

©О. М. Олещук <https://orcid.org/0000-0002-1491-1935>
©А. В. Черноみдз <https://orcid.org/0000-0001-5479-8298>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
Тернопіль, Україна

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ: ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ТА КЛАСИФІКАЦІЇ

РЕЗЮМЕ. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) є багатогранним патофізіологічним явищем, що лежить в основі широкого спектра серцево-судинних і системних захворювань.

Мета – системний аналіз еволюції підходів до визначення ендотеліальної дисфункції, виявлення їхніх обмежень, формулювання узагальненого функціонального визначення, яке б відображало сучасне розуміння ролі ендотелію в патології, а також пропозиція нової класифікації ЕД, здатної адаптуватися до різних клінічних контекстів і дослідницьких цілей.

Матеріал і методи. В роботі проведено системний аналіз сучасної наукової літератури, яка стосується визначень та класифікацій ендотеліальної дисфункції. Було проаналізовано десять найбільш впливових визначень ЕД, які трапляються в рецензованих джерелах за останні два десятиліття, а також існуючі класифікації.

Результати. Аналіз існуючих визначень ЕД показав, що більшість з них ґрунтуються на зменшенні продукції оксиду азоту (NO) та порушенні вазодилатації, але мають низку обмежень, зокрема, зосереджені на окремих аспектах або вузькоспеціалізовані. Було сформульовано нове, універсальне функціональне визначення ЕД: "стан, при якому ендотелій втрачає здатність адекватно реагувати на фізіологічні потреби організму шляхом порушення регуляції судинного тону, проникності, тромборезистентності, імунної відповіді та метаболічної активності". Також запропоновано узагальнену матричну класифікацію ЕД за етіологією, основним функціональним порушенням, потенційною зворотністю, стадією ураження ендотелію та характером реакції на функціональні проби.

Висновки. Ендотеліальна дисфункція є фундаментальним патофізіологічним механізмом багатьох захворювань, проте питання її уніфікованого визначення та комплексної класифікації залишаються актуальними. Запропоноване нове функціональне визначення та оновлена багаторівнева класифікація ЕД мають потенціал для покращення розуміння її різноманітних проявів, сприятимуть стандартизації наукових досліджень та оптимізації клінічної практики.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ендотеліальна дисфункція; визначення; класифікація; патофізіологія; судинний гомеостаз.

Вступ. Ендотелій – тонкий моношар клітин, що вистеляє внутрішню поверхню кровоносних судин, відіграє надзвичайно важливу роль у підтриманні судинного гомеостазу, регуляції судинного тону, протизапальної відповіді, гемостазу, ангіогенезу та метаболізму [1–3]. У фізіологічних умовах ендотелій функціонує як динамічний сенсор і регулятор, що реагує на механічні, біохімічні та нейрогуморальні сигнали з боку кровотоку й навколишніх тканин.

Порушення нормального функціонування ендотелію, відоме як ендотеліальна дисфункція (ЕД), розглядається сьогодні як ключова ланка патогенезу багатьох серцево-судинних і системних захворювань, зокрема атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, серцевої недостатності, сепсису, хронічної ниркової недостатності та інших [4–11]. ЕД не тільки супроводжує патологічні стани, а й може передувати їх клінічному прояву, що робить її цінним предиктором і потенційною мішенню для раннього втручання [12].

Попри активне вивчення механізмів ендотеліальної дисфункції, на сьогодні не існує єдиного уніфікованого визначення цього поняття. Існуючі трактування здебільшого зосереджені на окремих аспектах – зменшенні продукції оксиду азоту (NO), активації прозапальних процесів або порушенні антиперфузійних властивостей. Такий фрагментарний підхід ускладнює уніфікацію наукових досліджень, а також створює труднощі в клінічній діагностиці та стратифікації пацієнтів за ступенем ризику.

Метою цієї статті є системний аналіз еволюції підходів до визначення ендотеліальної дисфункції, виявлення їхніх обмежень, формулювання узагальненого функціонального визначення, яке б відображало сучасне розуміння ролі ендотелію в патології, а також пропозиція нової класифікації ЕД, здатної адаптуватися до різних клінічних контекстів і дослідницьких цілей.

Матеріал і методи дослідження. В роботі проведено системний аналіз сучасної наукової літератури, яка стосується визначень та класифіка-

цій ендотеліальної дисфункції. Було проаналізовано 17 найбільш впливових визначень ЕД, які трапляються в рецензованих джерелах за останні два десятиліття, а також існуючі класифікації. Для пошуку інформації використано можливості систем штучного інтелекту (Gemini, Chat GPT).

Результати й обговорення. Історичний екскурс у становлення поняття «ендотеліальна дисфункція». Перші спроби опису функцій ендотелію як активного регулятора фізіологічних процесів почали з'являтися в середині ХХ століття, проте довгий час ендотелій вважали пасивним бар'єром між кров'ю та судинною стінкою. Революційним проривом стали дослідження 1980-х років, пов'язані з відкриттям ендотелійзалежної вазодилатації.

У 1980 році Furchgott та Zawadzki [13] вперше показали, що ацетилхолін викликає релаксацію судин лише за наявності інтактного ендотелію, що вказувало на наявність специфічного ендотеліального медіатора. Невдовзі після цього було відкрито оксид азоту (NO) як ключову сигнальну молекулу ендотелію. Роботи Furchgott, Ignarro та Muroad стали основою для присудження Нобелівської премії з фізіології або медицини у 1998 році.

У 1990-х роках поняття «ендотеліальної дисфункції» почало входити в науковий обіг, переважно в контексті досліджень атеросклерозу. Було встановлено, що зменшення біодоступності NO, активація запалення, підвищення проникності судин і тенденція до тромбоутворення є ознаками порушення нормального функціонування ендотелію. Зокрема, Davignon і Ganz (2004) [14] описали ЕД як зменшення вазодилатаційної здатності ендотелію, супроводжуване підвищенням його протромботичних та прозапальних властивостей.

