

УЧАСТИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Дзугкоев С.Г.¹, Дзугкоева Ф.С.¹, Маргиева О.И.¹, Можаяева И.В.¹, Гармаш О.Ю.²

¹Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Владикавказ, e-mail: patbiochem@mail.ru;

²Северо-Кавказский многопрофильный медицинский центр, Беслан

В течение последнего десятилетия особое внимание ученых привлекает исследование роли эндотелия сосудов в развитии различных патологических состояний. Такое отношение исследователей обусловлено способностью эндотелия продуцировать биологически активные вещества для поддержания сосудистого гомеостаза. Нарушения функциональной способности эндотелия в регуляции сосудистого тонуса с преобладанием вазоконстрикторных влияний проявляется как дисфункция эндотелия. В формировании этого патологического синдрома участвует ряд биохимических систем: ПОЛ, АОС, NO-образующая функция и повышение активности аргиназы орнитинового цикла. Данный обзор литературы посвящается оценке состояния этих систем и их роли в нарушении продукции оксида азота – основного вазодилатора сосудистой стенки. В обзоре представлены данные о механизмах дисфункции эндотелия сосудов. Показана роль ПОЛ и АФК в повреждении сосудистой стенки, нарушении продукции оксида азота вследствие ингибирования экспрессии эндотелиальной NOS (NOS-3). Приведены данные литературы, свидетельствующие об активности фермента орнитинового цикла – аргиназы, использующего L-аргинин для продукции мочевины. Проанализированы изоформы аргиназы и их роль в создании дефицита L-аргинина – основного субстрата для образования оксида азота. Проанализированы литературные данные и полученные в нашей лаборатории о формировании дисфункции эндотелия в токсических условиях на фоне тяжелых металлов. Обоснованы и разработаны методические подходы для коррекции этого патологического процесса.

Ключевые слова: ПОЛ, АОС, оксид азота, NO-образующая функция эндотелия, дисфункция эндотелия, аргиназа.

PARTICIPATION OF BIOCHEMICAL SYSTEMS IN THE PATHOGENESIS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Dzugkoev S.G.¹, Dzugkoeva F.S.¹, Margieva O.I.¹, Mozhayeva I.V.¹, Garmash O.Y.²

¹Institute of Biomedical Research - Branch of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Federal Scientific Center "Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Vladikavkaz, e-mail: patbiochem@mail.ru;

²North Caucasus Multidisciplinary Medical Center, Beslan

During the last decade, the special attention of scientists has been attracted to the study of the role of the vascular endothelium in the development of various pathological conditions. This attitude of researchers is due to the ability of the endothelium to produce biologically active substances to maintain vascular homeostasis. Impaired endothelial functional ability in the regulation of vascular tone with a predominance of vasoconstrictor effects manifests as endothelial dysfunction. A number of biochemical systems are involved in the formation of this pathological syndrome: POL, AOC, NO-forming function and increase in the activity of the arginase of the ornithine cycle. This review of the literature is devoted to assessing the state of these systems and their role in impairing the production of nitric oxide, the main vasodilator of the vascular wall. The review presents data on the mechanisms of vascular endothelium dysfunction. The role of POL and ROS in vascular wall damage, impaired nitric oxide production due to inhibition of endothelial NOS (NOS-3) expression was shown. Literature data showing the activity of the ornithine cycle arginase enzyme using L-arginine for the production of urea are given. The arginase isoforms and their role in creating a deficiency of L-arginine, the main substrate for the formation of nitric oxide, are analyzed. The literature data and data obtained in our laboratory on the formation of endothelial dysfunction under toxic conditions against the background of heavy metals are analyzed. Methodical approaches for the correction of this pathological process are substantiated and developed.

Keywords: POL, AOS, nitric oxide, NO-forming endothelial function, endothelial dysfunction, arginase.

