальної вазодилатації [30].

Відомо, що кожен психічний стан має свій біохімічний корелят. Кортизол є важливим медіатором системи стресу в людини [24]. Під час реакції на хронічний стрес кортизол і кортикотропін-рилізінг-фактор здатні індукувати ендотеліальну дисфункцію, таким чином беручи участь у виникненні та прогресуванні утворення/розриву атеросклеротичних бляшок і тромбозу коронарної артерії. В осіб, які вважають стрес більш загрозливим, складним і таким, що перевищує їхні навички подолання, зафіксовано більші зміни рівня D-димеру — маркера активації коагуляції, що вказує на підвищене утворення фібрину [31]. Високі рівні кортизолу, виміряні у період високого попиту на роботу, були пов'язані з підвищеною агрегацією тромбоцитів, підтверджуючи взаємодію між хронічним стресом, кортизолом і функцією тромбоцитів [32].

Посилена активація тромбоцитів, ендотеліальна дисфункція та коагуляція, запальна відповідь і змінений фібриноліз, що відзначаються в стресових умовах, відіграють ключову роль у тромботичних процесах, пов'язаних із серцево-судинними подіями. Активація тромбоцитів не виникала перед стресовою ситуацією або після відпочинку, лише безпосередньо після емоційного стресу [32]. Посилена експресія глікопротеїнів, рецепторів фібриногену та Р-селектину на поверхні тромбоцитів сприяє їх агрегації та взаємодії з лейкоцитами (тромбоцито-лейкоцитарний агрегат — PLA), щоб захистити організм від надмірної кровотечі у реакції «борися або біжи» під час гострого стресу. Підвищення рівня PLA вважається маркером протромботичного стану. Встановлено, що у здорових суб'єктів частка PLA повертається до базального рівня через 20–45 хв після гострого стресу,

тоді як у пацієнтів із ССЗ цей період поступово зростає до 75 хв після стресу, засвідчуючи, що за стресових умов пацієнти із ССЗ більш схильні до тривалої активації тромбоцитів порівняно зі здоровими добровольцями [32]. Підвищені рівні Р-селектину призводять до більш високої адгезії тромбоцитів до поверхні активованих ендотеліальних клітин і вищої активації тромбоцитів [33]. Що стосується впливу хронічного стресу, відмічено, що низький соціально-економічний статус і необхідність пошуку роботи супроводжуються підвищеною активацією тромбоцитів порівняно з особами з вищим статусом або під час більш спокійного періоду з працевлаштуванням [32].

Можливими механізмами пошкодження ендотелію при ментальному стресі на доклінічному рівні розглядають модифікацію ліпідів, активацію вільнорадикального окиснення, активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), порушення в системі гемостазу. Загальними ефектами для катехоламінів і глюкокортикоїдів є збільшення внутрішньоклітинного вмісту іонів Ca^{2+} , мобілізація енергетичних і структурних ресурсів, активація РААС, підвищення реабсорбції катіонів Na, екскреція катіонів K. РААС відіграє ключову роль у підтримці гомеостазу та артеріального тиску. Зміни активності РААС і електролітного балансу супроводжуються гемодинамічною перебудовою, змінами реологічних параметрів крові та функціонального стану судин [34].

Зміни гемодинаміки при стресі зумовлені не лише змінами просвіту судин, але і підвищенням концентрації компонентів системи згортання крові у пацієнтів, що перенесли гострий стрес. Виявлено, що гострий психоемоційний стрес може спровокувати стан гіперкоагуляції, підвищуючи рівень циркулюючих катехоламінів і чутливість β_2 -адренорецепторів [35]. Симпатична стимуляція в артеріях і артеріолах індукує вивільнення адреналіну, стимулюючи ендотеліальні клітини судин через активацію β_2 -адренорецепторів. Судини, що мають α -адренорецептори, спазмуються, а в судинах, що мають β_2 -адренорецептори, відбувається вазодилатація. Адренергічна стимуляція призводить до підвищення деяких показників гемодинаміки: об'єму циркулюючої крові, артеріального тиску, загального периферичного опору судин. Підвищення вмісту антигенів фактора фон Віллебранда і D-димеру в крові пов'язане зі стимуляцією β -адренорецепторів [36]. Враховуючи роль фактора фон Віллебранда у гемостазі та роль оксидативного стресу в розвитку ендотеліальної дисфункції та атеросклеротичної патології, досліджено взаємозв'язок між фактором фон Віллебранда, параметрами оксидативного стресу та гострим коронарним синдромом. Встановлено, що локальні порушення кровообігу супроводжуються зміною експресії генів. Так, у пацієнтів із гострим коронарним синдромом ви-