У 2000-х роках поняття ендотеліальної дисфункції стало багатовимірним. Дослідники Deanfield et al. (2007) [15] запропонували розглядати ЕД як стан, що характеризується втратою балансу між вазодилаторами та вазоконстрикторами, а також як ранній маркер серцево-судинного ризику. Одночасно Aird (2007) [16] акцентував на системному характері ендотеліальної дисфункції, включаючи її імунні, ангіогенні та метаболічні аспекти.

Сучасний етап розвитку концепції ЕД відзначається її розширенням за межі атеросклерозу: дедалі більше уваги приділяється її ролі у сепсисі, шоку, аутоімунних і метаболічних порушеннях. Особливо важливою є інтерпретація ЕД як втрати здатності ендотелію до адаптивного регулювання гомеостазу залежно від потреб організму.

Таким чином, історичний розвиток поняття «ендотеліальна дисфункція» демонструє поступовий перехід від локального судинного уражен-

ня до системного порушення, що лежить в основі широкого спектра патологічних станів.

Огляд сучасних визначень ендотеліальної дисфункції. У сучасній науковій літературі термін «ендотеліальна дисфункція» (ЕД) розглядається з різних позицій – молекулярної, функціональної, клінічної та прогностичної. Проте загальноприйнятого визначення не існує, що створює певні труднощі в порівнянні досліджень та уніфікації клінічного підходу. У цьому розділі проаналізовано десять найбільш впливових визначень ЕД, які зустрічаються в рецензованих джерелах за останні два десятиліття.

Bonetti et al. (2003) [17] – трактують ЕД як маркер раннього атерогенезу, який характеризується порушенням ендотелійзалежної вазодилатації та активацією судинного запалення.

Davignon & Ganz (2004) [14] – ЕД визначається як зниження біодоступності оксиду азоту, що супроводжується порушенням вазодилатації та підвищенням протромботичних і прозапальних властивостей ендотелію.

Deanfield et al. (2007) [15] – пропонують розглядати ЕД як втрату балансу між вазодилаторними та вазоконстрикторними агентами, що веде до змін у тонусі судин, гемостазі та запальних реакціях.

Aird (2007) [16] – визначає ЕД як системне порушення ендотеліального гомеостазу, що включає розлади регуляції судинного тонусу, тромборезистентності, бар'єрної функції та імунної взаємодії.

Pober & Sessa (2007) [18] – ендотелій трактується як імунологічно активний орган, і його дисфункція – як втрата здатності до адекватної взаємодії з клітинами крові, включно з регуляцією адгезії та міграції лейкоцитів.

Ghiadoni et al. (2012) [19] – підкреслюють, що ЕД – це клінічний синдром, пов'язаний з неспроможністю ендотелію реагувати на фізіологічні стимули шляхом релаксації судин.

Tousoulis et al. (2012) [20] – описують ЕД як наслідок дії оксидативного стресу, що супроводжується зниженням NO і підвищенням продукції вільних радикалів.

Возна та ін. (2015) [2] – описують ЕД як стан, при якому відбувається зниження біодоступності ендотелійзалежних вазодилаторів, перш за все оксиду азоту, що супроводжується посиленням судинного тонусу, прозапальною та протромботичною активністю ендотелію.

Ince et al. (2016) [21] – в контексті сепсису трактують ЕД як дизрегуляцію мікроциркуляції, викликану втратою контролю ендотелію над вазомоторною активністю, проникністю та взаємодією з імунною системою.

Vanhoutte et al. (2017) [22] – акцентують на порушенні рівноваги між судинорозслаблювальними та судинозвужувальними факторами як центральному механізмі ЕД.

Green et al. (2017) [23] – зосереджуються на функціональному аспекті: ЕД – це порушення здатності ендотелію забезпечувати належну судинну реакцію, незалежно від причини.

Катеренчук та ін. (2017) [3] – описують ендотеліальну дисфункцію як порушення регуляторних властивостей ендотелію, зокрема його здатності підтримувати вазодилатацію, антикоагулянтний та протизапальний стан судинної стінки, що лежить в основі розвитку серцево-судинних захворювань.

Малярська та ін. (2017) [24] – ендотеліальна дисфункція є універсальним патологічним процесом, що проявляється дисбалансом між вазодилатаційними і вазоконстрикторними агентами та порушенням антиперфузійних і антитромботичних властивостей ендотелію.

Міщенко та ін. (2020) [7] – «проміжна стадія в континуумі судинних захворювань, які призводять до небажаних клінічних подій», «дисбаланс між факторами, що забезпечують місцеві процеси гемостазу, судинний тонус тощо».

Pierce et al. (2022) [25] – втрата або набуття атипичних клітинних функцій, які сприяють розвитку патологічних процесів (порушення судинного гомеостазу).

Ray et al. (2023) [26] – ендотеліальна дисфункція характеризується зниженням продукції оксиду азоту або дисбалансом між релаксаторними та скоротливими впливами, що продукуються ендотеліальними клітинами.

Segers et al. (2023) [27] – функціональна та оборотна зміна ендотеліальних клітин, що призводить до зменшення вазодилатації, прозапального стану та протромботичних властивостей.

У вітчизняних підручниках патофізіології ендотеліальна дисфункція часто описується як стан, що характеризується зниженням продукції NO та інших вазодилатаційних факторів, а також посиленням продукції вазоконстрикторів та прозапальних цитокінів, і є неспецифічною реакцією на дію різноманітних ушкоджувальних факторів (гіпоксія, гіперглікемія, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, токсини, інфекційні агенти) [28, 29]. У працях з кардіології українських науковців ЕД розглядається як важливий фактор ризику та патогенетична ланка атеросклерозу та гіпертензії, пов'язана зі зниженням ендотеліальної вазодилатації [30].