В последнее десятилетие особый интерес исследователей сконцентрирован на изучении роли дисфункции эндотелия в патогенезе сосудистых осложнений при многих патологиях: сахарном диабете, метаболическом синдроме, токсических влияниях, ИБС, патологии беременности и др. Особое внимание авторами уделяется изучению функции эндотелия и его участию в реализации патологических синдромов. Более того, изучение механизмов эндотелиальной дисфункции позволяет разработать патогенетически обоснованные методы фармакологической коррекции [1; 2]. Однако, обобщая литературные данные, надо определить механизмы участия эндотелиальных клеток в регуляторных процессах посредством выработки вазоактивных веществ: оксида азота, эндотелина, ангиотензина I, возможно и ангиотензина II, простаглицина, тромбосана [3; 4]; участие в гемокоагуляции и активации фибринолиза; в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета; выполнение ферментативной функции - экспрессии ангиотензинпревращающего фермента (АПФ); в регуляции пролиферативных процессов гладкомышечной клетки (ГМК) и ее сократительной функции, обеспечении функции защиты от вазоконстрикторных влияний и т.д.

Целью исследования является анализ данных литературы применительно к регуляции функции эндотелия в условиях патологии.

Истощение регуляторных механизмов приводит к дисфункции эндотелия, в развитии которой участвует ряд биохимических систем: ПОЛ – АОС, NO-образующая функция, нарушение в орнитинном цикле, сопровождающееся гиперактивностью фермента аргиназы [5]. Причины, приводящие к этим негативным влияниям, многообразны, и к ним можно отнести токсические ситуации в организме. Они могут быть вызваны экопатогенными факторами, в частности тяжелыми металлами [6].

По многочисленным литературным данным известно о преимущественной способности накопления тяжелых металлов почками при их избыточном поступлении в организм [7-9]. Цитотоксичность определяется активацией липопероксидации, угнетением антиокислительной системы в клетках, действием на метаболизм оксида азота и нарушением эндотелиальной функции сосудов. Изучение патогенетических механизмов развития токсического действия позволит дать обоснование к использованию для предупреждения и лечения патологических проявлений ингибиторами липопероксидации и веществами, влияющими на равновесие эндотелиальной и индуцибельной NOS. Действие оксидантов на клетки эпителия приводит к нарушению гидрофобности мембран эндотелиоцитов, повышению их проницаемости, снижению активности энергообразующих ферментов, снижению активности цитохром-С-оксидазы, НАД-зависимых дегидрогеназ, АТФ-азы и СДГ [3; 10]. Основной мишенью для токсического действия солей цветных металлов служат

энергетические станции клеток (митохондрии). Об этом свидетельствуют структурные изменения во внутренних органах: печени и почках экспериментальных животных при их воздействии [5; 11]. Негативные изменения в митохондриях при токсическом воздействии приводят к уменьшению энергообразования, снижению соотношения АТФ/АДФ, угнетению активности АТФ-аз, в частности Na^+ - K^+ - активируемой [5; 11]. Липопероксидация оказывает влияние на качественные изменения клеточных мембран клубочково-канальцевого аппарата. Изменения происходят в толстом восходящем колене петли Генле, где функционирует натриевый насос. Таким образом, натрий транспортирующий механизм, включающий Na , K -зависимую АТФ-азу, влечет изменения трансмембранного переноса ионов в нефроне [3; 12].

Степень активности окислительного стресса зависит от нарушения в антиокислительной системе. Она обеспечивается ферментами супероксиддисмутазой (СОД), каталазой, глутатионпероксидазой, глутатионредуктазой и др. СОД находится в цитозоле и органоидах, включая силовые станции, т.е. митохондрии. Экстрацеллюлярная (ЕС) СОД располагается и на поверхности эндотелиальных клеток в экстрацеллюлярном пространстве, а также содержится в плазме и сыворотке крови, синовиальной жидкости, моче [13; 14]. СОД эритроцитов принадлежит к периферическим белкам клеточной мембраны. Энзим фиксируется на мембране ионными связями. Экстрацеллюлярная локализация фермента предполагает возможность её дисмутазной активности в плазме и сыворотке крови.

