

ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ

Герасимов А.А.

ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация (390026, Рязань, ул. Высоковольтная, д.9), e-mail: Holdein@yandex.ru

Многочисленные исследования последних лет существенно расширили классические представления о сосудистом эндотелии как об анатомическом барьере, препятствующем проникновению крови в стенку сосудов. В настоящее время стало очевидным, что это активная метаболическая система, поддерживающая сосудистый гомеостаз путем осуществления ряда важнейших функций: модулирования тонуса сосудов, регуляции транспорта растворенных веществ в клетки сосудистой стенки, формировании внеклеточного матрикса, регуляции хемотактических, воспалительных и репаративных процессов в ответ на локальное повреждение и др. Ввиду того, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) является фактором, способствующим развитию и прогрессированию атеросклероза, одной из актуальных задач современного лечения сердечно-сосудистой патологии является раннее выявление и адекватная коррекция дисфункции эндотелия. Однако в настоящее время отсутствуют препараты для специфической коррекции функционального состояния эндотелия. В обзоре представлен анализ отечественной и зарубежной литературы о плейотропных эффектах ряда групп лекарственных препаратов, используемых в качестве эндотелиотропной терапии.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, коррекция.

STATE-OF-THE ART IN CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Gerasimov A.A.

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, e-mail: Holdein@yandex.ru

Multiple trials conducted within the past few years have added significant knowledge to the understanding of vascular endothelium as an anatomical barrier between the vascular wall and blood. It became obvious that it is an active metabolic system which sustains vascular homeostasis via several mechanisms: modulation of vascular wall tonus, regulation of transportation of soluble substances and reparative function as a response to local injury etc. Endothelial dysfunction is a factor which contributes to the development and progression of atherosclerosis. One of the main objectives in the modern era of cardiovascular medicine is the early detection and adequate treatment of endothelial dysfunction. However, nowadays there are no specific therapies to treat endothelial dysfunction. This review represents analysis of Russian and foreign literature sources regarding pleiotropic effects of medication used to improve endothelial function.

Keywords: endothelial dysfunction, atherosclerosis, pharmacological treatment.

Изучение состояния сосудистой стенки и поиск возможностей целенаправленного лечения эндотелиальной дисфункции (ЭД) являются важной клинико-экспериментальной задачей. Одной из важных точек приложения терапевтического воздействия при ЭД является восстановление дефицита оксида азота (NO). Однако в настоящее время не существует препаратов для специфической коррекции ЭД.

Сегодня для коррекции функционального состояния эндотелия используются препараты различных фармакологических групп [6].

Многие авторы предлагают рассматривать эндотелий как новую мишень для лечебного действия ИАПФ. Применение этих препаратов для лечения больных атеросклерозом основано на экспериментальных и клинических данных о том, что ангиотензин II (АТ II) вызывает существенное повышение уровня реактивных форм кислорода (РФК), в том

числе супероксид-аниона, которые тормозят синтез и разрушают NO, вызывая его дефицит в эндотелиальных клетках (ЭК).

Среди источников образования РФК наибольшее значение имеют мембраносвязанные оксидазы, которые используют NADH и NADPH в качестве субстратов для переноса электронов к молекуле кислорода. Было показано, что активность этих NADH/NADPH-оксидаз регулируется АТФ, а также некоторыми цитокинами. Обработка в течение 4 ч эндотелиальных клеток в культуре наномолярными количествами АТ II вызывает существенное снижение уровня NO в них. Известно, кроме того, что содержание АТ II и брадикинина – эндотелий-зависимого вазодилатора – в стенке сосудов во многом определяется активностью АПФ. Последний разрушает брадикинин и генерирует АТФ. Сосуды крыс, которым в течение 5 дней инфузировали АТФ, обладали повышенной активностью отмеченных оксидаз, пониженным содержанием брадикинина, продуцировали увеличенные количества супероксид-аниона и обнаруживали пониженную эндотелий-(NO)-зависимую вазодилатацию [25].