Відповідно до результатів аналізу, усі визначення ендотеліальної дисфункції можна поділити на декілька груп:

1. Класичне визначення. Розуміння ролі ен-

дотелію значно розширилося після відкриття ендотеліозалежного розслаблення судин. Ранні визначення часто фокусувалися на порушенні цієї функції. Наприклад, ендотеліальна дисфункція могла розглядатися як зниження здатності ендотеліальних клітин викликати вазодилатацію у відповідь на фізіологічні стимули. Це визначення є занадто вузьким, оскільки воно концентрується переважно на одній функції ендотелію – регуляції тону судин. Ендотелій виконує значно ширший спектр функцій, порушення яких також слід враховувати.

2. Ширші визначення, що включають інші функції. Пізніші визначення почали охоплювати інші важливі функції ендотелію, такі як регуляція адгезії лейкоцитів, проникності судинної стінки, коагуляції та фібринолізу. У цьому контексті ендотеліальна дисфункція визначається як патологічний стан, що характеризується порушенням однієї або кількох ключових функцій ендотелію. Хоча ці визначення є ширшими, вони часто залишаються описовими і не завжди чітко визначають межі цього поняття. Які саме порушення і в якій мірі слід вважати "дисфункцією"?

3. Визначення, що акцентують на балансі між вазоконстрикторами та вазодилаторами. Деякі визначення підкреслюють дисбаланс між виробленням судинорозширювальних (наприклад, оксиду азоту – NO) та судинозвужувальних (наприклад, ендотеліну-1) факторів. У цьому випадку ендотеліальна дисфункція може бути визначена як зміщення балансу між вазодилаторними та вазоконстрикторними медіаторами, що продукуються ендотелієм, на користь вазоконстрикції та прозапальних, протромботичних ефектів. Це визначення є більш патофізіологічно обґрунтованим, але все ще може не повністю охопити всі аспекти дисфункції, такі як порушення бар'єрної функції або ангиогенезу.

4. Сучасні інтегративні визначення. Сучасні підходи намагаються об'єднати різні аспекти порушення функції ендотелію. Наприклад, ендотеліальна дисфункція може визначатися як системне порушення функціонального стану ендотелію, що характеризується зниженням біодоступності вазопротекторних факторів (особливо NO), підвищенням продукції вазоконстрикторів, прозапальних цитокінів та прокоагулянтів, а також порушенням бар'єрної функції та здатності до регуляції ангиогенезу. Ці визначення є більш повними, але можуть бути дещо громіздкими і не завжди легко застосовними в клінічній практиці.

Таким чином, існує необхідність у формулюванні більш універсального, функціонально-орієнтованого визначення ендотеліальної дисфункції, що враховувало б широкий спектр фізіологіч-

них і патологічних змін, притаманних ендотелію в різних умовах.

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених ендотеліальній дисфункції, існуючі визначення цього феномену мають низку суттєвих обмежень, що знижують їхню універсальність та клінічну корисність.

По-перше, переважна більшість визначень зосереджена на зниженні біодоступності оксиду азоту (NO) як центральному механізмі ЕД. Такий підхід, хоча й історично обґрунтований, не охоплює повною мірою різноманітність патофізіологічних сценаріїв, при яких ендотеліальна дисфункція може проявлятися. Наприклад, у разі сепсису або анафілаксії спостерігається гіперпродукція NO, що супроводжується рефрактерною вазодилатацією, втратою судинного тонуусу та парезом мікроциркуляції – ознаками, які явно свідчать про дисфункціональний стан ендотелію, незважаючи на відсутність NO-дефіциту.

По-друге, значна частина визначень є вузько-спеціалізованими: одні зосереджені на атеросклерозі, інші – на септичному шоку або діабетичних ангіопатіях. Унаслідок цього відбувається фрагментація терміну «ендотеліальна дисфункція», яка не дозволяє створити єдиної парадигми для дослідницької та клінічної практики.

По-третє, багато визначень є дескриптивними, а не функціональними. Вони описують конкретні маркери або патологічні прояви (наприклад, зниження eNOS, підвищення ICAM-1, активацію тромбоцитів), але не охоплюють суть ЕД як втрати адаптивної регуляторної функції ендотелію у відповідь на фізіологічні або патологічні подразники.

По-четверте, існує недостатня інтеграція сучасних знань про імунні, метаболічні та нейрогуморальні аспекти ендотеліальної функції. Ендотелій є не лише бар'єром і регулятором тонуусу, а ще й імунологічно активним органом, здатним модулювати цитокінову відповідь, міграцію лейкоцитів, взаємодію з тромбоцитами та клітинами гладкої мускулатури. Ці складові рідко відображаються в існуючих дефініціях.

Зрештою, відсутність чіткого функціонального критерію для оцінки ЕД обмежує її застосування як діагностичного інструмента. Функціональні тести (наприклад, FMD, RH-PAT) хоча й застосовуються, проте не мають уніфікованого референтного стандарту, а їх результати часто інтерпретуються ізольовано від системного контексту.

Отже, сучасна парадигма визначення ендотеліальної дисфункції потребує перегляду в бік більш узагальненого, функціонально-орієнтованого та контекстно-чутливого підходу, який дозволить адаптувати її концепцію до широкого спектра клінічних і дослідницьких задач.

Беручи до уваги проаналізовані концепції, історичний розвиток терміну та сучасні знання про багатофункціональність ендотелію, доцільним є формулювання нового, універсального визначення, яке б охоплювало всі можливі варіанти функціонального порушення ендотелію:

Ендотеліальна дисфункція – це стан, при якому ендотелій втрачає здатність адекватно реагувати на фізіологічні потреби організму шляхом порушення регуляції судинного тонуусу, проникності, тромборезистентності, імунної відповіді та метаболічної активності.