являється підвищення активності (на 36%) і вмісту (у 2,4 раза) антигенів фактора фон Віллебранда порівняно зі здоровими добровольцями [37]. За сучасними уявленнями, підвищення концентрації фактора фон Віллебранда асоційоване з ризиком виникнення судинних захворювань, ризиком розвитку несприятливого результату (тромбоз, інфаркт, летальність) за наявності судинної патології, а висока концентрація фактора фон Віллебранда зберігається протягом кількох місяців після інфаркту міокарда або гострих порушень мозкового кровообігу. Дані про роль фактора фон Віллебранда в патологічних процесах при ендотеліальній дисфункції стали передумовами для використання цього білка в якості потенційного діагностичного маркера дисфункції ендотелію судин і стресасоційованих ССЗ [38].

Підвищення прокоагулянтної активності призводить до зміни реологічних параметрів крові: в'язкості, швидкості кровотоку, зсувного напруження та ін. Зсувне напруження (shear stress) є одним із реологічних параметрів, що регулюють стан ендотелію судин. Підвищення зсувного напруження вище 50 дин/см² збільшує експресію NOS-1 і NOS-2 в клітинах ендотелію, що супроводжується підвищенням продукції NO, який індукуює оксидативний стрес та ініціює апоптоз ендотеліоцитів. Вираженість апоптотичних змін в умовах високого зсувного напруження прямо корелює з локальною внутрішньоклітинною концентрацією ліпопротеїдів низької щільності [39]. Зниження зсувного напруження до 10 дин/см² і нижче супроводжується зміною проникності ендотелію: збільшується споживання води, альбуміну, ліпопротеїдів низької щільності, зменшується кількість клітин ендотелію, що діляться мітотично (прогеніторні ендотеліальні клітини). При культивуванні клітин ендотелію в умовах зсувного напруження 0,2–3,6 дин/см² кількість мітозів знижується більш ніж у 2 рази порівняно з контрольними зразками [40]. Зниження зсувного напруження до 2,5 дин/см² зумовлює зміни експресії генів: активується синтез факторів гемостазу, інтерлейкінів, молекул адгезії, знижується синтез антикоагулянтних факторів, блокується продукція NO. При відхиленнях від норми показників зсувного напруження (підвищенні або зниженні) збільшується продукція ЦОГ-1 [41]. При виході значень зсувного напруження за межі фізіологічної норми відмічають підвищення експресії і посилення вивільнення фактора фон Віллебранда, що супроводжується зростанням адгезії тромбоцитів і нейтрофілів [38]. Усі згадані зміни зв'язані зі зміною гідродинамічних і реологічних властивостей крові: підвищенням в'язкості, уповільненням регіонарного кровотоку, ймовірністю виникнення локальних турбулентностей. Як варіабельність скорочення/розширення зсувного напруження, так і його величина, враховуючи різні гемодинамічні ефекти щодо ендотелію, пов'язані зі зміна-

ми стінки судин, що призводять до коронарного атеросклерозу [41].

Гемостаз включає набір жорстко регульованих процесів, які забезпечують згортання крові, активацію тромбоцитів і відновлення судин. Після пошкодження судин гемостатична система ініціює серію судинних подій і активує позасудинні рецептори, які діють, щоб усунути пошкодження. Циркулюючі коагуляційні білки, тромбоцити та ендотелій взаємодіють для підтримки балансу між протромботичними та антитромботичними факторами. Традиційно описують три фази гемостазу: первинний гемостаз, вторинний гемостаз і фібриноліз. Взаємодія тромбоцитів з активованим ендотелієм призводить до нестабільної тромбоцитарної пробки (первинний гемостаз) з подальшою активацією системи згортання з утворенням фібринового згустку (вторинний гемостаз). Вивільнення тканинного фактора активованими ендотеліальними та гладком'язовими клітинами, а також нейтрофілами та моноцитами є тригером каскаду коагуляції [42]. Ендотелій, який знаходиться на межі між кров'ю та навколишніми тканинами, відіграє ключову роль у системі гемостазу. Залежно від потреб конкретної тканини в стресових умовах ендотеліальні клітини здатні викликати або антитромботичні, або протромботичні події. Здорові ендотеліальні клітини експресують антиагреганти та антикоагулянти, які запобігають агрегації тромбоцитів і утворенню фібрину відповідно. В умовах ендотеліальної дисфункції ендотеліальні клітини зумовлюють утворення фібрину, а також адгезію та агрегацію тромбоцитів. Нарешті, ендотеліальні клітини вивільняють профібринолітичні агенти, які ініціюють фібриноліз для розкладання згустку. У сукупності функціональний ендотелій необхідний для підтримки гемостазу та запобігання тромбозу [42].

