

ОБЗОРЫ

© Герасимов А.А., 2016
УДК 616.13/14-008.6-085

**ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКЦИЯ КАК ПЛЕЙОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ
РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

А.А. ГЕРАСИМОВ, С.А. ИСАКОВ, В.Г. ЧИКИН

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань

В обзоре представлен анализ отечественной и зарубежной литературы о плеiotропных эффектах ряда групп лекарственных препаратов, используемых в качестве эндотелиотропной терапии.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, коррекция.

**ENDOTHELIOPATHY AS PLEIO TROPIC EFFECT OF THE DIFFERENT
PHARMACOLOGICAL GROUPS OF DRUGS**

A.A. GERASIMOV, S.A. ISAKOV, V.G. CHIKIN

Ryazan State Medical University, Ryazan

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.

Достижения фундаментальной медицины, молекулярной биологии, биохимии, экспериментальной и клинической фармакологии позволяют сегодня рассматривать эндотелий как высокоспециализированную, метаболически активную систему, продуцирующую значительное число биологически активных веществ, являющихся конечным звеном нейрогенной и гуморальной регуляции, сосудистого тонуса, его антитромботической, противовоспалительной и антипролиферативной функции. Нормальная работа эндотелия рассматривается как ключевая в поддержании сосудистого гомеостаза.

На сегодняшний день установлено, что практически все сердечно-сосудистые

заболевания – артериальная гипертензия, нарушение мозгового кровообращения, легочная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, артериосклероз – в большей или меньшей степени сопряжены с эндотелиальной дисфункцией, которая многими специалистами рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний. Именно поэтому эндотелий стал рассматриваться как самостоятельная мишень терапевтического воздействия с целью профилактики и лечения сосудистых осложнений и снижения риска развития различных сердечно-сосудистых заболеваний [1-5].

В настоящее время отсутствуют препараты для специфической коррекции дисфункции эндотелия, однако известно о положительном влиянии на функциональное состояние эндотелия препаратов различных фармакологических групп.

В ряде исследований показано, что пути фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции могут быть существенно дополнены за счет использования ингибиторов аргиназы. Аргиназа – центральный фермент цикла синтеза мочевины, который подвергает гидролизу L-аргинин. Последние исследования обнаружили аргиназу в сосудистой стенке и установил ее участие в процессе регуляции синтеза NO и развитии сердечно-сосудистой патологии. Повышенная активность аргиназы ингибирует опосредованный eNOS синтез NO. Аргиназа изменяет направление метаболизма L-аргинина на L-орнитин, а также на образование полиаминов и L-пролина, являющихся важным фактором роста ГМК и синтеза коллагена. На основании вышеизложенного, индуцирование аргиназы может вызывать aberrантное ремоделирование стенок сосудов и образование неоинтимы. Сочетанное применение L-норвалина (ингибитор аргиназы) – 10 мг/кг и препарата «Блоктран ГТ» (лозартан калия 8 мг/кг + гидрохлортиазид 2 мг/кг) однократно в течение 7 дней внутри желудочно у лабораторных животных оказывало выраженное эндотелиопротективное действие, которое выразилось в снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции, а также в предотвращении снижения содержания стабильных метаболитов оксида азота [5].

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 [6]. 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 [7]. Сразу после приема внутрь препарат подвергается воздействию капиллярной сети, где он (в эндотелии и циркулирующих лейкоцитах) ацетирует 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 [6].

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, внутрижелудочно, в течение 7 суток) оказывает эндотелиопротективное действие на модели L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции [9].

По данным ряда авторов, у пациентов с артериальной гипертензией на фоне приема цефекоксиба отмечается достоверное усиление эндотелий-зависимой вазодилатации через 3 часа (после приема первой дозы) и через неделю постоянного приема. По данным других авторов, цефекоксиб (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, у пациентов с артериальной гипертензией на фоне введения парекоксиба отмечалось достоверное снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, тогда как неселективные НПВП (ацетилсалицилат), напротив, улучшали функцию эндотелия [6, 8].

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 активных форм кислорода, оказывают более сильный вазодилатирующий эффект и благоприятное действие на микроциркуляцию, аналог соматостатина NCX6550 повышает активность eNOS [5].

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 антитромбоцитарными 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)[5].

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 Х, 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 [3, 10, 11].

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 статистически достоверное увеличение секреции NO, снижение уровня гиперплазии неоинтимы и, как следствие, уменьшение частоты рестеноза зоны артериальной реконструкции [10].

Одной из групп препаратов, используемых для коррекции дисфункции эндо-

теля, являются β -адреноблокаторы. Однако сведения об эндотелиопротективных эффектах β -адреноблокаторов достаточно противоречивы. Среди них специфический прямой стимулирующий эффект на продукцию NO доказан только для небиволола, обладающего уникальным свойством воздействовать на образование оксида азота [3, 4, 12].

