
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Холов Г.А., Ганиев У.Ш., Джураева Н.О., 2015
УДК:616.12-008.64-085.22+616.12-005.4

**ВЛИЯНИЯ КАРДИОСЕЛЕКТИВНЫХ БЕТА-БЛОКАТОРОВ
НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

Г.А. ХОЛОВ, У.Ш. ГАНИЕВ, Н.О. ДЖУРАЕВА

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, г. Бухара,
Узбекистан

**INFLUENCE CARDIOSELEKTIVEE BETA-BLOCKERS
ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS
WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

G.A. HOLOV, U.SH. GANIEV, N.O. DZHURAEVA

Bukhara branch of Republican scientific center of emergency medical care, Uzbekistan

В настоящее исследование были включены 38 больных ХОБЛ, осложненной формированием хронического легочного сердца, 26 – с декомпенсированным, 12 – с компенсированным ХЛС. На протяжении 6 месяцев пациенты в составе комплексной терапии получали небиволол (Небилет, фармацевтическая компания «Берлин Хеми АГ», Германия) в дозе 2,5-5 мг в сутки однократно утром, под контролем ФВД, ЧСС, уровня артериального давления. В ходе исследования выяснилось что, небиволол влияет на баланс синтаз оксида азота с ограничением активности индуцибельной NO-синтазы и блокадой «лавинообразного» синтеза оксида азота, активацией эндотелиальной изоформы NO-синтазы. В свете этого можно говорить о корригирующем влиянии препарата на выработку оксида азота и, соответственно, улучшении функции эндотелия на фоне его приема, наиболее выраженное в подгруппе декомпенсированного хронического легочного сердца.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, небиволол.

The real research included 38 sick HOBL, complicated by formation of chronic pulmonary heart, 26 – with decompensation, 12 – with the compensated HLS. For 6 months patients as a part of complex therapy received nebivolole (Nebilet, the pharmaceutical company "Berlin Hemi AG", Germany) in a dose of 2,5-5 mg per day once in the morning, under control of FVD, ChSS, level of arterial pressure. During research it became clear that, nebivolole influences balance syntaze nitrogen oxide with restriction of activity indutsibel NO syntaze and blockade of the "avalanche" synthesis of nitrogen oxide, activation of endotelial isoform NO syntaze. In the light of it is possible to speak about corrective influence of a preparation on production of nitrogen oxide and, respectively, function improvement an endothelia against its reception, the most expressed in subgroup of decompensation HLC.

Keywords: chronic obstructive disease of lungs, nebivolole.

Введение

В настоящее время под термином «хроническая обструктивная болезнь легких» (ХОБЛ) подразумевается заболевание, характеризующееся частично необратимым ограничением воздушного потока, как правило, имеющее прогрессирующий характер и вызванное аномальной реакцией легочной ткани на раздражение различными патогенными факторами [14]. Закономерным следствием патологического воздействия ХОБЛ на сердечно-сосудистую систему является формирование хронического легочного сердца (ХЛС) которое в большинстве случаев и предопределяет неблагоприятный прогноз заболевания (в настоящее время ХЛС занимает третье место среди причин сердечно-сосудистой смерти после острого инфаркта миокарда и артериальной

гипертонии), а при наличии развернутой клинической картины двухлетняя выживаемость больных составляет 45%. Терапия сердечной недостаточности при хроническом легочном сердце является трудной клинической задачей, во многом нерешенной, что объясняется особенностями течения заболевания и недостаточной эффективностью лечения этих больных. До настоящего момента не разработаны стандарты лечения ХЛС, поэтому лечение зачастую проводится по стандартам терапии недостаточности кровообращения ишемического генеза [28]. На наш взгляд, наиболее точным является определение хронического легочного сердца, предложенное в 1991 году В.П. Сильвестровым, согласно которому «под легочным сердцем следует понимать весь комплекс нарушений гемодинамики