Аномальну гемостатичну реакцію виявлено у здорових людей і пацієнтів із ССЗ в умовах як гострого, так і хронічного стресу. Однак механізми впливу гострих і хронічних стресових станів на гемостаз частково відрізняються. Під час гострого стресу як коагуляція, так і фібриноліз одночасно посилюються [43], хоча прокоагулянтні фактори зростають більше, ніж фібринолітичні, що призводить до чистого протромботичного стану. Під час хронічного стресу посилюється лише прокоагуляція, викликаючи хронічний стан гіперкоагуляції низького ступеня, який більше не розглядається як фізіологічний, але може погіршити стан судин [44]. У здорових суб'єктів психологічно гострий стрес підвищує фільтрацію плазми крові з наступною гіперв'язкістю, зменшенням об'єму плазми, підвищенням гематокристу та активацією факторів згортання крові [45].

Ендотелій вважають динамічним органом, у якому ендотеліальні клітини, реагуючи на нейромедіатори та вазоактивні фактори, зберігають контроль над функцією судин, включаючи

цілісність ендотеліального бар'єру [46]. Судинна перфузія та напруга зсуву контролюються ендотеліальними судинорозширювальними та вазоконстрикторними факторами, що призводить до балансу розслаблення та скорочення судин. При ендотеліальній дисфункції резистентність судин порушується, що призводить до переважання констриктивних факторів над вазодилаторними. Центральну судинорозширювальну роль відіграють NO та простагліцин, тоді як ендотелін-1 (ЕТ-1) та простагліцини, включаючи тромбоксан A₂ (ТХА₂), простагліцини D₂, E₂ та/або F_{2α}, отримані з арахідонової кислоти шляхом активації ЦОГ-1 і ЦОГ-2, є ключовими судинорозширювальними молекулами [46]. Гострий психосоціальний стрес провокує підвищення рівня циркулюючого ЕТ-1 у людей і тварин. ЕТ-1 може походити з ендотелію судин, імунних, нейрональних клітин або інших потенційних клітинних джерел. Цікаво, що гормони як гострого, так і хронічного стресу підвищують вивільнення ЕТ-1 у культивованих ендотеліальних клітинах. Доведено, що спричинене психосоціальним стресом підвищення рівня ЕТ-1 зумовлює швидке зростання артеріального тиску через активацію рецептора ендотеліну А і походить безпосередньо з ендотелію [47].

Коли виникають патологічні стани, стрес, фізіологічна реакція ендотелію порушується, що призводить до ендотеліальної дисфункції, першого етапу судинного захворювання [48]. Більшість авторів доводять, що гострий вплив психічного стресора значною мірою пов'язаний із тривалою ендотеліальною дисфункцією [6, 49], але досліджень впливу хронічного стресу значно менше.

Сучасні дослідження взаємозв'язку між хронічним стресом і функцією судин підтверджують стрес-опосередкований розвиток ендотеліальної дисфункції. Порушення вазодилатації відмічено у відповідь на хронічний стрес і депривацію сну, порушення настрою, а також у суб'єктів, які вважають свій соціальний статус у спільноті (наприклад освіта, робота) низьким [50–52]. Психологічна стресова реактивність пов'язана з атерогенезом. Хронічний стресовий вплив на розвиток судинної патології є вираженим: навіть у підлітків, що регулярно відчувають стрес, виявляють субклінічні прояви кардіоваскулярних захворювань, що супроводжуються якісними змінами реактивності судин. Нова гіпотеза полягає в тому, що стрес зумовлює атерогенну поведінку, включаючи перекуси високоенергетичною їжею та зниження фізичної активності, що також підвищує ризик формування ожиріння. Стрес підвищує систолічний артеріальний тиск, реактивність серцево-судинної системи, що також може бути потенційно атерогенним процесом [53].