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 ФНО- α , улучшая тем самым противовоспалительную функцию эндотелия.

Влияние небиволола на антипролиферативную функцию эндотелия оценивалось в культуре как эндотелиальных клеток, так и гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов. Иммуногистохимический анализ показал, что предварительное введение крысам небиволола предупреждало повышение количества ГМК при повреждении сосуда. Небиволол способен ингибировать стимулированную пролиферацию в культуре эндотелиоцитов и ГМК, полученных от пациентов с кардиомиопатией. При этом совместное инкубирование эндотелиальных клеток, небиволола 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 [13, 14].

По данным ряда авторов, применение небиволола у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в сроки до 6 месяцев, приводит к стимуляции выработки эндотелием оксида азота (NO), глутатинопероксидазы, супероксиддисмутазы и снижению уровня эндотелина – I, VCAM. Автором также доказано снижение частоты рестенозов зоны артериальной реконструкции на фо-

не приема небиволола (28%) по сравнению с контрольной группой (44,7%) [3, 5].

Имеются данные, свидетельствующих о наличии множества плеiotропных 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 [15-17].

Было установлено, что симвастатин оказывает противовоспалительное действие, препятствует понижению уровня NO и активности eNOS, вызываемому повышенным содержанием липопротеидов низкой плотности при атеросклерозе [15]. 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. Аторвастатин непосредственно улучшает биодоступность оксида азота и снижает уровень РФК путем тетрагидробиоптерин-опосредованной иммобилизации eNOS [17].

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 C-реактивного белка [16]. На повышение им синтеза NO указывают и другие NO-зависимые эффекты статинов – уменьшение уровня циркулирующих с кровью адгезивных молекул P-селектина, E-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 (маркеры воспаления) одновременно с увеличением NO у больных с коронарным атеросклерозом (ИБС) [5, 15].

Исследование розувастатина и церивастатина 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].

Показано, что розувастатин и аторвастатин способны снижать уровень активации тромбоцитов, антитромбина III и V фактора [18, 19].

Ю.В. Белоусов и соавт., на модели L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции, выявили выраженные эндотелиопротективные и кардиопротективные свойства сверхмалых доз антител к фактору роста эндотелия сосудов VEGF [20, 21].

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.

Литература

1. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Новиков А.Н. Варианты экспериментального моделирования венозной эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2014. № 3. С. 143-147.
2. Калинин Р.Е., Абросимов В.Н., Сучков И.А., Буршинов О.А., Пшенников А.С., Жукова Л.А., Глотов С.И., Соколов В.А., Колесников А.В., Бань Е.В., Низов А.А., Пономарева И.Б., Алексеева Е.А. Ишемические болезни в практике семейного врача. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 208 с.
3. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. Эндотелиальная дисфункция и способы её коррекции при облитерирующем атеросклерозе. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2014. 151 с.
4. Калинин Р.Е., Пшенников А.С., Сучков И.А. Реперфузионное повреждение тканей в хирургии артерий нижних конечностей // Новости хирургии. 2015. Т. 23, № 3. С. 348-352.
5. Тюренков И.Н. Эндотелиопротекторы – новый класс фармакологических препаратов // Вестник РАМН. 2012. №7. С. 50-57.
6. Nussmeier N.A. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery // N. Engl. J. Med. 2005. 352 (11). P. 1071-80.
7. Лагута П.С. Аспирин и первичная профилактика ишемической болезни сердца // Артериальная гипертензия. 2005. Т. 11, №2. С. 25-28.
8. Molero L., Lopez-Farre A., Mateos-Caceres P.J. Effect of clopidogrel on the expression of inflammatory markers in rabbit ischemic coronary artery // British Journal of Pharmacology. 2005. Vol. 146. P. 419-424.
9. Цепелев В.Ю., Бабко А.В. Эндотелиопротективные эффекты ацетилсалициловой кислоты. В кн.: «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.
10. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Слепнев А.А. Эффективность L-аргинина в лечении атеросклероза артерий нижних конечностей и профилактике рестеноза зоны реконструкции // Вестник Ивановской медицинской академии. 2013. Т. 18, №2. С. 18-21.
11. Тюренков И.Н. Основные методические приёмы изучения эндотелиаль-