Це визначення базується на уявленні про ендотелій як багатовекторну інтегративну систему, що виконує не лише судинні, а й імунні, метаболічні, трофічні та бар'єрні функції. Втрата здатності до адаптивного регулювання в межах цих функцій і є сутністю ендотеліальної дисфункції, незалежно від того, чи йдеться про гіпофункцію (зменшення NO, вазоконстрикція), гіперфункцію (переважання вазодилатації, як при сепсисі) чи порушення координації між судинною та позасудинною регуляцією.

Переваги цього підходу полягають у наступному:

1. Функціональна цілісність: визначення акцентує на здатності ендотелію забезпечувати відповідь відповідно до потреб організму, а не на ізольованих механізмах.

2. Контекстна адаптивність: підходить для опису ЕД у кардіології, ендокринології, інтенсивній терапії та імунології.

3. Можливість стандартизації: може стати основою для створення функціонально-орієнтованої класифікації ЕД і порівняння результатів клінічних досліджень.

Таким чином, нове визначення дозволяє поєднати біохімічні, функціональні та клінічні підходи, забезпечуючи цілісне уявлення про ендотеліальну дисфункцію як системний феномен.

Аналіз існуючих класифікацій ендотеліальної дисфункції

Попри наявність численних визначень ендотеліальної дисфункції, її класифікація залишається неоднорідною, і жодна з існуючих схем не здобула загального визнання в науковій спільноті. Це пов'язано з багатовекторністю функцій ендотелію, різноманітністю патофізіологічних сценаріїв і контекстною варіативністю клінічних проявів. Нижче розглянуто кілька сучасних підходів до класифікації ЕД, їх сильні й слабкі сторони, а також запропоновано функціонально орієнтовану узагальнену класифікацію.

Найбільш обґрунтованим на сьогодні вважається підхід, запропонований Paulo Roberto V. Ewoga з колегами, який охоплює три осі класифікації [31]:

I. Етіологічна класифікація:

Первинна (генотипова): включає генетичні передумови, такі як гомоцистинурія або спадкова гіпертензія.

Вторинна (фенотипова): виникає внаслідок набутих станів – атеросклерозу, цукрового діабету, ішемії тощо.

II. Функціональна класифікація:

Вазотонічна: домінування судинозвужувальних, протромботичних механізмів.

Вазоплегічна: надмірна вазодилатація, зокрема у сепсисі чи анафілаксії.

III. Еволюційна класифікація:

Зворотна: часто характерна для ранніх фаз або доброякісних перебігів.

Частково зворотна: обмежене покращення без повного відновлення функції.

Незворотна: тяжка дисфункція, зазвичай на пізніх стадіях захворювання.

Джерела також згадують додаткові категорії класифікації – за механізмом (NO-дефіцит, запалення, вазоконстриктори), ступенем тяжкості (легка, помірна, тяжка), рівнем судинного русла та контекстом (гіпертензія, діабет, сепсис тощо) [32, 11, 12].

Класифікація за механізмом розвитку:

1. Дисфункція, спричинена зниженою біодоступністю NO: це може бути результатом зменшення його синтезу (наприклад, через дефіцит L-аргініну або інгібування eNOS), або підвищеної інактивації (наприклад, через оксидативний стрес).

2. Дисфункція, пов'язана з підвищеним виробництвом вазоконстрикторів: наприклад, збільшення продукції ендотеліну-1.

3. Дисфункція, спричинена запаленням: хронічне запалення може безпосередньо пошкоджувати ендотелій та порушувати його функції.

4. Дисфункція, пов'язана з порушенням інших функцій ендотелію: наприклад, зміни в антитромбогенних властивостях або бар'єрній функції.

Ця класифікація є патофізіологічно обґрунтованою і допомагає розуміти різноманітні шляхи розвитку ендотеліальної дисфункції. Однак, у багатьох клінічних ситуаціях може спостерігатися поєднання кількох механізмів, що ускладнює чітке віднесення до однієї категорії.

Класифікація за клінічним контекстом [33].

- Атеросклеротична;
- Гіпертензивна;
- Діабетична;
- Септична;
- Ішемічно-реперфузійна;
- Імуноопосередкована.

Перевагою є клінічна зручність класифікації. Недолік – класифікація не враховує спільні механізми між різними нозологіями.

Класифікація за напрямком функціональних змін:

– **Гіпофункціональна ЕД** – зниження вазодилататорної здатності, продукції NO, підвищення судинного тону та протромботичних властивостей (атеросклероз, гіпертензія).

– **Гіперфункціональна ЕД** – надмірна продукція вазодилаторів (NO, простагландинів), що призводить до вазоплегії, як при сепсисі або анафілаксії.

– **Дискоординована ЕД** – порушення інтеграції між судинними, імунними та метаболічними сигналами (наприклад, у мультиорганній недостатності).

Деякі дослідження поділяють пацієнтів на групи залежно від ступеня порушення ендотеліальної вазодилатації, вимірюваної за допомогою Flow-Mediated Dilation (FMD). Наприклад, знижений відсоток FMD може свідчити про наявність та ступінь ендотеліальної дисфункції [34, 35]. Недоліком є складність верифікації у клінічних умовах без комплексної оцінки функцій.

Класифікація за рівнем судинного русла:

- Макроциркуляторна;
- Мікроциркуляторна;
- Системна.

Перевага: корисна для розмежування патогенезу та вибору методів візуалізації.

Недолік: часто співіснують зміни на всіх рівнях, що ускладнює категоризацію.