(в первую очередь вторичную легочную гипертензию), развивающийся вследствие заболеваний бронхолегочного аппарата и проявляющийся на конечном этапе необратимыми морфологическими изменениями правого желудочка сердца с развитием прогрессирующей недостаточности кровообращения». Пусковым механизмом развития ХЛС является гипоксическая легочная вазоконстрикция, приводящая к формированию легочной гипертензии, в основе развития которой лежит ряд патогенетических факторов: альвеолярная гипоксия и гиперкапния с возникновением альвеолярно-капиллярного рефлекса, повышение внутриальвеолярного и внутригрудного давления, полицитемия, изменение реологии крови, метаболизма биологически активных веществ в легких [23]. Важная роль в формировании и прогрессировании легочной гипертензии отводится изменениям на уровне микроциркуляторного русла. Морфологическим субстратом патологического процесса является утолщение мышечного слоя в артериолах, отек интерстиция сосудов, периваскулярный склероз, отек эндотелиоцитов, спазм артериол, зияние венул, агрегация форменных элементов. На ранних этапах формирования недостаточности кровообращения данные изменения являются обратимыми и обусловлены действием нейрогормонов; при прогрессировании заболевания

сосудистые расстройства нарастают, отмечается разобщение центральных и периферических звеньев кровотока, снижение его объемной скорости. Таким образом, выраженная дисфункция эндотелия, гиперактивация вазоконстрикторных и ремоделирующих агентов приводят к гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов; увеличивается относительная толщина сосудистой стенки, уменьшается внутренний диаметр сосуда, увеличивается общее периферическое сосудистое сопротивление [9]. В настоящее время ЭД рассматривают как одно из центральных звеньев патогенеза сердечной недостаточности [4]. В свете современных биохимических и патофизиологических представлений эндотелиальные клетки являются автономным сердечно-сосудистым эндокринным органом, выполняющим ряд важнейших функций. Эндотелий принимает участие в высвобождении вазоактивных веществ и дезагрегантов, участвует в фибринолизе, регуляции иммунных реакций. Клетки эндотелия имеют собственную ферментативную активность, воздействуют на гладкомышечные клетки, регулируя их рост и защищая от действия вазоконстрикторов [24]. Одним из основных вазоактивных агентов, продуцируемых эндотелием, является эндотелийрелаксирующий фактор (EDRF). Следуя мнениям различных авторов, можно считать

EDRF идентичным молекуле NO, или NO является главным компонентом EDRF, но по своим свойствам они несколько различаются. Оксид азота в составе EDRF является мощным эндогенным вазодилататором, вызывая расслабление гладкой мускулатуры стенок сосудов, принимает участие в регуляции системного и легочного сосудистого сопротивления, процессах коагуляции крови, уменьшая агрегацию тромбоцитов и их адгезию [8]. Оксид азота подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и может ингибировать пролиферацию клеток в легочных сосудах, таким образом изменяя процессы их структурной перестройки, которые имеют место при гипоксии у больных ХОБЛ и ХЛС [10]. Кардиомиоциты экспрессируют 2 типа синтаз NO – индуцибельную и эндотелиальную. В легких человека изоформы NO-синтаз экспрессируются в легочных сосудах, дыхательных путях и паренхиме легких. Угнетение синтеза NO эндотелием рассматривают как один из основных патогенетических механизмов прогрессирования сердечной недостаточности ишемического генеза, хотя при ряде заболеваний выявлено не снижение, а напротив, патологическая гиперпродукция оксида азота. Еще одним маркером эндотелиальной дисфункции при сердечной недостаточности является фактор Виллебранда, впервые использованный в этом

качестве В. Boneu et al. [16]. Фактор Виллебранда – сложный мультимерный адгезивный гликопротеин, синтезируемый эндотелиальными клетками и мегакариоцитами; его основные функции – это стабилизация VIII фактора свертывания крови и тем самым стимуляция начала тромбообразования, усиление адгезии и агрегации тромбоцитов и, следовательно, влияние на микроциркуляцию. Установлено повышение уровня фактора Виллебранда при заболеваниях, сопровождающихся хроническим нарушением функции эндотелия, в том числе при ХЛС, а также корреляция степени повышения его уровня с выраженностью эндотелиальной дисфункции. Другим патологическим процессом, который инициируется при гипоксии и развитии недостаточности кровообращения, является апоптоз – запрограммированная клеточная смерть. В условиях нормальной деятельности организма программируемая гибель клеток служит для удаления ненужных структур и поврежденных нефункционирующих клеток [5]. В патологических условиях апоптоз перестает быть адаптивной реакцией и формирует одно из звеньев патогенеза сердечной недостаточности, снижая сократительную функцию миокарда [6, 21]. Индукторы апоптоза (фактор некроза опухоли-а, активные формы кислорода и др.) связываются с так называемыми