Исследования на животных и у человека показали, что ингибиторы АПФ, понижающие активность ангиотензиновых рецепторов I типа (АТ I), могут повышать уровень NO в ЭК и улучшать нарушенные функции эндотелия еще на ранних стадиях атеросклероза, препятствуя его развитию [23].

Тетрагидробиоптерин (ВН₄) играет исключительно важную роль в биосинтезе NO. Понижение его уровня приводит к резкому снижению содержания NO и дисфункции сосудистого эндотелия, способствуя тем самым атерогенезу. Повышения уровня эндогенного ВН₄ с лечебной целью у больных атеросклерозом можно добиться с помощью дигидробиоптерина (при участии метилентетрагидрофолатредуктазы) или же введением экзогенного тетрагидробиоптерина, который восстанавливает уровень NO [19].

Торможение супероксид-анионом экспрессии и активности eNOS напрямую (независимо от окисления им ВН₄) является серьезным дополнительным основанием к применению антиоксидантов при атеросклерозе. Оказалось, в частности, что витамин С не только удаляет супероксид-анион, но и увеличивает активность eNOS. При этом он повышает $K_{\text{макс}}\text{NOS}$, не влияя на ее субстрат (L-аргинин). К этому можно добавить, что торможение мощного генератора свободных радикалов ксантиноксидазы оксипуринолом существенно повышает эффект эндотелийзависимых вазодилаторов у больных с атеросклерозом, в значительной степени устраняя дисфункцию эндотелия у таких больных.

Имеются данные, свидетельствующие о наличии множества плейотропных эффектов статинов, которые могут иметь непосредственное отношение к их антиатеросклеротической активности. Среди них улучшение релаксации сосудов, торможение их воспаления, развития

оксидантного стресса, агрегации тромбоцитов и тромбообразования, адгезии (прилипания) лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию сосудов. Показано, что все эти антиатерогенные эффекты статинов опосредованы в значительной степени активацией ими синтеза NO, так как могут быть устранены ингибитором NO-синтазы – L-NAME и отсутствуют у искусственно лишенных eNOS животных [20].

Было установлено, что симвастатин оказывает противовоспалительное действие, препятствует понижению уровня NO и активности eNOS, вызываемому повышенным содержанием липопротеидов низкой плотности при атеросклерозе. Последние уменьшают продукцию NO, частично путем усиления взаимодействия между кавеолином-I в поверхностной мембране ЭК и eNOS. Показано, что аторвастатин тормозит экспрессию кавеолина в ЭК и разрывает связь его с eNOS, увеличивая тем самым продукцию NO [16]. Аторвастатин непосредственно улучшает биодоступность оксида азота и снижает уровень РФК путем тетрагидробиоптерин-опосредованной иммобилизации eNOS [11].

Показано, что высокие дозы аторвастатина, введенные в течение одного дня, увеличивают эндотелий-зависимую вазодилатацию еще до уменьшения этим препаратом уровня холестерина в липопротеидах низкой плотности и С-реактивного белка. На повышение им синтеза NO указывают и другие NO-зависимые эффекты статинов – уменьшение уровня циркулирующих с кровью адгезивных молекул Р-селектина, Е-селектина и молекул межклеточной адгезии (ICAM-I) у больных с гиперхолестеринемией и ишемической болезнью сердца (ИБС). Кроме того, лечение большими дозами аторвастатина (80 мг) существенно понижает уровень С-реактивного белка и фибриногена (маркеров воспаления) одновременно с увеличением NO у больных с коронарным атеросклерозом (ИБС).

Исследование розувастатина и церистатина в отношении экспрессии eNOS и iNOS и активности NOS на фоне воздействия ФНО-альфа на клетки HUVEC показало, что статины оказывают благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему путем повышения экспрессии и активности eNOS [18].

Учитывая универсальную роль ионов кальция в функционировании практически любых структур и органов, а также кальцийзависимые эффекты активации эндотелиальной NO-синтазы, можно ожидать выраженное эндотелиотропное действие блокаторов кальциевых каналов (БКК).

В исследованиях ТобаН. и соавторов, наряду с антиоксидантным и противовоспалительным эффектом БКК, в частности амлодипина, отмечено параллельное увеличение экспрессии eNOS [26].