Досліджено асоціації хронічного стресу з такими маркерами ендотеліальної дисфункції, як молекула міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) та

Е-селектин в популяції дорослих середнього та старшого віку. Ультразвукова оцінка вазодилатації, опосередкованої кровотоком у плечовій артерії (FMD), є неінвазивним, широко використовуваним методом оцінки ендотеліальної функції. Зменшення розширення артерії свідчить про погіршення функції ендотелію. Ці молекули клітинної адгезії експресуються на поверхні ендотеліальних клітин як частина запальної відповіді на пошкодження ендотелію. Вищий рівень хронічного стресу був пов'язаний із нижчою FMD, вищими рівнями ICAM-1, але не Е-селектину, що свідчить про формування ендотеліальної дисфункції [54]. На відміну від цих висновків, дослідження рівнів Е-селектину при несправедливому поводженні показало, що чоловіки, які зазнали 3 або більше випадків несправедливого поводження та більшу тривалість хронічного впливу дискримінації, мали вищі рівні Е-селектину, ніж чоловіки, які зазнали впливу меншої кількості або жодних випадків дискримінації. Однак у жінок такої асоціації не виявили. Отримані результати доповнюють дані, що припускають, що несправедливе ставлення загалом може мати несприятливі наслідки для здоров'я, зокрема розвиток ССЗ [55]. Хоча Е-селектин і ICAM-1 є молекулами клітинної адгезії, Е-селектин унікально експресується ендотеліальними клітинами, тоді як ICAM-1 експресується багатьма типами клітин. Таким чином, можливо, що нижчі показники FMD, вищі рівні ICAM-1 і Е-селектину при хронічному стресі пов'язані з неспецифічним пошкодженням ендотелію, що призводить до його дисфункції [54].

Функцію ендотелію оцінювали за допомогою тонометрії периферичних артерій з реактивною гіперемією. Чоловіки мали більшу реакцію судин на психічний стрес. Жінки продемонстрували знижену реакцію на реактивну гіперемію (0,47 проти 13,74%). Крім того, у жінок з найнижчою вазореактивністю відмічено найбільше зниження ендотеліальної функції ($-10,5 \pm 4$ проти $17,4 \pm 6,3\%$), що доводить наявність статевих відмінностей у реактивності судин і ендотелію на психічний стрес. Зниження ендотеліальної функції, що виявляють у жінок, може бути обґрунтованим опосередкованою психічним стресом патофізіологією серцево-судинних подій у пацієнтів жіночої статі [56]. Висловлено припущення, що у жінок механізм серцево-судинних подій може бути вторинним по відношенню до більш функціональних аномалій, таких як ендотеліальна дисфункція та мікросудинні розлади [57]. Крім того, це може бути поясненням тенденцій смертності, пов'язаної із ССЗ, серед чоловіків і жінок, що підтверджує гіпотезу про статеві відмінності реакції судин на гострий психоемоційний стрес. При цьому ендотеліальна дисфункція є незалежним фактором ризику серцево-судинних подій у пацієнтів без ішемічної хвороби серця, особливо у жінок [58].

Нині відомо, що вираженість ендотеліюпосередкованих гемодинамічних змін у здорових добровольців у відповідь на стресовий вплив (стимуляція електричним струмом, занурення ступні у холодну воду, вимушена зосередженість, розповідь про власний негативний досвід) є різною, що зумовлено відмінностями в реактивності ендотелію судин. Так, загальний периферичний опір судин у людей з низькими значеннями реактивної ендотеліюпосередкованої артеріальної дилатації є в 2 рази вищим, ніж значення аналогічного показника у людей з високими значеннями ендотеліюпосередкованої артеріальної дилатації. Ці асоціації допомагають пояснити зв'язок між стресовою гемодинамікою та ризиком ССЗ, природа якого обговорюється з точки зору асоціації між СНС та ендотелієм у регуляції тону судин [59].

Таким чином, дисфункція ендотелію визнана однією з головних патогенетичних ланок формування стресасоційованих судинних захворювань. При стресасоційованій ендотеліальній дисфункції виявляються численні функціональні та структурні зміни у судинах. Стрес, зокрема ментальний, є тригерним фактором ендотеліальної дисфункції, яка запускає та посилює патофізіологічні реакції, що лежать в основі прогресування ССЗ, зокрема ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності.