«рецепторами смерти» на поверхности кардиомиоцита, запуская многоэтапный внутриклеточный процесс, реализуемый при помощи каспаз. Каспазы – семейство эволюционно консервативных цистеиновых протеаз, специфически активирующихся в апоптотных клетках и детерминирующих запрограммированную гибель клетки. Апоптоз приводит к гибели эндотелиальных клеток, утрате антикоагулянтных свойств эндотелия и разреживанию капиллярной сети [18]. Усиление апоптоза в эндотелиальных клетках сопровождается дисфункцией эндотелия. Главным фактором, обеспечивающим защиту эндотелиальных клеток от апоптоза, служат вырабатываемые эндотелиальной NO-синтазой низкие концентрации оксида азота, в то время как гиперпродукция NO, приводящая к накоплению в клетках токсичного пероксинитрита, является мощным проапоптотическим фактором [13, 26]. Недостаточная эффективность терапии хронического легочного сердца, особенно при его декомпенсации, заставляет искать новые подходы к решению этой проблемы. Одним из перспективных направлений в данной области является использование препаратов группы β_1 -адреноблокаторов. Патологическим обоснованием использования высокоселективных β_1 -адреноблокаторов у пациентов с ХОБЛ, осложненной ХЛС, является то, что

одно из центральных мест в патогенезе сердечной недостаточности занимает хроническая гиперактивация симпатoadреналовой системы, приводящая к развитию ряда патологических эффектов, в числе которых дисфункция, некроз и апоптоз кардиомиоцитов вследствие увеличения оксидантного стресса и перегрузки их двухвалентным кальцием, ухудшение гемодинамики в результате систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, электрическая нестабильность миокарда и увеличение частоты сердечных сокращений, стимуляция вазоконстрикторных и антидиуретических нейрогуморальных систем, изменение чувствительности и количества активных β -рецепторов в миокарде. С высокой активностью симпато-адреналовой системы связывают и так называемый воспалительный синдром у больных поздних стадий ХСН, возникающий в результате активации системы цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли- α [15]. Эффективность β -адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза и ДКМП была доказана рядом международных многоцентровых исследований (US CARVEDILOL TRIAL, COPERNICUS, CIBIC II, MERIT-HF) [1]. Наличие ХОБЛ долгое время являлось противопоказанием для применения препаратов данной группы. Решением этой проблемы во многом

явилось использование высокоселективных β_1 -адреноблокаторов, практически не оказывающих влияния на адренорецепторы бронхиального дерева [11, 18, 20]. При этом особое место занимает небиволол – β -адреноблокатор «нового типа», обладающий двумя фармакологическими эффектами: это высокоселективная блокада β_1 -адренорецепторов и модулирующее действие в отношении высвобождения оксида азота (NO) эндотелием сосудов [3, 7, 12]. Таким образом, небиволол лишен неблагоприятного вазопрессорного действия на периферические сосуды, характерного для многих β -блокаторов [17]. Механизм воздействия небиволола на эндотелий сосудов до конца не изучен, вероятно, он связан с повышением уровня внутриклеточного кальция и потенцированием синтеза NO через нерцепторные механизмы [27]. Также имеются данные о наличии у небиволола антиоксидантных свойств, способствующих стабилизации NO [22]. Еще одним преимуществом небиволола является большая продолжительность действия, позволяющая использовать его один раз в сутки, и хорошая переносимость препарата, низкий риск возникновения побочных действий [2].

Цель исследования

Изучение функции эндотелия и состояния микроциркуляторного русла, а также центральной гемодина-

мики и функции внешнего дыхания у пациентов с ХОБЛ, осложненной ХЛС, и оценка влияния на вышеуказанные показатели небиволола.