Другим важным ферментом антиокислительной защиты – второй линии АОЗ, является каталаза (кф 1.11.1.6.), оксидоредуктаза, которая относится к хромопротеидам. Она состоит из 4 мономеров, имеющих в составе железопропорфирин IX, железо, которое не изменяется в ходе ферментативной реакции. Известно 2 изоформы каталазы: мембранная и цитоплазматическая, но ее активность определяется в плазме крови.

Церулоплазмин обладает антиокислительными свойствами, восстанавливает O_2^- до O_2 и H_2O , т.е. обладает СОД-активностью, но в отличие от СОД функционирует только в плазме крови; перехватывает свободные радикалы кислорода и тем самым предохраняет от их повреждающего действия липидсодержащие биоструктуры. Он является универсальным внеклеточным «чистильщиком» свободных радикалов. Т.о., патогенетической основой развития эндотелиальной дисфункции и патологии висцеральных систем при токсических воздействиях (тяжелые металлы) является нарушение в сопряженной системе ПОЛ - АОС.

Нарушение функции эндотелия в условиях окислительного стресса может быть обусловлено либо сниженной продукцией эндотелиальными клетками (эк) вазодилататоров оксида азота (NO): простациклина, фактора гиперполяризации, натрийуретического пептида С – типа (НПС), адреномедуллина [15; 16]. В свою очередь, сниженная продукция NO – основного сосудорасширяющего вещества, может быть обусловлена низкой экспрессией

эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), с его пониженной активностью или ускоренным распадом NO. Реакция оксида азота перехватывает супероксиданион радикал (O_2^-), и эта реакция перекрывает дисмутацию, вызываемую функционированием супероксиддисмутазы (СОД). Повреждающим фактором при этом оказывается образующийся пероксинитрит [17; 18]. Следует отметить, что нарушения проявляют системно-органный характер.

Оксид азота привлекает особое внимание исследователей, поскольку это сигнальная молекула и модулятор-мессенджер клеточного ответа в различных тканях. Он вырабатывается в сосудистой системе эндотелиальными клетками в реакции окисления L-аргинина NO-синтазой (NOS-3) [19-21]. Азотсодержащая группа R-цепи L-аргинина, относящегося к группе полунезаменимых аминокислот, является источником атома азота [14; 22; 23]. Субстрат был впервые идентифицирован в 1886 году, а структура окончательно утверждена в 1910 году [20]. Так как L-аргинин является предшественником оксида азота, то в последние годы его значимость возросла [16; 24]. Рекомендуемая физиологическая суточная норма L-аргинина составляет 5,4 г, и только 1/2 часть поступившего аргинина поступает в циркуляцию [23]. В плазме крови человека и животных содержание L-аргинина варьирует в пределах 95-250 мкмоль/л, зависит от возраста и пищевого рациона, а его количество в ЭК сосудов зависит от структурной организации сосудистой стенки, активности мембраносвязанной транспортной системы и др. В клетке недостаток L-аргинина восполняется при метаболическом распаде белков и через L-цитролиновый цикл с участием аргиназы, превращающей его в орнитин и мочевины [25]. Аргиназа изоформа I является конститутивной, а изоформа аргиназа II стимулируется в эндотелиоцитах цитокинами и липополисахаридами [26].

На концентрацию клеточного L-аргинина влияют интерлейкины: ИФ- γ и ИЛ-1 β , ускоряющие доступ L-аргинина внутрь клеток и повышающие активность аргининосукцинатлиазы, катализирующей реакцию образования L-аргинина из промежуточного продукта реакции L-цитруллина [26-28]. Цитокины (ИЛ-4 и ИЛ-10) в противоположность этому стимулируют аргиназу и соответственно уменьшают доступность L-аргинина – донора оксида азота.