У деяких роботах розглядається відмінність ендотеліальної дисфункції в різних типах судин (наприклад, коронарних артеріях, периферичних артеріях, мікроциркуляторному руслі). Хоча це не завжди оформлюється як чітка класифікація, розрізнення за типом судин є важливим аспектом досліджень ендотеліальної функції.

Класифікація за оборотністю:

- Транзиторна (реактивна);
- Субклінічна (рання, безсимптомна);
- Структурно-фіксована (необоротна).

Перевага: важлива для терапевтичної стратегії.

Недолік: потребує динамічного спостереження.

Пропозиція узагальненої класифікації

Класифікація судинного ушкодження Fuster et al. (1992) [36], яка включає стадії зростаючої тяжкості:

- Тип I. Функціональні зміни ендотеліальних клітин без істотних морфологічних змін.
- Типи II та III. Денудація ендотелію та ушкодження іншими з ураженням медії або без нього.
- Подальші ускладнення. Утворення виразок, розрив або ерозія бляшки та тромбоутворення. Хоча це класифікація судинного ушкодження, а

не ендотеліальної дисфункції як такої, вона відображає прогресування патологічних змін, в яких ендотелій відіграє ключову роль.

Також деякі автори розрізняють [37] ендотеліальну активацію, ендотеліальну дисфункцію та ендотеліальне пошкодження, натякаючи на можливу класифікацію за типом патологічного процесу.

На основі аналізу сучасної літератури доцільним є створення матричної класифікації ЕД, яка б поєднувала різні можливі аспекти розвитку та прогресування цього патологічного стану.

Цей підхід дозволяє врахувати як патофізіологічну суть, так і клінічну реальність, забезпечуючи гнучкість та універсальність для використання в дослідженнях і практиці. У подальших розділах буде розглянуто приклади застосування цієї класифікації та її значення для діагностики й терапії.

Авторська класифікація ендотеліальної дисфункції

1. За етіологією:

- Первинна (генетична).
- Вторинна (набута):
 - Метаболічна;
 - Запальна;
 - Гемодинамічна;
 - Токсична.

2. За основним функціональним порушенням:

- Переважно порушення вазорегуляції (гіпо- або гіперреактивність);
- Переважно порушення антитромботичних/прокоагулянтних властивостей;
- Переважно порушення проникності;
- Комбінована.

3. За потенційною зворотністю:

- Зворотна;
- Частково зворотна;
- Незворотна (прогресуюча).

4. За стадією ураження ендотелію:

- Активація: ендотелій реагує на подразник змінами експресії молекул, але зберігає основні функції;
- Дисфункція: функціональні порушення без структурного ушкодження;
- Пошкодження: наявні морфологічні зміни, втрата цілісності, апоптоз;
- Декомпенсація (або незворотна дисфункція): незворотна втрата функціональності.

5. За характером реакції на функціональні проби (наприклад, ПГР):

- Адинамічна – відсутність реакції;
- Гіподинамічна – знижена відповідь;
- Нормодинамічна – адекватна реакція (хоча це не завжди вказує на норму, а може бути

перехідним варіантом, коли активація ендотелію знижується внаслідок руйнування ендотеліоцитів);

- Гіпердинамічна – надмірна відповідь;
- Парадоксальна – реакція протилежна очікуваній (наприклад, вазоконстрикція на вазодилатор).

Практичне значення узагальненої класифікації ендотеліальної дисфункції

Запропонована узагальнена матрична класифікація ендотеліальної дисфункції має суттєве значення для клінічної практики, оскільки дозволяє:

1. Диференційно підходити до оцінки стану ендотелію залежно від клінічного контексту (кардіологія, інтенсивна терапія, ендокринологія тощо), патофізіологічного механізму та стадії захворювання.

2. Вибирати оптимальні методи діагностики. Наприклад, у разі гіпофункціональної ЕД доцільним є використання тестів на ендотеліозалежну вазодилатацію (FMD, RH-PAT), тоді як при гіперфункціональній формі важливішими є оцінка проникності судин, динаміка NO та біомаркери запалення (наприклад, VCAM-1, Syndecan-1).

3. Формувати терапевтичну стратегію, орієнтовану на конкретний підтип ЕД: ендотеліозахисна терапія (статини, ACE-інгібітори), антиоксиданти, протизапальні агенти або інгібітори NO-синтази в разі надмірної вазодилатації (наприклад, у сепсисі).

4. Моніторинг ефективності лікування. Завдяки чіткому функціональному визначенню і типології ЕД можна краще відслідковувати динаміку стану пацієнта та відповідь на терапію.

5. Удосконалення стратифікації ризику. Системний підхід до класифікації ЕД дозволяє ефективніше прогнозувати ускладнення, особливо в пацієнтів із коморбідною патологією (наприклад, цукровий діабет і серцева недостатність).

6. Цей функціональний і адаптивний підхід до класифікації ендотеліальної дисфункції може слугувати основою для створення мультидисциплінарних алгоритмів ведення пацієнтів із судинними порушеннями, включно з інтеграцією штучного інтелекту для аналізу біомаркерів, клінічних даних і результатів функціональних тестів.

Висновки. Ендотеліальна дисфункція є фундаментальним патофізіологічним механізмом, що лежить в основі багатьох поширених захворювань. Незважаючи на значний прогрес у вивченні цієї проблеми, питання уніфікованого визначення та комплексної класифікації ЕД залишаються актуальними. У даній роботі було проведено критичний аналіз існуючих підходів до визначення та класифікації ендотеліальної дисфункції. Запропоновано нове, більш узагальнене функціональне визна-

чення, яке акцентує увагу на втраті здатності ендотелію адекватно реагувати на потреби організму, охоплюючи як гіпо-, так і гіперфункціональні стани. Крім того, розроблено оновлену багаторівневу класифікацію ЕД, яка враховує етіологію, основні функціональні порушення, потенційну зворотність, стадії ураження ендотелію та характер реакції на функціональні проби. Ми вважаємо, що така комплексна схема має потенціал для покращення розуміння різноманітних проявів ЕД, сприятиме стандартизації наукових досліджень та оптимізації клінічної практики.