В исследовании на культуре эндотелиальных клеток в условиях повышенного липидного профиля было показано, что нифедипин не воздействует на продукцию NO, но уменьшает уровень супероксида, препятствует, таким образом, деградации оксида азота [13].

Дигидропиридины могут также вызывать выделение NO сосудистым эндотелием, возвращая в прежнее состояние нарушенную эндотелий-зависимую вазодилатацию в различных сосудистых областях, включая эпикардальные и периферические артерии. Показано, что нифедипин и лацидипин улучшают нарушенные функции эндотелия, восстанавливая доступность NO. В соответствии с этим ингибиторы eNOSL-NAME и L-NMMA понижают вазорелаксирующий эффект ингибиторов кальциевых каналов. Однако механизм увеличения последними образования эндогенного NO не до конца ясен. Таким образом, ингибиторы кальциевых каналов вызывают расширение сосудов двояким образом: прямым непосредственным действием на тонус гладких мышц сосудов и непрямым – путем увеличения уровня NO.

Одной из групп препаратов, используемых для коррекция дисфункции эндотелия, являются β -адреноблокаторы. Однако сведения об эндотелиопротективных эффектах β -адреноблокаторов достаточно противоречивы. Среди них специфический прямой стимулирующий эффект на продукцию NO доказан только для небивалола, обладающего уникальным свойством воздействовать на образование оксида азота.

Стоит отметить, что эндотелиопротективный эффект β -адреноблокаторов, в частности карведилола, может быть обусловлен их способностью снижать экспрессию молекул адгезии VCAM-1 и E-селектина, индуцированные фактором некроза опухоли- α (ФНО- α), улучшая тем самым противовоспалительную функцию эндотелия.

Влияние небивалола на антипролиферативную функцию эндотелия оценивалось в культуре как эндотелиальных клеток, так и гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов. Иммуногистохимический анализ показал, что предварительное введение крысам небивалола предупреждало повышение количества ГМК при повреждении сосуда. В исследовании Brehm В. R. показана способность небивалола ингибировать стимулированную пролиферацию в культуре эндотелиоцитов и ГМК, полученных от пациентов с кардиомиопатией. При этом совместное инкубирование эндотелиальных клеток, небивалола и нитро-L-аргинина не влияло на подавление небивололом пролиферации эндотелиоцитов. Это свидетельствует об NO-независимом антипролиферативном свойстве β -адреноблокатора. В аналогичных условиях другие β -адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, целипролол, пропранолол) не оказывали антипролиферативного влияния. Карведилол дозозависимо снижал пролиферацию эндотелиальных клеток.

По данным ряда авторов, применение небивалола у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в сроки до 6 месяцев приводит к стимуляции выработки эндотелием оксида азота (II), глутатинопероксидазы, супероксиддисмутазы и снижению уровня эндотелина – I, VCAM. Автором также доказано снижение частоты рестенозов зоны артериальной реконструкции на фоне приема небивалола (28 %) по сравнению с контрольной группой (44.7 %) [2, 3, 9].

Большие надежды возлагаются на активацию экзогенными факторами системы L - аргинин - NO - гуанилатциклаза. В качестве ее активаторов могут быть использованы нитрозотил, нитропруссид натрия, L – аргинин, протопорфирин X, дисульфид и др. L- аргинин (α -амино- δ -гуанидино-валериановая кислота) – одна из самых поляризованных, положительно заряженных аминокислот. Многие аспекты применения аргинина еще до конца не изучены и зачастую противоречивы. Существуют данные об успешном применении L-аргинина при эссенциальной и вторичной гипертензии, в качестве дополнительной коррекции у больных с сердечной недостаточностью, гиперхолестеринемией, его вводят внутривенно или перорально. Такое «специфическое» воздействие, направленное на улучшение синтеза NO, как заместительная терапия L-аргинином, приводит к коррекции ЭД у больных с ИБС или гиперхолестеринемией.