Модифицированные производные L-аргинина конкурентно тормозят продукцию NO [22]. Заметим, что одни из них являются селективными (N-омега-циклопорил-L-аргинин), а другие неселективными для iNOS (аминогуанидин). Неселективные модифицированные производные L-аргинина: N-нитро-L-аргининметилловый эфир (L-NAME), N-монометил-L-аргинин (L-NMMA), N-нитро-L-аргинин (L-NNA) тормозят образование NO. Содержание оксида азота регулируется NO-синтазами: индуцибельной (iNOS,) и эндотелиальной (NOS-2, NOS-3). Они состоят из субъединиц одинаковой по молекулярной структуре, каждая из

которых включают по 2 реагирующих участка. На аминном конце цепи имеется гемсвязывающий, а на карбоксильном конце - кальмодулин-связывающий [26; 29]. Они синтезируют NO в небольшом количестве либо непрерывно, или стимулированно, малыми порциями, под влиянием факторов, которые действуют через рецепторы, но могут и не зависеть от этих рецепторов. В регуляции тонуса сердечно-сосудистой системы особо важную роль играет эндотелиальная NOS (NOS-3) [27; 30]. Нейрональная NO-синтаза ответственна за регуляцию процесса пролиферации и созревания нейронов ЦНС, а также за процесс регенерации после повреждений мозга в результате ишемии [21].

Играет роль базальный уровень оксида азота, продуцируемый eNOS-синтазой. Функциональное состояние NOS-1 и NOS-3 регулируется конформационными изменениями молекулы.

Физиологический уровень концентрации NO образуется за счет эндотелиальной NOS-3 и регулирует равновесие между вазоконстрикторами и вазодилататорами, т.е. сосудистый тонус. В формировании сосудистых осложнений, в том числе патологии сердца, определяющая роль отводится нарушенной продукции оксида азота NOS-3. Функциональная активность eNOS зависит в определенной степени от ее локализации. Мембраносвязанная форма фермента способна взаимодействовать с рецепторами, что повышает клеточную концентрацию кальция. Это способствует освобождению eNOS от кавеолина и ее активации [2; 21; 26].

Мембраносвязанная форма фермента существенна для подачи сигнала в случае давления на барорецепторы сосудов. Это может происходить при увеличении скорости кровотока, при различных состояниях организма с пониженным содержанием кислорода в крови.

Активаторами для фермента является ряд факторов: возрастание концентрации внутриклеточного кальция и усиление его проникновения в клетку, а также напряжение и индукция калиевого тока. Причиной повышения функциональной активности NOS-3 является вазоконстрикция, а также тромбоцитарные рецепторы (ФАТ) при повышении их активности. Продуцируемый NO диффундирует довольно легко в цитоплазму гладкомышечных клеток, играет роль мессенджера и запускает через гуанилатциклазу образование 3,5цГМФ. Через определенную совокупность химических реакций открываются K^{+}_{Ca} -каналы и усиливается трансмембранный перенос калия, что приводит к гиперполяризации мембраны. Угнетается транспортный механизм Ca^{2+} через ион-селективные каналы, и снижение его концентрации сопровождается расслаблением гладкомышечных клеток. Эндотелиальная NOS образуется в эндотелиоцитах, тромбоцитах. Фермент может также активироваться Ca^{2+} , АМР-зависимой протеинкиназой А, а также сердечным шоковым протеином-90 [31].