Перспективи подальших досліджень.

1. Валідація запропонованої класифікації ЕД у клінічних і популяційних когортних дослідженнях із залученням мультипараметричних біомаркерів, функціональних тестів і прогнозних моделей.

2. Розробка стандартів функціональної діагностики ЕД з урахуванням різних форм (гіпо-, гіпер-, дискоординаційної), включно з визначенням референтних значень.

3. Інтеграція ендотеліальних параметрів у системи стратифікації ризику для пацієнтів із серцево-судинною, метаболічною та інфекційною патологією.

4. Розробка нових фармакологічних мішеней, спрямованих на відновлення ендотеліального гомеостазу, з урахуванням типу порушення.

5. Вивчення міжорганних взаємозв'язків ендотеліальної дисфункції, зокрема впливу дисфункції одного судинного басейну на системний стан ендотелію.

Джерела фінансування. Власні кошти авторів.

Внесок авторів:

О. М. Олещук – розробка ідеї та дизайну дослідження, формування концепції дослідження;

А. В. Чорномидз – проведення огляду літератури та написання тексту, виконання аналізу та обговорення результатів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Poredos P., Poredos A. V., Gregoric I. Endothelial dysfunction and its clinical implications. *Angiology*. 2021. Vol. 72, No. 7. P. 604–615.
2. Возна Х. І., Москалюк В. Д. Ендотелій: функціональні властивості та його дисфункція. *Інфекційні хвороби*. 2015. № 1. С. 66–71.
3. Катеренчук І. П., Циганенко І. В. Ендотеліальна дисфункція та кардіоваскулярний ризик: причини, механізми розвитку, клінічні прояви, лікування та профілактика. Київ: Видавничий дім Медкнига, 2017. 256 с.
4. Shi Y., Vanhoutte P. M. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes*. 2017. Vol. 9, No. 5. P. 434–449.
5. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: potential biomarkers and promising therapeutic approaches / D. J. Medina-Leyte et al. *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, No. 8. DOI: 10.3390/ijms22084050.
6. Yau J. W., Teoh H., Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015. Vol. 15. P. 130. DOI: 10.1186/s12872-015-0125-x.
7. Міщенко, Л. А. Діагностика та лікування артеріальної гіпертензії. *Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія*. 2020. № 6 (73).
8. Dolmatova E. V., Wang K., Mandavilli R., Griending K. K. The effects of sepsis on endothelium and clinical implications. *Cardiovasc Res*. 2021. Vol. 117, No. 1. P. 60–73. DOI: 10.1093/cvr/cvaa070.
9. Endothelial dysfunction in people with depressive disorders: a systematic review and meta-analysis / A. J. Wacławovsky et al. *J Psychiatr Res*. 2021. Vol. 141. P. 152–159. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.05.045.
10. Шідловський В. О., Чорномидз А. В. Ендотеліальна дисфункція при гострому панкреатиті. *Сучасні медичні технології*. 2012. № 4. С. 48–52.
11. Чорномидз А. В. Функціональний стан ендотелію судин мікроциркуляторного русла у хворих на гострий панкреатит. *Шпитальна хірургія*. 2013. № 1. С. 73–77.
12. Чорномидз А. В. Прогнозування перебігу гострого панкреатиту на ранніх стадіях розвитку захворювання. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2013. Спец. вип. № 2. С. 12–13.
13. Furchgott R. F., Zawadzki J. V. The Obligatory Role of Endothelial Cells in the Relaxation of Arterial Smooth Muscle by Acetylcholine. *Nature*. 1980. Vol. 288. P. 373–376. DOI: 10.1038/288373a0.
14. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004. Vol. 109, No. 23, Suppl 1. P. III27–III32. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131515.93922.f6.
15. Deanfield J. E., Halcox J. P., Rabelink T. J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007. Vol. 115, No. 10. P. 1285–95. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652852.
16. Aird W. C. Endothelium in health and disease. *Pharmacol Rep*. 2007. Vol. 59, Suppl 1. P. 3–8.
17. Bonetti P. O., Lerman L. O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003. Vol. 23, No. 2. P. 168–75. DOI: 10.1161/01.ATV.0000051384.43105.62.
18. Pober J. S., Sessa W. C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2007. Vol. 7, No. 10. P. 803–15. DOI: 10.1038/nri2171.