Комплексна оцінка стану функцій ендотелію судин при стресі (ще до формування морфологічних змін) може бути важливим компонентом профілактики розвитку судинної патології.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Dragano N., Siegrist J., Nyberg S.T. et al.** (2017) Effort-reward imbalance at work and incident coronary heart disease: A Multicohort Study of 90,164 Individuals. *Epidemiology*, Jul; 28(4): 619–26. doi.org/10.1097/EDE.0000000000000666.
2. **Celano C.M., Daunis D.J., Lokko H.N. et al.** (2016) Anxiety disorders and cardiovascular disease. *Curr. Psychiatry Rep. Nov*; 18(11): 101. doi.org/10.1007/s11920-016-0739-5.
3. **Hare D.L., Toukhsati S.R., Johansson P. et al.** (2014) Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur. Heart J. Jun 1*; 35(21): 1365–72. doi.org/10.1093/eurheartj/ehu462.
4. **Ginty A.T., Kraynak T.E., Fisher J.P. et al.** (2017) Cardiovascular and autonomic reactivity to psychological stress: Neurophysiological substrates and links to cardiovascular disease. *Auton Neurosci. Nov*; 207: 2–9. doi.org/10.1016/j.autneu.2017.03.003.
5. **Стрес і серцево-судинні захворювання в умовах воєнного стану** (2022) За ред. В.М. Коваленка, 268 с. cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2022/12/Stres-i-sertsevo-sudynni-zakhorivannia-v-umovakh-voiennoho-stanu-szhat-y.pdf.
6. **Vancheri F., Longo G., Vancheri E. et al.** (2022) Mental Stress and Cardiovascular Health-Part I. *J. Clin. Med. Jun 10*; 11(12): 3353. doi.org/10.3390/jcm11123353.
7. **Wei J., Rooks C., Ramadan R. et al.** (2014) Meta-analysis of mental stress-induced myocardial ischemia and subsequent cardiac events in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol. Jul 15*; 114(2): 187–92. doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.04.022.
8. **Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group** (2021) 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention

in clinical practice. *Eur. Heart J. Sep 7*; 42(34): 3227–3337. doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484.

9. **Tofler G.H., Stone P.H., Maclure M. et al.** (1990) Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (the MILLIS study). *Am. J. Cardiol. Jul 1*; 66(1): 22–7. doi.org/10.1016/0002-9149(90)90729-k.
10. **Mostofsky E., Penner E.A., Mittleman M.A.** (2014) Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J. Jun 1*; 35(21): 1404–10. doi.org/10.1093/eurheartj/ehu033.
11. **Hunter R., Noble S., Lewis S. et al.** (2019) Long-term psychosocial impact of venous thromboembolism: a qualitative study in the community. *BMJ Open. Feb 19*; 9(2): e024805. doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024805.
12. **Lippi G., Favaloro E.J.** (2018) Venous and arterial thromboses: two sides of the same coin? *Semin. Thromb. Hemost. Apr*; 44(3): 239–48. doi.org/10.1055/s-0037-1607202.
13. **Davies K.J.** (2016) Adaptive homeostasis. *Mol. Aspects Med. Jun*; 49: 1–7. doi.org/10.1016/j.mam.2016.04.007.
14. **Боярчук О.Д.** (2013) Біохімія стресу: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. 177 с.
15. **T Liu D.P., Chen Z.G., Li Y.J.** (2022) Recent Progress of Chronic Stress in the Development of Atherosclerosis. *Oxid. Med. Cell Longev. Mar 8*; 2022: 4121173. doi.org/10.1155/2022/4121173.
16. **Sukriti S., Tauseef M., Yazbeck P. et al.** (2014) Mechanisms regulating endothelial permeability. *Pulm. Circ. Dec*; 4(4): 535–51. doi.org/10.1086/677356.
17. **Vandenbroucke E., Mehta D., Minshall R. et al.** (2008) Regulation of endothelial junctional permeability. *Ann. N. Y. Acad. Sci., Mar*; 1123: 134–45. doi.org/10.1196/annals.1420.016.
18. **Pautz A., Li H., Kleinert H.** (2021) Regulation of NOS expression in vascular diseases. *Front Biosci (Landmark Ed). Apr 30*; 26(5): 85–101. doi.org/10.52586/4926.
19. **Martin S.A., Brash A.R., Murphy R.C.** (2016) The discovery and early structural studies of arachidonic acid. *J. Lipid. Res. Jul*; 57(7): 1126–32. doi.org/10.1194/jlr.R068072.
20. **Mitchell J.A., Shala F., Pires M.E.L. et al.** (2021) Endothelial cyclooxygenase-1 paradoxically drives local vasoconstriction and atherogenesis despite underpinning prostacyclin generation. *Sci. Adv. Mar 19*; 7(12): eabf6054. doi.org/10.1126/sciadv.abf6054.
21. **Félétou M., Huang Y., Vanhoutte P.M.** (2011) Endothelium-mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products. *Br. J. Pharmacol. Oct*; 164(3): 894–912. doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01276.x.
22. **Gądek-Michalska A., Tadeusz J., Rachwalska P. et al.** (2013) Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. *Pharmacol. Rep.*; 65(6): 1655–62. doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71527-5.
23. **Seo D., Rabinowitz A.G., Douglas R.J. et al.** (2019) Limbic response to stress linking life trauma and hypothalamus-pituitary-adrenal axis function. *Psychoneuroendocrinology. Jan*; 99: 38–46. doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.08.023.
24. **De Kloet E.R.** (2004) Hormones and the stressed brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci. Jun*; 1018: 1–15. doi.org/10.1196/annals.1296.001.
25. **Daiber A., Steven S., Weber A. et al.** (2017) Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br. J. Pharmacol. Jun*; 174(12): 1591–1619. doi.org/10.1111/bph.13517.
26. **Deanfield J., Donald A., Ferri C. et al.** (2005) 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. Hypertens. Jan*; 23(1): 7–17. doi.org/10.1097/00004872-200501000-00004.
27. **Poitras V.J., Pyke K.E.** (2013) The impact of acute mental stress on vascular endothelial function: evidence, mechanisms and importance. *Int. J. Psychophysiol. May*; 88(2): 124–35. doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.03.019.