Поскольку достоверно не установлена причина снижения доступности L-аргинина, тем не менее новые аргументы указывают на предположение о том, что в этот процесс со стороны аргиназы, вероятно, вовлекается катаболизм L-аргинина. Аргиназа - двуядерный марганцевый металлофермент, катализирующий гидролиз L-аргинина до L-орнитина и мочевины. В организме высокоорганизованных животных обнаружены 2 изоформы, которые кодируются разными генами. Основная изоформа аргиназы I находится в цитоплазме гепатоцитов и экспрессируется в них, но также выявлена в эритроцитах, в ткани молочной железы в период лактации. Изоформа II в основном экспрессируется в органах выделения – в почках, а также в простате и частично в гепатоцитах [32]. Исследованиями последних лет установлено ее образование и наличие в сосудистой системе. Такими структурами оказываются ГМК аорты. Однако следует заметить, что эта аргиназа использовалась в орнитинном цикле. Подавление энзима – аргиназы II или использование сред с L-аргинином сопровождалось повышением содержания NO. Эти данные свидетельствуют о важной роли аргиназы в патогенетических механизмах. Существуют данные, что гиперэкспрессия обеих изоформ аргиназы приводит к снижению содержания L-аргинина в эндотелиальной клетке. Это сопровождается нарушением гемодинамики вследствие вазоконстрикции сосудов микроциркуляции [32]. Исследования генетической программы экспрессии аргиназ подтверждает положение об ингибирующей их роли в продукции NO и регуляции сосудистого тонуса. В эксперименте на мышях с нокаутом гена обоих аргиназ имеет место значительное возрастание L-аргинина в крови [32]. Эти данные подтверждают важную роль обеих аргиназ в регуляции содержания субстрата L-аргинина и оксида азота [32]. Свое участие в регуляцию гомеостаза оксида азота вносит оксидативный стресс, при котором может повышаться активность аргиназ, так как реагирующие чувствительные элементы выявлены в промоторной части этих энзимов [32].

Ишемия-реперфузия сосудов миокарда угнетает синтез NO артериолами и соответственно эндотелийзависимую вазодилатацию. Выявлено, что это может быть связано с воспроизведением аргиназы и ее активности. Более того, торможение аргиназы и прибавка L-аргинина может восстанавливать синтез NO и сосудорасширяющую функцию [33]. Установлено, что гипергликемия способствует активации аргиназы, и это может приводить к эндотелиальной дисфункции при ожирении и диабете [15]. При этих патологиях роль стимулятора уровня экспрессии аргиназы II играет оксидативный стресс [32].

На основании изложенных данных литературы и собственных исследований возникает идея о необходимости коррекции дисфункции эндотелия препаратом, обладающим антиоксидантным, мембранотропным свойством и способным регулировать взаимодействие между eNOS и iNOS.

Препаратом выбора является коэнзим Q₁₀ (убихинон) - жирорастворимое витаминоподобное вещество из класса бензохинонов. Коэнзим Q₁₀ был извлечен из митохондрий кардиомиоцитов быка Ф. Крейном в 1957 г., а в 1958 г. исследованиями К. Фолкерса определена его структура. С открытием дыхательной цепи была установлена роль убихинона в транспорте электронов в «силовых станциях» клетки (митохондриях). В отличие от других составляющих цепи переноса электронов коэнзим Q₁₀ легко свободно мигрирует во внутренней мембране митохондрий и забирает электроны не только от переносчиков дыхательной цепи, но и из других областей. Он всегда в процессе функционирования переходит из окисленного состояния в восстановленное и наоборот, поскольку постоянно осуществляет транспорт электронов и протонов. Он тесно взаимодействует с α-токоферолом и способствует поддержанию его восстановленной формы, что очень важно для метаболических процессов. Основное участие коэнзима Q₁₀ востребовано на завершающем этапе аэробного окисления глюкозы, жирных кислот и углеродных скелетов аминокислот. Синтез коэнзима Q₁₀ может осуществляться из аминокислоты тирозина при кофакторах из витаминов группы В и микроэлементов. С другой стороны, он может образовываться из мевалоната – промежуточного предшественника синтеза холестерина. Наиболее востребован коэнзим Q₁₀ в миокарде, что обусловлено потребностью аэробного окисления в нем [33-35]. Однако в токсических условиях его участие в литературе представлены весьма недостаточно.

Исследования, проведенные в нашей лаборатории, продемонстрировали выраженные антиоксидантные свойства коэнзима Q₁₀ в условиях интоксикации тяжелыми металлами и при других метаболических нарушениях. Данные показали существенное ингибирование липопероксидации в эритроцитах при различных патологических состояниях: экспериментальном сахарном диабете (ЭСД), интоксикации тяжелыми металлами, ИБС [3; 14]. Эффективность коэнзима Q₁₀ возрастает в комплексе с L-аргинином – донором NO [30]. Установлено, что коэнзим Q₁₀ способствует возрастанию активности СОД и снижению повышенной активности каталазы и концентрации церулоплазмينا.