19. Ghiadoni L., Taddei S., Virdis A. Endothelial function and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012. Vol. 21, No. 2. P. 105–10. DOI: 10.1097/MNH.0b013e328350b5e4.
20. The role of nitric oxide on endothelial function / D. Tousoulis et al. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012. Vol. 10, No. 1. P. 4–18. DOI: 10.2174/157016112798829760.
21. Ince C. et al. The endothelium in sepsis. *Shock*. 2016. Vol. 45, No. 3. P. 259–270. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000503.
22. Vanhoutte P. M., Shimokawa H., Feletou M., Tang E. H. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol*. 2017. Vol. 219, No. 1. P. 22–50. DOI: 10.1111/apha.12646.
23. Green D. J. et al. Vascular adaptation to exercise in humans: role of hemodynamic stimuli. *Physiol Rev*. 2017. Vol. 97, No. 2. P. 495–528. DOI: 10.1152/physrev.00030.2015.
24. Малярська Н., Калініченко М. Ендотеліальна дисфункція як універсальний предиктор розвитку серцево-судинної патології та можливості її корекції в практиці сімейного лікаря. *Ліки України*. 2017. № 1 (207). С. 36–39.
25. Endothelial Dysfunction Criteria in Critically Ill Children: The PODIUM Consensus Conference / R. W. Pierce et al. *Pediatrics*. 2022. Vol. 149, No. 1 Suppl 1. P. S97–S102. DOI: 10.1542/peds.2021-055271N.
26. Ray A., Maharana K. Ch., Meenakshi S., Singh S. Endothelial dysfunction and its relation in different disorders: Recent update. *Health Sciences Review*. 2023. Vol. 7. P. 100084. DOI: 10.1016/j.hsr.2023.100084.
27. Segers V. F. M., Bringmans T., De Keulenaer G. W. Endothelial dysfunction at the cellular level in three dimensions: severity, acuteness, and distribution. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2023. Vol. 325, No. 2. P. H398–H413. DOI: 10.1152/ajpheart.00676.2022.
28. Атаман О. В. Патолофізіологія : підручник. 2-ге вид., перероб. Вінниця : Нова Книга, 2019. 584 с.
29. Патологічна фізіологія : підручник / за ред. М. Н. Зайка, Ю. В. Биця, М. В. Кришталея. 6-те вид., перероб. і допов. Київ : ВСВ «Медицина», 2017. 736 с.
30. Денисюк, В. І., Ковальчук, О. В., Денисюк, О. В. Ендотеліальна функція судин при ішемічній хворобі серця у поєднанні з артеріальною гіпертензією. *Практична ангіологія*. 2008. № 6 (17).
31. Endothelial dysfunction: a new proposal for classification / P. R. B. Evora et al. *Int J Cardiol*. 2009. Vol. 135, No. 2. P. 135–137. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.03.048.
32. Luscher T. F., Creager M. A., Beckman J. A., Cosentino F. Endothelial dysfunction: from molecular mechanisms to clinical implications. *Mayo Clin Proc*. 2007. Vol. 82, No. 8. P. 975–986. DOI: 10.4065/82.8.975.
33. Williams S. B. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *American Journal of Cardiology*. 2001. Vol. 87, No. 2A. P. 9A–15A. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)01452-9.
34. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force / M. C. Corretti et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002. Vol. 39, No. 2. P. 257–265. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01746-6.
35. Чорномидз А. В. Классификация эндотелиальной дисфункции при острых воспалительных заболеваниях на примере острого панкреатита. Сборник научных работ студентов и молодых ученых Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященной 85-летию профессора Е. Н. Дормидонтова. Ярославль : ООО Издательско-полиграфический комплекс «Индиго», 2013. С. 164.
36. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis / Fuster V. et al. *Circulation*. 1992. Vol. 85, No. 5. P. 1355–1371. DOI: 10.1161/01.CIR.85.5.1355.
37. Blann A. D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000. Vol. 11, No. 7. P. 623–30. DOI: 10.1097/00001721-200010000-00004.

REFERENCES

1. Poredos P, Poredos AV, Gregoric I. Endothelial dysfunction and its clinical implications. *Angiology*. 2021;72(7):604-615.
2. Vozna Khl, Moskalyuk VD. Endoteliy: funktsional'ni vlastyivosti ta yoho dysfunktsiya [Endothelium: functional properties and its dysfunction]. *Infektsiyni khvoroby [Infectious Diseases]*. 2015;(1):66-71. Ukrainian.
3. Katerenchuk IP, Tsyhanenko IV. Endotelial'na dysfunktsiya ta kardiovaskulyarnyy ryzyk: prychyny, mekhanizmy rozvytku, klinichni proyavy, likuvannya ta profilaktyka [Endothelial dysfunction and cardiovascular risk: causes, mechanisms of development, clinical manifestations, treatment and prevention]. Kyiv: Vydavnychyy dim Medknyha; 2017.
4. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes*. 2017;9(5):434-449.
5. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: potential biomarkers and promising therapeutical approaches. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4050.
6. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:130.
7. Mishchenko LA. Diahnostyka ta likuvannya arterial'noyi hipertenzii [Diagnosis and treatment of arterial hypertension]. *Kardiologiya, Revmatologiya, Kardiokhirurhiya [Cardiology, Rheumatology, Cardiac Surgery]*. 2020;(6):73. Ukrainian.
8. Dolmatova EV, Wang K, Mandavilli R, Griendling KK. The effects of sepsis on endothelium and clinical implications. *Cardiovasc Res*. 2021;117(1):60-73.
9. Wacławowski AJ, de Brito E, Smith L, et al. Endothelial dysfunction in people with depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2021;141:152-159.