Материалы и методы

Обследовано 38 больных ХОБЛ, осложненной формированием хронического легочного сердца, 26 – с декомпенсированным, 12 – с компенсированным ХЛС. Среди пациентов было 30 мужчин и 8 женщин, средний возраст составил $69,7 \pm 7,4$ лет, средняя длительность ХОБЛ – $21,6 \pm 8,1$ лет. 95% (36 человек) больных курили, из них стаж курения более 40 лет имели 29% пациентов. Диагноз «хроническое легочное сердце» у всех пациентов был подтвержден данными комплексного клинико-инструментального и лабораторного обследования. На протяжении 6 месяцев пациенты в составе комплексной терапии получали небиволол (Небилет, фармацевтическая компания «Берлин Хемии АГ», Германия) в дозе 2,5-5 мг в сутки однократно утром, под контролем ФВД, ЧСС, уровня артериального давления. В исследование не включались больные с бронхиальной астмой, эндокринными заболеваниями, онкопатологией, выраженной гипотонией, брадикардией, системными заболеваниями, органическим поражением печени и почек. Исследование вентиляционной способности легких проводилось на бодиплетизмографе

волюметрического типа с регистрацией петли поток-объем с компьютерным расчетом показателей. Определялись основные показатели функции внешнего дыхания. Для оценки функционального состояния эндотелия изучался уровень конечных метаболитов NO – нитритов и нитратов в плазме крови и в конденсате выдыхаемого воздуха, с использованием реакции Грисса. Определялось процентное содержание фактора Виллебранда при помощи лазерного агрегометра. Интенсивность апоптоза оценивалась по уровню активности каспаз (ферментов – индукторов апоптоза) в лимфоцитах периферической крови. Эхокардиографическое исследование проводилось в двухмерном и М-модальном режимах на универсальном эхокардиографе с доплеровской приставкой. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета компьютерных программ Excel 2000, SPSS 11, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. Для оценки динамики показателей на фоне терапии использовался параметрический метод анализа.

Результаты и их обсуждение

До лечения выявлено существенное нарушение функции эндотелия, выражающееся в усилении как локального, так и общего синтеза NO. Патогенетическим субстратом подоб-

ной реакции организма может служить активация индуцибельной формы NO-синтазы в условиях ее стимуляции провоспалительными цитокинами, эндотоксинами и гипоксией [25]. У пациентов с компенсацией ХЛС подобная гиперпродукция выражена умеренно и, по всей вероятности, носит отчасти адаптивный характер. В дальнейшем избыток NO преобразуется в одно из звеньев патогенеза прогрессирования недостаточности кровообращения (цитокины воспаления стимулируют «лавинообразный» синтез NO посредством активации индуцибельной NO-синтазы, что приводит к прямому токсическому воздействию на миокард, активации процессов фиброза, усилению отрицательного инотропного действия и ремоделированию сердца). Еще одним доказательством наличия и прогрессирования эндотелиальной дисфункции у больных ХЛС является повышенный уровень фактора Виллебранда, процентное содержание которого также увеличивается по мере декомпенсации заболевания (табл. 1).

Показателем патологических изменений на клеточном уровне является нарастание активности каспаз в лейкоцитах периферической крови. Достоверное повышение уровня каспаз при декомпенсированном ХЛС свидетельствует о нарастании процессов патологического апоптоза. В норме высокоспециализированные клет-

Таблица 1

Исходные показатели уровня конечных метаболитов NO-нитритов и нитратов, фактора Виллебранда и каспаз у больных ХЛС

Показатель	Компенсированное ХЛС	Декомпенсированное ХЛС	Δ %
Уровень нитритов/нитратов в плазме, мкМ	19,04±1,19	41,71±4,14***	+119,1
Уровень нитритов/нитратов в выдыхаемом воздухе, мкМ	21,87±1,29	54,73±4,7***	+150,2
Фактор Виллебранда, %	120,7±13,7	133,7±9,6	+10,8
Уровень каспаз, Нг/мкг	6,84±0,23	13,09±1,95**	+91,4

p<0,01, *p<0,001

Параметры микроциркуляции	Компенсированное ХЛС	Декомпенсированное ХЛС	Δ %
Показатель микроциркуляции (ПМ перф.ед.)	7,08±0,84	2,1±0,41***	-70,34
Kv, %	20,11±1,86	28,6±1,98**	+42,22
Нейрогенная активность (δ/ALF), перф.ед.	2,6±0,98	6,37±1,02*	+145
Миогенная активность (ALF/ЗСКО), перф. ед.	60,34±1,11	67,08±1,68**	+11,17
Сердечный ритм флуктуаций (АСФ/ЗСКО), перф. ед.	20,17±0,68	25,57±1,73**	+26,77
Респираторный ритм флуктуаций (АНФ/ЗСКО), перф. ед.	41,56±1,24	38,12±0,72*	-8,28
Внутрисосудистое сопротивление (АСФ/ПМ), перф. ед.	12,59±2,38	18,47±4,03	+46,7
ИЭМ, перф. ед.	0,96±0,41	0,83±0,48	-13,54
Эндотелиальная активность, %	13,34±0,89	16,35±1,01*	+17,54