Во всех исследованиях повышение активности СОД под влиянием коэнзима Q₁₀ приводит к угнетению супероксид-анион-радикала и одновременно снижению образования перекиси водорода (H₂O₂) - субстрата для каталазы [14; 34]. У экспериментальных крыс с ЭСД, кобальтовой интоксикацией и у больных ИБС – II ФК. При этом содержание оксида азота возрастает [14; 30].

Следовательно, изучаемые препараты оказывают позитивное влияние на биохимические показатели и функциональное состояние эндотелия сосудов. На фоне устранения дисбаланса в системе СРО - АОС происходило одновременно индуцирование

образования NO. Снижение продукции NO в эксперименте устранялось на фоне убихинона. Возможно, это было связано с повышением биодоступности субстрата L-аргинина для eNOS, снижением в крови эндогенного ингибитора eNOS–ADMA. Этот регулятор – коэнзим Q₁₀ влияет на воспроизведение eNOS и биодоступность NO [3; 14].

Следует отметить, что доступность оксида азота зависит от наличия окисленных ЛНП (оЛНП). Установлено данными нашей лаборатории, что у затравленных крыс на фоне лечения коэнзимом Q₁₀ и L-аргинином происходит достоверное снижение концентрации ОХС, повышение ХС ЛВП и значительное снижение ХС в ЛНП, p<0,001. Одновременно снижается и концентрация ТАГ. Такое влияние атерогенных ЛП в условиях окислительного стресса подтверждается корреляционным анализом, полученным в нашей лаборатории [18]. Следовательно, коэнзим Q₁₀, ингибируя липопероксидацию, нормализуя обмен ХС, т.е. снижая содержание ХС ЛНП и повышая ХС ЛВП, улучшает биодоступность субстрата L-аргинина к своему ферменту и соответственно индуцируется продукция суммарных метаболитов NO. Наши данные позволяют утверждать, что коэнзим Q₁₀, сам по себе и в комбинации с L-аргинином, оказывает влияние и на уровень экспрессии eNOS. В исследованиях Дзугкоева С.Г. и соавт. установлено повышение уровня экспрессии eNOS при экспериментальном сахарном диабете [14; 30].

Заключение. Окислительный стресс влияет на NO-продуцирующую функцию эндотелия, зависимую от наличия субстрата синтеза NO – L-аргинина, его биодоступности для ГМК клетки сосудов, восстановленного состояния коферментов eNOS, уровня ее экспрессии и активности. С другой стороны, свое участие в эту регуляцию вносит фермент орнитинового цикла - аргиназа. Коэнзим Q₁₀ проявляет выраженное АО, мембранотропное действие, влияет на интенсивность ПОЛ, продукцию оксида азота, стимулируя эндотелиальную NO – синтазу. С другой стороны, коэнзим Q₁₀ по принципу конкурентного ингибирования синтеза ХС способствует предотвращению атерогенных изменений в эндотелии сосудов, способствуя при этом повышению биодоступности L-аргинина для eNOS.

Список литературы

1. Виноградова Т.Е., Давыдова М.Н., Ляляцкова О.Е., Семенова И.И., Войтова И.О., Виноградов С.П., Соловьев О.Н., Чернявский А.М. Эндотелиальная дисфункция у больных с неврологическими проявлениями каротидного атеросклероза // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2007. № 2. С. 34-36.
2. Даниленко Л.М., Харитоновна О.В., Покровский М.В., Старосельцева О.А.,