28. **Byrne D.G., Thomas K.A., Burchell J.L. et al.** (2011) Stressor experience in primary school-aged children: Development of a scale to assess profiles of exposure and effects on psychological well-being. *International Journal of Stress Management*, 18(1): 88–111. doi.org/10.1037/a0021577.
29. **Olive L.S., Abhayaratna W.P., Byrne D. et al.** (2018) Do self-reported stress and depressive symptoms affect endothelial function in healthy youth? The LOOK longitudinal study. *PLoS One*. Apr 23; 13(4): e0196137. doi.org/10.1371/journal.pone.0196137.
30. **García-Fernández R., García Pérez-Velasco J., Milián A.C. et al.** (2002) Endothelial dysfunction in cardiologists after 24 hours on call. *Rev. Esp. Cardiol. Nov; 55(11): 1202–4.* doi.org/10.1016/s0300-8932(02)76784-5.
31. **Sandrini L., Ieraci A., Amadio P. et al.** (2020) Impact of Acute and Chronic Stress on Thrombosis in Healthy Individuals and Cardiovascular Disease Patients. *Int. J. Mol. Sci.* Oct 22; 21(21): 7818. doi.org/10.3390/ijms21217818.
32. **Koudouovoh-Tripp P., Hüfner K., Egeter J. et al.** (2021) Stress Enhances Proinflammatory Platelet Activity: the Impact of Acute and Chronic Mental Stress. *J. Neuroimmune Pharmacol.* Jun; 16(2): 500–512. doi.org/10.1007/s11481-020-09945-4.
33. **Aschbacher K., Mills P.J., Von Känel R. et al.** (2008) Effects of depressive and anxious symptoms on norepinephrine and platelet P-selectin responses to acute psychological stress among elderly caregivers. *Brain. Behav. Immun.* May; 22(4): 493–502. doi.org/10.1016/j.bbi.2007.10.002.
34. **Yang T., Xu C.** (2017) Physiology and pathophysiology of the intrarenal renin-angiotensin system: An update. *J. Am. Soc. Nephrol.* Apr; 28(4): 1040–9. doi.org/10.1681/ASN.2016070734.
35. **Von Känel R., Mills P.J., Ziegler M.G. et al.** (2002) Effect of beta2-adrenergic receptor functioning and increased norepinephrine on the hypercoagulable state with mental stress. *Am. Heart J.* Jul; 144(1): 68–72. doi.org/10.1067/mhj.2002.123146.
36. **Maes M., Van Gastel A., Delmeire L. et al.** (2002) Platelet alpha2-adrenoceptor density in humans: relationships to stress-induced anxiety, psychasthenic constitution, gender and stress-induced changes in the inflammatory response system. *Psychol. Med.* Jul; 32(5): 919–28. doi.org/10.1017/s0033291702005925.
37. **Koprivica Z., Djordjevic D., Vuletic M. et al.** (2011) Von Willebrand factor and oxidative stress parameters in acute coronary syndromes. *Oxid. Med. Cell. Longev.*; 2011: 918312. doi.org/10.1155/2011/918312.
38. **Fan M., Wang X., Peng X. et al.** (2020) Prognostic value of plasma von Willebrand factor levels in major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* Feb 10; 20(1): 72. doi.org/10.1186/s12872-020-01375-7.
39. **Maurya M.R., Gupta S., Li J.Y. et al.** (2021) Longitudinal shear stress response in human endothelial cells to atheroprone and atheroprotective conditions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Jan 26; 118(4): e2023236118. doi.org/10.1073/pnas.2023236118.
40. **Souilhol C., Serbanovic-Canic J., Fragiadaki M. et al.** (2020) Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. *Nat. Rev. Cardiol.* Jan; 17(1): 52–63. doi.org/10.1038/s41569-019-0239-5.
41. **Mazzi V., De Nisco G., Hoogendoorn A. et al.** (2021) Early atherosclerotic changes in coronary arteries are associated with endothelium shear stress contraction/expansion variability. *Ann. Biomed. Eng.* Sep; 49(9): 2606–21. doi.org/10.1007/s10439-021-02829-5.
42. **Yau J.W., Teoh H., Verma S.** (2015) Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc. Disord.* Oct 19; 15: 130. doi.org/10.1186/s12872-015-0124-z.