По данным Р.Е.Калинина и соавт., при применении L-аргинина в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 1 мес. у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей отмечено статически достоверное увеличение секреции NO, снижение уровня гиперплазии неоинтимы и, как следствие, уменьшение частоты рестеноза зоны артериальной реконструкции [2, 3, 4, 6].

Все ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил, тадалафил, варденафил) улучшают эндотелиальную дисфункцию за счет замедления распада ц-ГМФ и увеличения количества NO. Первым и пока единственным препаратом, увеличивающим количество eNOS, является отечественный препарат «импаза®» («Материа–Медика», Россия) (сверхмалые дозы антител к эндотелиальной NO–синтазе– NO–синтетазе).

Среди метаболических препаратов коррекции эндотелиальной дисфункции наибольшее значение в последнее время получили коэнзим Q10, триметазидин (предуктал), мексидол, мексикор и др., применение которых остается безуспешным. Благоприятный сосудистый эффект этих препаратов обеспечивается за счет многих механизмов: повышения биоактивности и/или усиления выработки NO вследствие активации рецепторов пероксидом, увеличения продукции и/или биодоступности вазодилатирующих агентов, проявления гиполипидемической активности. В экспериментальных условиях показана способность мексикора предупреждать стрессорные, гипоксические и реоксигенационные

повреждения сердца и сосудов у белых крыс, уменьшения метаболических повреждений эндотелия сосудов в результате снижения уровня оксидативного стресса, подтвержденные в клинических исследованиях [5].

В целях коррекции проявлений ЭД перспективным является применение блокаторов рецепторов к эндотелину. На сегодняшний день наиболее изученным препаратом данной группы является бозентан. Механизм действия препарата связан с блокадой рецепторов к эндотелину А-типа, расположенных на гладкомышечных клетках артериальной стенки и ответственных за вазоконстрикцию. Вследствие блокады рецепторов значительно ослабляется действие эндотелина на сосудистую стенку, происходит её расслабление, увеличение просвета сосуда и нормализация регионарного кровотока в перфузируемой данной артерией области. Важным является факт, что босентан эффективен при пероральном приёме [12].

В исследовании А.С. Аметова показано, что метформин оказывает благоприятное воздействие на систему гемостаза и реологические свойства крови (уменьшает активность прокоагулянтных факторов, активирует фибринолиз), улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию [1].

Существенное влияние прямых доноров NO на развитие атеросклероза показано в ряде экспериментальных исследований. Введение молсидомина (1мг/кг/сут) кроликам с холестериновым атеросклерозом повышало уровень NO, устраняло оксидантный стресс, препятствовало пролиферации и миграции гладких мышц сосудов, образованию атеросклеротических бляшек у этих животных. SIN-1 (активный метаболит молсидомина), кроме того, подавлял вызываемую IL-1 β экспрессию молекул межклеточной и сосудистой адгезии (ICAM и VCAM) эндотелия (которые рассматриваются в настоящее время как надежный маркер атеросклероза. Причем этот эффект SIN-1 опосредовался увеличением уровня NO.

В последнее время активно обсуждается вопрос о применении нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, и в частности, их влияние на функциональное состояние эндотелия. В зарубежной литературе появились новые данные, дополняющие понимание механизма действия ацетилсалициловой кислоты (АСК). Показано, что ацетилсалициловая кислота не просто ингибирует активность циклооксигеназы, а модифицирует ее ферментативную активность [17]. Сразу после приема внутрь препарат подвергается воздействию капиллярной сети, где он (в эндотелии и циркулирующих лейкоцитах) ацетилирует циклооксигеназу-2 и инициирует синтез 15R-НЕТЕ, метаболита, который затем фермент 5-липоксигеназа превращает в 15-эпилипосин

А4. Последний, в свою очередь, является стимулятором эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) NO-синтазы, увеличивая продукцию NO.