* p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Показатель	Компенсированное ХЛС	Декомпенсированное ХЛС	Δ %
СрдЛА, мм рт.ст.	28,2±0,9	35,1±1,1***	+24,5
ФИ, %	57,0±1,1	52,9±1,0**	-7,2
VE/VA, лж ед	0,99±0,06	0,84±0,03***	-15,1
VE/VA, пж ед	0,7±0,01	0,68±0,03	-2,8
RVET, мс	0,28±0,01	0,32±0,01**	+14,3
LVET, мс	0,34±0,01	0,38±0,01**	+11,8

p<0,01, *p<0,001

ки, такие как кардиомиоциты, не подвержены апоптозу, однако при ряде патологических состояний, сопровождающихся гипоксией и ишемией клеток, процессы апоптоза могут активироваться и в миокарде, при этом их инициатором, как правило, является NO или продукты его связывания с активными формами кислорода, возникшие в результате работы индуцибельной NO-синтазы. При оценке состояния микроциркуляторного русла

пациентов с компенсированным ХЛС было выявлено преобладание спастического (42%) и спастико-гиперемического (33%) гемодинамического типа, свидетельствующее, что ведущим патофизиологическим механизмом нарушений микрососудистого русла является ангиоспазм. У больных с декомпенсированным ХЛС расстройства микроциркуляции носят более глубокий характер, о чем говорит преобладание у них спастико-стазиче-

ского (50%) типа. Изменение параметров микроциркуляции указывает на уменьшение значения активных механизмов регуляции микроциркуляции и преобладание пассивных механизмов, снижение вазомоторной активности сосудов и резерва капиллярного кровотока. При определении показателей центральной гемодинамики у всех больных ХЛС было выявлено повышенное среднее давление в легочной артерии, достоверно нарастающее по мере декомпенсации ХЛС. Также у пациентов с компенсированным ХЛС были зафиксированы признаки систолической и диастолической дисфункции правого желудочка. В группе декомпенсированного ХЛС отмечалось прогрессивное ухудшение систолической и диастолической функции правого желудочка, а также присоединение систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс левых отделов сердца при декомпенсации заболевания. При изучении параметров ФВД у всех пациентов было выявлено снижение вентиляционной способности легких, в основном по смешанному типу, в значительно большей степени выраженное в группе декомпенсированного ХЛС (ЖЕЛ – $57,6 \pm 1,8\%$, ФЖЕЛ – $58,2 \pm 2\%$, ОФВ1 – $45,4 \pm 1,5\%$). На фоне лечения нами отмечены следующие особенности: в условиях изначальной гиперпро-

дукции оксида азота отмечается ограничение синтеза NO как в плазме крови (до $13,34 \pm 1,44$ мкМ ($p < 0,01$) – для компенсированного ХЛС, до $18,86 \pm 1,23$ мкМ ($p < 0,001$) – для декомпенсированного ХЛС), так и в выдыхаемом воздухе ($11,4 \pm 1,07$ мкМ ($p < 0,001$) и $24,57 \pm 1,14$ мкМ ($p < 0,001$) соответственно). Наиболее вероятный механизм этого явления – влияние небиволола на баланс синтаз оксида азота с ограничением активности индуцибельной NO-синтазы и блокадой «лавинообразного» синтеза оксида азота, активацией эндотелиальной изоформы NO-синтазы. В свете этого можно говорить о корригирующем влиянии препарата на выработку оксида азота и, соответственно, улучшении функции эндотелия на фоне его приема, наиболее выраженное в подгруппе декомпенсированного ХЛС. Уменьшение степени эндотелиальной дисфункции подтверждается снижением содержания фактора Виллебранда, достигающим достоверных значений при декомпенсации ХЛС ($104,73 \pm 7,99\%$, $p < 0,05$). Выявленное уменьшение активности каспаз (до $3,44 \pm 0,28$ Нг/мкг ($p < 0,001$) при компенсированном ХЛС и до $4,7 \pm 0,51$ Нг/мкг ($p < 0,001$) при декомпенсации ХЛС) свидетельствует об уменьшении процесса патологического апоптоза на фоне терапии, что может являться прямым следствием ограничения цитотоксического действия высоких