43. **Von Känel R., Mills P.J., Fainman C. et al.** (2001) Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease? *Psychosom. Med.* Jul-Aug; 63(4): 531–44. doi.org/10.1097/00006842-200107000-00003.
44. **Austin A.W., Wissmann T., Von Känel R.** (2013) Stress and hemostasis: an update. *Semin. Thromb. Hemost.* Nov; 39(8): 902–12. doi.org/10.1055/s-0033-1357487.
45. **Austin A.W., Wirtz P.H., Patterson S.M. et al.** (2012) Stress-induced alterations in coagulation: assessment of a new hemoconcentration correction technique. *Psychosom. Med.* Apr; 74(3): 288–95. doi.org/10.1097/PSY.0b013e318245d950.
46. **Galley H.F., Webster N.R.** (2004) Physiology of the endothelium. *Br. J. Anaesth.* Jul; 93(1): 105–13. doi.org/10.1093/bja/ae163.
47. **Fox B.M., Becker B.K., Loria A.S. et al.** (2018) Acute Pressor response to psychosocial stress is dependent on endothelium-derived endothelin-1. *J. Am. Heart Assoc.* Feb 16; 7(4): e007863. doi.org/10.1161/JAHA.117.007863.
48. **Komarova Y.A., Kruse K., Mehta D. et al.** (2017) Protein Interactions at Endothelial Junctions and Signaling Mechanisms Regulating Endothelial Permeability. *Circ. Res.* Jan 6; 120(1): 179–206. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306534.
49. **Henein M.Y., Vancheri S., Longo G. et al.** (2022) The Impact of Mental Stress on Cardiovascular Health-Part II. *J. Clin. Med.* Jul 28; 11(15): 4405. doi.org/10.3390/jcm11154405.
50. **Takase B., Akima T., Uehata A. et al.** (2004) Effect of chronic stress and sleep deprivation on both flow-mediated dilation in the brachial artery and the intracellular magnesium level in humans. *Clin. Cardiol.* Apr; 27(4): 223–7. doi.org/10.1002/clc.4960270411.
51. **Cooper D.C., Milic M.S., Mills P.J. et al.** (2010) Endothelial function: the impact of objective and subjective socioeconomic status on flow-mediated dilation. *Ann. Behav. Med.* Jun; 39(3): 222–31. doi.org/10.1007/s12160-010-9181-9.
52. **Mausbach B.T., Chattillion E., Roepke S.K. et al.** (2012) Longitudinal analysis of the relations among stress, depressive symptoms, leisure satisfaction, and endothelial function in caregivers. *Health Psychol.* Jul; 31(4): 433–40. doi.org/10.1037/a0027783.
53. **Roemmich J.N., Lambiase M.J., Balantekin K.N. et al.** (2014) Stress, behavior, and biology: risk factors for cardiovascular diseases in youth. *Exerc. Sport Sci. Rev.* Oct; 42(4): 145–52. doi.org/10.1249/JES.0000000000000027.
54. **Kershaw K.N., Lane-Cordova A.D., Carnethon M.R. et al.** (2017) Chronic stress and endothelial dysfunction: the multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. J. Hypertens.* Jan; 30(1): 75–80. doi.org/10.1093/ajh/hpw103.
55. **Friedman E.M., Williams D.R., Singer B.H. et al.** (2009) Chronic discrimination predicts higher circulating levels of E-selectin in a national sample: the MIDUS study. *Brain Behav. Immun.* Jul; 23(5): 684–92. doi.org/10.1016/j.bbi.2009.01.002.
56. **Martin E.A., Tan S.L., MacBride L.R. et al.** (2008) Sex differences in vascular and endothelial responses to acute mental stress. *Clin. Auton. Res.* Dec; 18(6): 339–45. doi.org/10.1007/s10286-008-0497-5.
57. **Shaw L.J., Bairey Merz C.N., Pepine C.J. et al.** (2006) Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J. Am. Coll. Cardiol.* Feb 7; 47(3 Suppl.): S4–20. doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.072.
58. **Bairey Merz C.N., Shaw L.J., Reis S.E. et al.** (2006) Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* Feb 7; 47(3 Suppl.): S21–9. doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.084.
59. **Sara J.D.S., Toya T., Ahmad A. et al.** (2022) Mental Stress and Its Effects on Vascular Health. *Mayo Clin. Proc.* May; 97(5): 951–990. doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.02.004.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION UNDER STRESS