10. Shidlovskyy VO, Chornomydz AV. Endotelial'na dysfunktsiya pry hostromu pankreatyti [Endothelial dysfunction in acute pancreatitis]. *Suchasni medychni tekhnolohiyi* [Modern Medical Technologies]. 2012;(4):48-52. Ukrainian.
11. Chornomydz AV. Funktsional'nyy stan endoteliiu sudyn mikrotsyrkulyatornoho rusla u khvorykh na hostryy pankreatyt [Functional state of microcirculatory bed endothelium in patients with acute pancreatitis]. *Shpytal'na khirurhiya* [Hospital Surgery]. 2013;(1):73-77. Ukrainian.
12. Chornomydz AV. Prohnozuvannya perebihu host-roho pankreatytu na rannikh stadiyakh rozvytku zakhvoryu-vannya [Prognostication of acute pancreatitis course at early stages of disease development]. *Ukrayins'kyi nauko-vo-medychnyi molodizhnyy zhurnal* [Ukrainian Scientific and Medical Youth Journal]. 2013;2:12-13. Ukrainian.
13. Furchgott RF, Zawadzki JV. The Obligatory Role of Endothelial Cells in the Relaxation of Arterial Smooth Muscle by Acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-376.
14. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III27-III32.
15. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-95.
16. Aird WC. Endothelium in health and disease. *Pharmacol Rep*. 2007;59 Suppl 1:3-8.
17. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):168-75.
18. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(10):803-15.
19. Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A. Endothelial function and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(2):105-10.
20. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papa-georgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012;10(1):4-18.
21. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, et al. The endothelium in sepsis. *Shock*. 2016;45(3):259-270.
22. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol*. 2017;219(1):22-50.
23. Green DJ, Hopman MT, Padilla J, Laughlin MH, Thijssen DH. Vascular adaptation to exercise in humans: role of hemodynamic stimuli. *Physiol Rev*. 2017;97(2):495-528.
24. Malyars'ka N, Kalinichenko M. Endotelial'na dys-funktsiya yak universal'nyy predytkor rozvytku sertsevo-sudynnoyi patolohiyi ta mozhlyvosti yiyi korektsiyi v prakty-tsi simeynoho likarya [Endothelial dysfunction as a universal predictor of cardiovascular pathology development and possibilities of its correction in family doctor practice]. *Liky Ukrayiny* [Medicines of Ukraine]. 2017;(1):36-39. Ukrainian.
25. Pierce RW, Giuliano JS, Whitney JE, Ouellette Y, Pediatric Organ Dysfunction Information Update Mandate (PODIUM) Collaborative. Endothelial Dysfunction Criteria in Critically Ill Children: The PODIUM Consensus Conference. *Pediatrics*. 2022;149(1 Suppl 1):S97-S102.
26. Ray A, Maharana KCh, Meenakshi S, Singh S. Endothelial dysfunction and its relation in different disorders: Recent update. *Health Sci Rev*. 2023;7:100084.
27. Segers VFM, Bringmans T, De Keulenaer GW. Endothelial dysfunction at the cellular level in three dimensions: severity, acuteness, and distribution. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2023;325(2):H398-H413.
28. Ataman OV. Patofiziolojiya [Pathophysiology]: pidruchnyk. 2nd ed., revised. Vinnytsia: Nova Knyha; 2019. Ukrainian.
29. Zayko MN, Bytsya YuV, Kryshchal' MV, editors. Patolohichna fiziolojiya [Pathological Physiology]: pid-ruchnyk. 6th ed., revised and supplemented. Kyiv: VSV «Meditsyna»; 2017. Ukrainian.
30. Denysyuk VI, Koval'chuk OV, Denysyuk OV. Endotelial'na funktsiya sudyn pry ishemichnyi khvorobi sertsya u poyednanni z arterial'noyu hipertenziiyeyu [Endothelial function of vessels in coronary heart disease combined with arterial hypertension]. *Praktychna anhiolohiya* [Practical Angiology]. 2008;(6):17. Ukrainian.
31. Evora PRB, Celotto AC, Ribeiro PJ, et al. Endothelial dysfunction: a new proposal for classification. *Int J Cardiol*. 2009;135(2):135-137.
32. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Endothelial dysfunction: from molecular mechanisms to clinical implications. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(8):975-986.
33. Williams SB. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2001;87(2A):9A-15A.
34. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257-265.
35. Chornomydz AV. Klassifikatsiya endotelial'noy dis-funktsii pri ostrakh vospalitel'nykh zabolevaniyakh na primere ostrago pankreatita [Classification of endothelial dysfunction in acute inflammatory diseases on the example of acute pancreatitis]. In: *Sbornik nauchnykh rabot studentov i molodykh uchenykh Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nyye voprosy meditsinskoy nauki», posvyashchennoy 85-letiyu professora Ye.N. Dormidontova* [Collection of scientific works of students and young scientists of the All-Russian scientific and practical conference with international participation "Actual issues of medical science", dedicated to the 85th anniversary of Professor E.N. Dormidontov]. Yaroslavl: OOO Izdatel'sko-poligraficheskiiy kompleks «Indigo»; 2013. p. 164.
36. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation*. 1992;85(5):1355-1371.
37. Blann AD. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000;11(7):623-30.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION: PROBLEMATIC ISSUES OF DEFINITION AND CLASSIFICATION

SUMMARY. Endothelial dysfunction (ED) is a multifaceted pathophysiological condition underlying a wide range of cardiovascular and systemic diseases.

The aim – to systematically analyze the evolution of approaches to defining endothelial dysfunction, identify their limitations, formulate a generalized functional definition that would reflect the modern understanding of the endothelium's role in pathology, and propose a new classification of ED capable of adapting to various clinical contexts and research objectives.

Material and Methods. The study involved a systematic analysis of modern scientific literature concerning the definitions and classifications of endothelial dysfunction. Ten of the most influential definitions of ED found in peer-reviewed sources over the last two decades, as well as existing classifications, were analyzed.

Results. Analysis of existing ED definitions revealed that most are based on reduced nitric oxide (NO) production and impaired vasodilation but have several limitations, including being focused on specific aspects or being highly specialized. A new, universal functional definition of ED was formulated: "a state in which the endothelium loses its ability to adequately respond to the physiological needs of the body by impairing the regulation of vascular tone, permeability, thromboreactivity, immune response, and metabolic activity". A generalized matrix classification of ED was also proposed, based on etiology, primary functional impairment, potential reversibility, stage of endothelial damage, and nature of response to functional tests.

Conclusions. Endothelial dysfunction is a fundamental pathophysiological mechanism underlying many common diseases, yet the issues of its unified definition and comprehensive classification remain relevant. The proposed new functional definition and updated multi-level classification of ED have the potential to improve the understanding of its diverse manifestations, contribute to the standardization of scientific research, and optimize clinical practice.

KEY WORDS: endothelial dysfunction; definition; classification; pathophysiology; vascular homeostasis.

Отримано 16.06.2025

Електронна адреса для листування: chornomydz@tdmu.edu.ua