Ацетилсалициловая кислота стимулирует синтез оксида азота тромбоцитами и повышает его биодоступность, снижая уровень оксидативного стресса, способствует защите эндотелия от продуктов свободно радикального окисления, в частности от ОН-радикалов, стимулирует продукцию ферритина, который связывает свободные ионы железа в крови и тем самым защищает эндотелий от свободных радикалов, возникающих под влиянием свободных ионов железа. В терапевтических концентрациях АСК повышает продукцию ферритина в 5 раз [8].

В работе В.Ю. Цепелева показано, что ацетилсалициловая кислота в дозе 25,8 и 8,6 мг/кг (однократно, внутривенно, в течение 7 суток) оказывает эндотелиопротективное действие на модели L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции [7].

По данным М.Е. Wildansky и соавт., у пациентов с артериальной гипертензией на фоне приема целекоксиба отмечается достоверное усиление эндотелий-зависимой вазодилатации через 3 часа (после приема первой дозы) и через неделю постоянного приема. По данным других авторов, целекоксиб (но не рофекоксиб и диклофенак) существенно улучшает функцию сосудистого эндотелия и подавляет развитие окислительного стресса на модели экспериментальной гипертензии у натрий-чувствительной линии крыс Dahl. Примечательно, что улучшение функции эндотелия ассоциировалось с увеличением экспрессии синтазы оксида азота в стенке аорты, а также нормализацией вазорелаксации в ответ на супероксиддисмутазу, снижением уровня 8-изопростана и «провоспалительного» цитокина – интерлейкина-1.

В то же время, по данным D. Volut и соавт., у пациентов с артериальной гипертензией на фоне введения парекоксиба отмечалось достоверное снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, тогда как Н-НПВП (ацетилсалицилат), напротив, улучшали функцию эндотелия.

Однако в ходе крупномасштабных рандомизированных гастроэнтерологических исследований селективных ингибиторов циклооксигеназы – 2 было отмечено их побочное действие на сердечно-сосудистую систему [22, 24]. Соответственно, фокус в дискуссии относительно перспектив их применения в настоящее время сместился от вопросов гастроэнтерологии к проблеме сердечно-сосудистого риска.

В исследовании APPROVe наиболее важным наблюдением было обнаружение связи между приемом целекоксиба в высокой дозе (400 мг 2 раза в день) и значительным ростом сердечно-сосудистых катастроф в сравнении с плацебо [24]. В исследовании Nussmeier и соавт., в котором пациентам, перенесшим аортокоронарное шунтирование, назначалась

трехдневная терапия вводимым внутривенно парекоксибом после десятидневного курса вальдекоксибарерос в течение 10 дней ассоциировалась со статистически значимым ростом сердечно-сосудистых катастроф к шестой неделе после хирургического вмешательства в сравнении с группой плацебо [22].

На основании вышеизложенного, создается противоречие в результатах исследований применения НПВС, в том числе селективных, при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Появилась группа NO-выделяющих аспиринов (нитроаспиринов), обладающих широким спектром антиатерогенных и других эффектов, помимо тех, которые свойственны только АСК. Среди них лучше всего изучены NCH-4016 и NCH-4215. Они являются стабильными соединениями и могут высвобождать NO только послеферментативного гидролиза. NCH-4016, кроме того, уменьшал степень рестеноза после повреждения артериальной стенки в эксперименте, причем этот эффект, столь характерный для NO, сопровождался значительно менее выраженной пролиферацией гладких мышц сосудов и инфильтрацией макрофагов в месте повреждения.

Присоединение отмеченных выше NO-функциональных групп к молекуле статинов также существенно увеличивает их антиатеросклеротическое действие. Такого рода NO-выделяющие производные статинов (в частности правастатин – NCX6550 и флувастатин – NCX6553) оказывают более сильное, чем сами статины, антипролиферативное (в отношении гладких мышц сосудов) и противовоспалительное действие, тормозят прилипание тромбоцитов и моноцитов к эндотелиальным клеткам сосудов, а также образование реактивных форм кислорода [15], оказывают более сильный вазодилатирующий эффект и благоприятное действие на микроциркуляцию [21]; аналог соматостатина NCX6550 повышает активность NOS [14].