- Скачилова С.Я., Кесорев О.Г. Эндотелиопротекторное действие милдроната и его производных при моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида азота // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2011. № 22 (117). Вып. 16/2. С. 58-62.
3. Дзугкоев С.Г., Можаяева И.В., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции // Фундаментальные исследования. 2014. № 4. С. 198-204.
 4. Коновалова Е.А., Черноморцева Е.С., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Дудина Э.Н., Лопатин Д.В., Денисюк Т.А., Котельникова Л.В., Лесовая Ж.С. Коррекция эндотелиальной дисфункции комбинацией L-норвалина и мексидола // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2012. № 4 (123). Вып. 17/1. С. 175-181.
 5. Курапова М.В., Низямова А.Р., Ромашева Е.П., Давыдкин И.Л. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек // Известия Самар. науч. центра РАН. 2013. Т. 15. № 3-6. С. 1823-1826.
 6. Ашурбекова Т.Н., Мусинова Э.М. Изучение загрязнения почвы тяжелыми металлами и оценка связи этого загрязнения с онкологическими заболеваниями // Самарский научный вестник. 2018. Т. 7. № 4 (25). С. 10-14.
 7. Гиголаева Л.В., Тибилев А.Г. Механизмы нарушения функции эндотелия и внутренних органов на фоне экспозиции хлоридом кобальта (экспериментальное исследование) // Анализ риска здоровью. 2016. № 3. С. 61-69.
 8. Жегалова И.В., Чумакова З.В., Юрасов В.В. Кадмий и репродуктивное здоровье мужчин // Микроэлементы в медицине. 2018. № 9 (1). С. 24-34.
 9. Закирова М.Н., Чуприна Е.В. Обеспечение экологической безопасности в условиях загрязнения городской среды кадмием // Градостроительство и архитектура. 2018. Т. 8. № 1. С. 59-62.
 10. Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2012. № 4. С. 151-157.
 11. Лебедев С.В., Сизова Е.А., Сипайлова О.Ю., Нестеров Д.В. Влияние кобальта на обмен химических элементов в мышечной ткани // Вестник ветеринарии. 2013. № 2. С. 25-27.
 12. Фазлыева А.С., Усманова Э.Н., Каримов Д.О., Смолянкин Д.А., Даукаев Р.А. Накопление кадмия в живых системах, как проблема загрязнения окружающей среды // Медицина труда и экология человека. 2018. № 3 (15). С. 47-51.
 13. Гаглоева Э.М., Боциева Н.В., Ахполова В.О., Молдован Т.В., Албегова Н.Р., Брин В.Б. Влияние никеля на состояние системы гемостаза у крыс в эксперименте // XXIII Съезд Физиологического Общества имени И.П. Павлова: материалы XXIII съезда

Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием (Воронеж, 18-22 сентября 2017 г.). Воронеж, 2017. С. 1762-1764.

14. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Гуманова Н.Г., Метельская В.А. Влияние коэнзима Q10, афобазола и L-карнитина и их комбинации с L-аргинином на эндотелиальную функцию у крыс с экспериментальным сахарным диабетом // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2012. № 11. С. 49-53.

15. Кособян Е.П., Ярек-Мартынова И.Р., Ясаманова А.Н., Колесникова Т.И., Мартынов М.Ю. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии цереброваскулярного поражения у пациентов с сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2012. № 1. С. 42-48.

16. Маяков А.И., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Белоус А.С., Арустамова А.А., Корокин М.В., Гудырев О.С., Маякова М.В. Способ моделирования эндотелиальной дисфункции путем воспроизведения метаболических нарушений // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2011. № 10 (105). Вып. 14. С. 196-201.

17. Коваленко Л.В., Белова Е.А., Верижникова Л.Н. Эндотелиальная дисфункция и метаболический синдром // Вестник СурГУ. 2013. № 3 (17). С. 8-13.

18. Рагулина В.А. Зависимость между антиоксидантным действием производных 3-гидроксипиридина и их влиянием на вазодилатирующую функцию эндотелия в условиях эндотелиальной дисфункции // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2012. № 4 (123). Вып. 17/1. С. 212-216.

19. Каграманян И.Н., Малыгин А.Ю., Хохлов А.Л., Курочкина О.Н. Аспекты коррекции дисфункции эндотелия при ишемической инсульте // Архив внутренней медицины 2013. № 4 (12). С. 24-29.