L.V. Viunitska¹, T.I. Gavrilenko²,
O.A. Pidgaina², O.M. Lomakovskiy³,
O.V. Rasputniak², O.P. Zavadetska¹

¹National University of Health Care of Ukraine
named after P.L. Shupyka

²State University «NNC» Institute of Cardiology,
Clinical and Regenerative Medicine named
after Acad. M.D. Strazheska» National Academy
of Sciences of Ukraine

³State University «National Institute
of Cardiovascular Surgery named after
M.M. Amosov National Academy of Sciences
of Ukraine»

Abstract. *The article provides an overview of the current possibilities of laboratory diagnostics of stress-induced endothelial dysfunction, considers the relationship between both well-known and potential diagnostic markers of vascular endothelial dysfunction and stress-associated cardiovascular diseases. It is emphasized that stress, in particular mental*

stress, is a triggering factor of endothelial dysfunction, which triggers and intensifies pathophysiological reactions, which underlies the progression of cardiovascular diseases, including coronary heart disease and heart failure. Based on the analysis of literature sources, it is concluded that a comprehensive assessment of the state of vascular endothelial functions under stress (even before the formation of morphological changes) can be an important component of predicting the course and preventing the development of vascular pathology.

Key words: laboratory diagnostics, potential diagnostic markers, acute and chronic stress, psycho-emotional factors, vascular endothelial functions, renin-angiotensin-aldosterone system, homeostasis.

Адреса для листування:

Підгайна Олена Анатоліївна
03151, Київ, вул. Святослава Хороброго, 5
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка
М.Д. Стражеска» НАМН України»
E-mail: imunikas@gmail.com

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

ЕМА та НМА опублікували план щодо штучного інтелекту

Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency — EMA) та керівники медичних агентств (Heads of Medicines Agencies — HMA) опублікували робочий план щодо штучного інтелекту (ШІ) до 2028 р., в якому викладено спільну скоординовану стратегію максимізації переваг ШІ для зацікавлених сторін, з одночасним керуванням ризиками.

Робочий план допоможе Європейській мережі регулювання лікарських засобів (European medicines regulatory network — EMRN) скористатися можливостями ШІ для особистої продуктивності, автоматизації процесів і систем, покращення розуміння даних і підтримки більш надійного ухвалення рішень на користь громадському здоров'ю.

Робочий план щодо ШІ, підготовлений спільною керівною групою НМА-ЕМА «Big Data Steering Group» (BDSG), гарантує, що EMRN залишається на передньому краї в отриманні переваг ШІ в регулюванні лікарських засобів. Робочий план був ухвалений правлінням ЕМА на грудневому засіданні.

Робочий план зосереджений на 4 ключових вимірах:

- рекомендації, політика та підтримка продукту: дії зосереджені на безперервній підтримці досліджень, а також використанні ШІ про-

тягом життєвого циклу ліків. Робота вже почалася з поточних громадських консультацій, які відкриті до кінця грудня 2023 р. Крім того, у 2024 р. розпочнеться підготовка до підтримки імплементації закону ЄС про ШІ (AI Act);

- інструменти та технології ШІ: мета полягає в тому, щоб розробити та створити структуру використання інструментів ШІ для підвищення ефективності, покращення розуміння та аналізу даних і підтримки ухвалення рішень; буде забезпечено повне дотримання законодавства про захист даних;
- співпраця та навчання: ініціативи, спрямовані на постійний розвиток потенціалу та можливостей мережі, партнерів і зацікавлених сторін;
- експериментування: роль експерименту в прискоренні навчання та отриманні ідей є визначальною; пропонується кілька дій для забезпечення структурованого підходу до досліджень та аналізу результатів.

Оскільки технологія ШІ швидко розвивається, включаючи пов'язані з нею етичні та політичні аспекти, BDSG регулярно оновлюватиме робочий план. Регулятори, розробники лікарських засобів, науковці, організації пацієнтів та інші зацікавлені сторони будуть поінформовані та залучені до виконання плану.

За матеріалами www.ema.europa.eu