В настоящее время синтезированы препараты локального целенаправленного действия, состоящие из NO-доноров, «одетых» фибрином, гепарином и различными полимерами. В этом контексте необходимо также отметить ковалентно модифицированный бычий сывороточный альбумин (БСА), выделяющий большое количество групп S-NO и обладающий вазодилатирующим и антитромбоцитарным свойствами. Поли-S-нитрозо-БСА применяли локально в месте повреждения сосуда, что уменьшало рестеноз, тормозило прилипание тромбоцитов и развитие неоинтимы. Преимущества данного препарата состоят в вызываемом им поглощении субэндотелиальным матриксом альбумина и большой продолжительности действия (локальное депо NO).

Наряду с медикаментозной коррекцией, не утратили свое значение различного рода физиотерапевтические и бальнеологические процедуры, способствующие нормализации функции эндотелия.

В работе П.Г. Швальба и соавт. был показан положительный эндотелиотропный эффект от применения перемежающейся пневмокомпрессии у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [10].

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что очевидным становится то, что биологически активные субстанции, регулирующие сосудистый тонус, одновременно модулируют и ряд важнейших клеточных процессов, таких как пролиферация и рост гладкой мускулатуры сосудов, рост мезангинальных структур, состояние экстрацеллюлярного матрикса, определяя тем самым скорость прогрессирования атеросклероза. Дисфункция эндотелия, как наиболее ранняя фаза повреждения сосуда, связана, прежде всего, с дефицитом синтеза NO – важнейшего фактора-регулятора сосудистого тонуса, но еще более важного фактора, от которого зависят структурные изменения сосудистой стенки.

Несмотря на большое количество лекарственных средств, используемых для нормализации функционального состояния эндотелия, на сегодняшний день не существует специфических препаратов для коррекции эндотелиальной дисфункции. Выявленные возможные пути медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции требуют дальнейшего всестороннего изучения и оценки как на экспериментальных моделях, так и в клинической практике.

Список литературы

1. Аметов, А.С. Метформин – основа терапии пациентов с метаболическим синдромом / А.С. Аметов, Л.В. Кондратьева // Рус. мед. журн. – 2006. – № 26. – С.1905.
2. Калинин, Р.Е. Медикаментозная коррекция функционального состояния эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.С.Пшенников, А.А.Никифоров // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94. – № 2. – С.181-185.
3. Калинин, Р.Е. Лекарственная профилактика рестеноза после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников, А.А. Слепнев // Медицинский вестник Северного Кавказа, Ставрополь. – 2013. – Т. 8, № 1. – С.33-35.
4. Калинин, Р.Е. Эффективность L-аргинина в лечении атеросклероза артерий нижних конечностей и профилактике рестеноза зоны реконструкции / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.С.Пшенников, А.А.Слепнев // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2013. – Т. 18, № 2. – С.18-21.

5. Марков, Х. М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия/ Х.М. Марков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2005. – № 4. – С. 5–9.
6. Сучков, И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы) / И.А.Сучков // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – № 4. – С.151-157.
7. Цепелев, В.Ю. Эндотелиопротективные эффекты ацетилсалициловой кислоты / В.Ю. Цепелев, А.В. Бабко / «Фармация из века в век»: труды научно-практической конференции - СПб., 2008. – Ч. 5: Синтез биологически активных веществ для создания фармацевтических субстанций. Фармакологические исследования. – С. 180-183.
8. Цепелев, В.Ю. Роль антиагрегантных препаратов в коррекции эндотелиальной дисфункции / В.Ю. Цепелев [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 4. – С. 149-153.
9. Швальб, П.Г. Возможные пути стимуляции выработки оксида азота, как основного индуктора эндотелиальной дисфункции, кардиотропными лекарственными средствами у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин, А.С.Пшенников // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П.Павлова. – 2011. – № 2. – С. 52-57.
10. Швальб, П.Г. Перспективы применения перемежающейся пневмокомпрессии у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – Т.4, № 5. – С.37-39.
11. Antoniadou C., Bakogiannis C., Leeson P. et al. Rapid, direct effects of statin treatment on arterial redox state and nitric oxide bioavailability in human atherosclerosis via tetrahydrobiopterin-mediated endothelial nitric oxide synthase coupling / C. Antoniadou, C. Bakogiannis, P. Leeson et al. //Circulation. – 2011; 124 (3):335-345.
12. Bohm F., Settergren M., Gnonon A.T. et al. The endothelin-1 receptor antagonist bosentan protects against ischaemia/reperfusion-induced endothelial dysfunction in humans // Clin. Sci. – 2005. – Vol.108, №4. – P/357-363.
13. Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G.et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study / M.Canonico, E.Oger, G.Plu-Bureauet al.// Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 840–845.
14. Cordelier P., Esteve J.P., Najib S. et al. Regulation of eNOS activity by somatostatin analog releasing nitric oxide. J Biol. – 2006; 281:19156-19171.