20. Курбанова Д.Ш., Рахимова М.Э., Разиков А.А. Эффективность комбинированной терапии с L-аргинином при хронической сердечной недостаточности, развившейся на фоне инфаркт миокарда с зубцом Q // В сборнике: Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты. 2016. С. 257-263.

21. Ремизова М.И., Гербут К.А., Гришина Г.В. Фармакологическое воздействие на синтез оксида азота при геморрагическом шоке в эксперименте // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2015. Т. 16. № 2. С. 568-576.

22. Гишинский М.А., Кривошеков С.Г., Латышева Т.В., Науменко С.Е., Гишинская О.М., Айзман Р.И., Головин М.С., Балиоз Н.В., Кармакулова И.В. L-аргинин и его метилированные производные в крови спортсменов // Физиология человека. 2018. Т. 44. № 6. С. 86-92.

23. Гудырев О.С., Раджкumar Д.С.Р., Файтельсон А.В., Дубровин Г.М., Тейшейра Д.К.Ф. Протективные свойства L-аргинина в отношении клеток сосудистого эндотелия выявляют остеопротективные эффекты при гипострогенном остеопорозе // Международный научно-

исследовательский журнал. 2014. № 1-4 (20). С. 54-57.

24. Валеев В.В., Трашков А.П., Коваленко А.Л., Васильев А.Г. Патофизиологические и клинические аспекты применения L-аргинина в кардиологии и ангиологии // Ангиология и сосудистая хирургия. 2016. Т. 22. № 3. С. 9-14.

25. Киселева Н.И. Система L-аргинин / монооксид азота у женщин в постменопаузе // Охрана материнства и детства. 2014. № 1 (23). С. 5-9.

26. Бизунок Н.А. Фармакологические воздействия редокс-модулирующих аминокислот L-аргинина и таурина с плейотропными антиоксидантами // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2015. № 4. С. 68-84.

27. Базарова С.А. Изменения состояния эндотелиальной системы у больных бронхиальной астмой при включении в комплексную терапию препарата L-аргинин // Буковинский медицинский вестник. 2014. Т. 18. № 3 (71). С. 14-17.

28. Бизунок Н.А. Иммуномодулирующий потенциал комбинаций L-аргинина // Медицинский журнал. 2016. № 1 (55). С. 82-85.

29. Коваленко Л.В., Белова Е.А. Состояние липидного, углеводного обменов и эндотелиальная функция при метаболическом синдроме // Вестник КазНМУ. 2013. № 5 (1). С. 367-370.

30. Дзугкоев С.Г. Влияние L-карнитина и его комбинации с L-аргинином на функцию эндотелия при экспериментальном сахарном диабете // Здоровье и образование в XXI веке. 2014. Т. 16. № 3. С. 15-16.

31. Корокин М.В., Покровский М.В., Коновалова Е.А., Савин В.А., Гончаров К.Ф., Денисюк Т.А., Котельникова Л.В., Лесовая Ж.С., Осташко Т.В.. Возможности фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции коронарного кровотока с помощью милдроната и мексикора // Научные ведомости. 2012. № 4 (123). С. 189-197.

32. Якушев В.И., Покровский М.В., Бесхмельницына Е.А., Мясищева О.В., Литвинова А.С., Кривошапова И.И., Демченко С.А. Аргиназа II – новая мишень для создания эндотелиопротекторов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015. № 1. С. 26-30.

33. Гончарова М.В. Клиническая эффективность коэнзима Q10 (КУДЕСАН) в терапии ишемической болезни сердца у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса // Архивъ внутренней медицины. 2012. № 4 (6). С. 15-19.

34. Горохова С.Г. Сердечно-сосудистый континуум: возможности коэнзима Q10 в коррекции окислительного стресса // Кардиология. 2011. Т. 51. № 10. С. 61.

35. Куимов А.Д. Эффективность и безопасность применения препарата коэнзим Q10 у больных ишемической болезнью сердца (стабильной стенокардией) // Сердце: журнал для

практикующих врачей. 2012. Т. 11. № 4 (66). С. 201-203.