концентраций NO. При проведении лазерной доплеровской флоуметрии больным ХЛС на фоне терапии небивололом выявилось достоверное улучшение большинства параметров микроциркуляции, регресс наиболее прогностически неблагоприятного застойного гемодинамического типа и появление нормоциркуляторного типа. Подобные результаты также могут быть объяснены благоприятным действием небиволола на периферический и микрососудистый кровоток. При повторной эхокардиографии отмечается выраженное снижение степени легочной гипертензии как в группе компенсированного (на 20,7%, $p < 0,001$), так и декомпенсированного ХЛС (на 15,1%, $p < 0,001$). Также выявлена тенденция к улучшению параметров систолической и диастолической функции правого и левого желудочка в обеих группах. Так, фракция изгнания увеличилась на 12,7% при компенсированном ХЛС, на 13,9% при декомпенсации ХЛС (изменения не достигали достоверных значений). Все это позволяет говорить о благоприятном влиянии b1-адрено-блокады на показатели центральной гемодинамики у пациентов с ХЛС. При исследовании вентиляционной способности легких не было выявлено статистически значимого снижения показателей внешнего дыхания, напротив, большинство из них имели тенденцию к увеличению. Этот факт еще раз

подтверждает возможность использования высокоселективного b1-адрено-блокатора небиволола (Небилет) у больных, страдающих ХОБЛ, осложненной ХЛС

Выводы

1. У больных ХЛС наряду с нарушениями центральной гемодинамики, определяются значительные патологические изменения в микроциркуляторном русле, функции эндотелия, активация процессов апоптоза, нарастающие по мере прогрессирования заболевания.

2. Патофизиологическим механизмом дисфункции эндотелия у больных ХЛС является не истощение, а напротив, гиперпродукция оксида азота, оказывающего в повышенных концентрациях свое цитотоксическое действие.

3. Применение высокоселективного b1-адреноблокатора – небиволола (Небилет) приводит к улучшению показателей центральной гемодинамики, уменьшению степени дисфункции эндотелия и микроциркуляторных расстройств, практически не влияя на показатели функции внешнего дыхания и не ухудшая бронхиальную проводимость.

Литература

1. Арутюнов Г.П. Бета-блокаторы и сердечная недостаточность / Г.П. Арутюнов // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 3, № 1(11). – С. 27-28.

2. Атрощенко Е.С. Перспективы применения небиволола (небилета) у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.С. Атрощенко, Е.К. Микулич, О.В. Кошлатая // Рецепт. – 2003. – № 6(32). – С. 57-68.
3. Опыт применения суперселективного b1-адреноблокатора III поколения небиволола в лечении больных, перенесших инфаркт миокарда / Н.А. Бичан [и др.] // Клиническая медицина. – 2004. – № 8. – С. 57-60.
4. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Международный мед. журнал. – 2001. – № 3. – С. 9-14.
5. Гордеева А.В. Одноклеточные альтруисты / А.В. Гордеева, Ю.А. Лабас // Природа. – 2005. – № 6.
6. Драпкина О.М. Апоптоз кардиомиоцитов и роль ингибиторов АПФ / О.М. Драпкина, А.В. Клименков, В.Т. Ивашкин // Рос. кардиологический журнал. – 2003. – № 1. – С. 81-86.
7. Применение небиволола в комплексной терапии больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью / А.Г. Евдокимова [и др.] // Рос. кардиологический журнал. – 2004. – № 4(48). – С. 45-48.
8. Ивашкин В.Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина. – М.: Изд. дом «ГЕОТАР-МЕД», 2001. – С. 87.
9. Состояние микроциркуляции у больных с хронической сердечной недостаточностью и сравнительная оценка влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и дигоксина / З.Э. Кайтова [и др.] // Рос. кардиологический журнал. – 1999. – № 6. – С. 8-14.
10. Кароли Н.А. Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными болезнями легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клиническая медицина. – 2004. – Т. 82, № 8. – С. 8-14.
11. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с ише-мической болезнью сердца / Х. Кубажи [и др.] // Рос. медико-биолог. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – № 3. – С. 87-93.
12. Либов И.А. Использование ?-адреноблокаторов у больных с артериальной гипертензией и хроническими обструктивными заболеваниями легких / И.А. Либов, С.Р. Мравян, А.И. Немировская // Кардиология. – 2004. – № 3. – С. 102-105.
13. Клинико-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / У. Магхрауи [и др.] // Рос. медико-биолог. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – № 2. – С. 160-163.