15. Dever G., Sptckett C.M., Kennedy S. et al. NO-donating pravastatin derivative, NCX6550 reduces thrombocyte and monocyte adhesion and reactive oxygen species in atherosclerosis / G. Dever, C.M. Sptckett, S. Kennedy et al. // *J PharmacolExpTher.* – 2007; 320:419-426.
16. Devarai M.A. Direct demonstration of an anti-inflammatory effect of simvastatin / M.A. Devarai // *J ClinEndocrinolMetab.* – 2006; 91:4489–4496.
17. Gilroy D.W. New insights into the anti-inflammatory actions of aspirin-induction of nitric oxide through the generation of epi-lipoxins / D.W.Gilroy // *J. Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* – 2005. – V.100. – № 1. – P.49-54.
18. Jantzen F., Könemann S., Wolff B. et al. Isoprenoid depletion by statins antagonizes cytokine-induced down-regulation of endothelial nitric oxide expression and increases NO synthase activity in human umbilical vein endothelial cells / F. Jantzen, S. Könemann, B. Wolff et al. // *J PhysiolPharmacol.* – 2007; 58 (3):503-14.
19. Kantsic Z.S., d'Vscio L.V. Tetrahydrobiopterin mediator of endothelial protection / Z.S. Kantsic, L.V. d'Vscio // *ArteriosclerThrombVascDiol.* – 2004; 24:377-398.
20. Landmesser U., Engberding N., Bahlman F.N. Statin induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization and ventricular function after myocardial infarction requires eNOS / U. Landmesser, N. Engberding, F.N. Bahlman // *Circulation.* – 2004; 110:1933–1934.
21. McGawn C.C., Brookes Z.L.S. Beneficial effects of statins on the microcirculation: the role of nitric oxide / C.C. McGawn, Z.L.S. Brookes // *Br J Anaesth.* – 2007; 98:163-175.
22. Nussmeier N.A., Whelton A.A., Brown M.T. et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery / N.A. Nussmeier, A.A. Whelton, M.T. Brown et al. // *N Engl J Med.* – 2005; 352 (11):1071-80.
23. Sculz E., Anter E., Keaney J.F. Oxidative stress, antioxidants and endothelial function / E. Sculz, E. Anter, J.F. Keaney // *Curr Med Chem.* – 2004; 11:1093-1104.
24. Solomon S.D., McMurray J.J., Pfeffer M.A. et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention / S.D. Solomon, J.J. McMurray, M.A. Pfeffer et al. // *N Engl J Med.* – 2005; 352 (11):1071-80.
25. Taylor-Mc Cable K.J., Erasahin C, Simmons IV. H. Bradykinin metabolism in the isolated perfused rabbit heart. / K.J. Taylor-Mc Cable, C. Erasahin, IV H. Simmons // *J Hypertens.* – 2001; 19:1295–1299.
26. Toba H., et al. // *Hypertension Research.* – 2006. – Vol. 29. – P. 105–116.

Рецензенты:

Тарасенко С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, главный врач ГБУ РО «ГКБСМП», руководитель рязанского городского Центра хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы, г. Рязань;

Хубезов Д.А., д.м.н., заместитель главного врача, начальник хирургической службы ГБУ РО «ОКБ», г. Рязань.