14. Маколкин В.И. Небиволол – представитель нового поколения бета-адреноблокаторов / В.И. Маколкин // Кардиология. – 2000. – № 12. – С. 69-71.
15. Малышев И.Ю. Апоптоз и его особенности в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов / И.Ю. Малышев, Е.А. Монастырская // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. – Витебск, 2000. – С. 4-11.
16. Михеев А.В. Опыт применения эрдистероидов в лечении нагноительных заболеваний легких и плевры / А.В. Михеев, И.С. Игнатов // Наука молодых. – Eruditio Juvenium. – 2013. – № 3. – С. 27-33.
17. Ноников В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких / В.Е. Ноников // Качество жизни. Медицина. – 2004. – № 1(4). – С. 36-40.
18. Оганов Р.Г. Гиперактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы при сердечно-сосудистых заболеваниях и способы ее коррекции / Р.Г. Оганов, С.Ю. Марцевич, И.Е. Колтунов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 2(3). – С. 27-31.
19. Поливода С.Н. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / С.Н. Поливода, А.А. Черепок // Украинский ревматологический журнал. – 2000. – № 1. – С. 13-17.
20. Сидоренко Б.А. Небиволол – суперселективный бета-адрено-блокатор и индуктор синтеза NO в эндотелии сосудов / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский // Кардиология. – 2001. – № 7. – С. 96-104.
21. Терещенко С.Н. Бета-блокаторы у больных с относительными противопоказаниями к их применению / С.Н. Терещенко // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 1(17). – С. 55-56.
22. Урясьев О.М. Роль оксида азота в регуляции дыхательной системы / О.М. Урясьев, А.И. Рогачиков // Наука молодых. – Eruditio Juvenium. – 2014. – № 2. – С. 133-140.
23. Budd R.C. Death receptors couple to both cell proliferation and apoptosis / R.C. Budd // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 109, № 4. – P. 437-442.
24. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / J. Chen [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37. – P. 1950-1956.
25. Caspase activation and mitochondrial cytochrome C release during hypoxia-mediated apoptosis of adult ventricular myocytes / D. De Moissac [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2000. – Vol. 32. – P. 53-63.
26. Effects of nebivolol on human platelet aggregation / M. Falciani [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2001. – Vol. 38, № 6. – P. 922-929.
27. Hampl V. Role of nitric oxide in the pathogenesis of chronic pulmonary

hypertension / V. Hampl, J. Herget // *Physiol. Rev.* – 2000. – Vol. 80. – P. 200.

28. Jean-Baptiste Michel. NO (Nitric oxide) and cardiovascular Homeostasis / Jean-Baptiste Michel // Menarini International Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. – Paris, 1999. – P. 221-226.

29. Kibbe M. Inducible nitric oxide synthase and vascular injury / M. Kibbe, T. Billiar, E. Tzeng // *Cardiovasc. Res.* – 1999. – Vol. 43, № 3. – P. 650-657.

30. Murphy M.P. Nitric oxide and cell death / M.P. Murphy // *Biochim Biophys Acta.* – 1999. – Vol. 404. – P. 249-252.

31. Ritter J.M. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect / J.M. Ritter // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2001. – Suppl 3. – P. 13-16.

32. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale / E. Weitzenblum // *Heart.* – 2003. – Vol. 89. – P. 225-230.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Холов Г.А. – соискатель, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Узбекистан.
Тел.: +998914484826.
E-mail: Xolov80@bk.ru

Ганиев У.Ш. – соискатель, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Узбекистан.

Джураева Н.О. – ассист. кафедры подготовки врачей общей практики БухГМИ, Узбекистан.