- ной функции в эксперименте // Сердечно-сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (Содерж. журн.: Тез. докл. Четырнадцатого Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов). 2008. Т. 9, №6. С. 156.
12. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Никифоров А.А., Пшенников А.С. Динамика некоторых биохимических показателей у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в различные сроки после реконструктивных операций // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2012. №1. С. 41-44.
 13. Gao Y., Vanhoutte P.M. Nebivolol: an endothelium-friendly selective β 1-adrenoceptor blocker // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2012. Vol. 59, №1. P. 16-21.
 14. Kamp O. Nebivolol: haemodynamic effects and clinical significance of combined beta-blockade and nitric oxide release // Drugs. 2010. Vol. 70, № 1. P. 41-56.
 15. Devarai M.A. Direct demonstration of an anti-inflammatory effect of simvastatin // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. 91. P. 4489-4496.
 16. Jantzen F. Isoprenoid depletion by statins antagonizes cytokine-induced down-regulation of endothelial nitric oxide expression and increases NO synthase activity in human umbilical vein endothelial // J. Physiol. Pharmacol. 2007. Sep; 58 (3). P. 503-14.
 17. Kwak B. Statins as a newly recognized type of immunosuppressor // Nature Med. 2000. №6. P. 1399-1402.
 18. Van der Harst P. Rosuvastatin attenuates angiotensin II-induced neointimal formation after stent implantation in the rat // Coron. Artery Dis. 2008. Vol. 19, №1. P. 47-53.
 19. Обухов А.А. Влияние аторвастатина на маркеры системной воспалительной реакции при амбулаторном применении у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // Сердечно-сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2007. Т. 8, №3. С. 137.
 20. Белоусов Ю.В., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции // Фарматека. 2006. №6. С. 12-15.
 21. Калинин Р.Е., Звягина В.И., Пшенников А.С., Сучков И.А., Матвеева И.В. Фотоколориметрический метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Астраханский медицинский журнал. 2010. Т. 5, № 1. С. 188-189.

References

1. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, Novikov AN. Varianty jeksperimental'nogo modelirovaniya venoznoj jendotelial'noj disfunkcii: sovremennoe sostojanie problem [Possible experimental modeling of venous endothelial dysfunction: current state of the problem]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2014; 3: 143-147. (in Russian)
2. Kalinin RE, Abrosimov VN, Suchkov IA, Burshinov OA, Pshennikov AS, Zhukova LA, Glotov SI, Sokolov VA, Kolesnikov A, Ban' EV, Nizov AA, Ponomareva IB, Alekseeva EA. *Ishemicheskie bolezni v praktike semejnogo vracha [Ischemic diseases in the practice of the family doctor]*. M.: GEOTAR-Media; 2016. 208 p. (in Russian)
3. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS. *Jendotelial'naja disfunkcija i sposoby ejo korrekcii pri obliterirujushhem ateroskleroze [Endothelial dysfunction and its correction methods in obliterating atherosclerosis]*. M.: GEOTAR-MEDIA; 2014. 151 p. (in Russian)
4. Kalinin RE, Pshennikov AS, Suchkov IA. *Reperfuzionnoe povrezhdenie tkanej v hirurgii arterij niznih konechnostej [Reperfusion injury of tissue in surgery of the arteries of the lower extremities]*.

- Novosti hirurgii [Surgery News]. 2015; 23(3): 348-352. (in Russian)*
5. Tjurenkov IN. Jendotelioprotektory – novyj klass farmakologicheskikh preparatov [Endotelioprotektory – a new class of pharmaceutical products]. *Vestnik RAMN [Bulletin of RAMS]. 2012; 7: 50-57. (in Russian)*
 6. Nussmeier NA. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(11): 1071-80.
 7. Laguta PS. Aspirin i pervichnaja profilaktika ishemicheskoj bolezni serdca [Aspirin and primary prevention of coronary heart disease]. *Arterial'naja gipertenzija [Arterial Hypertension]. 2005; 11(2): 25-28. (in Russian)*
 8. Molero L, Lopez-Farre A, Mateos-Caceres PJ. Effect of clopidogrel on the expression of inflammatory markers in rabbit ischemic coronary artery. *British Journal of Pharmacology.* 2005; 146: 419-424.
 9. Cepelev VJu, Babko AV. Jendotelioprotektivnye jeffekty acetilsalicilovoj kisloty. In: «Farmacija iz veka v vek»: trudy nauchno-prakticheskoj konferencii – SPb., 2008. – Ch. 5: Sintez biologicheski aktivnyh veshhestv dlja sozdanija farmaceuticheskikh substancij. *Farmakologicheskie issledovanija [«Pharmacy from century to century»: the works of the scientific-practical conference]. SPb.; 2008: 180-183. (in Russian)*
 10. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, Slepnev AA. Jeffektivnost' L-arginina v lechenii ateroskleroza arterij nizhnih konechnostej i profilaktike restenoza zony rekonstrukcii [The efficacy of L-arginine in the treatment of atherosclerosis of the arteries of the lower extremities and the prevention of restenosis of reconstruction area]. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii [Herald of the Ivanovo Medical Academy]. 2013; 18(2): 18-21. (in Russian)*
 11. Tjurenkov IN. Osnovnye metodicheskie prijomy izuchenija jendotelial'noj funkcii v jeksperimente [The main methodological techniques of studying endothelial function in experiment]. *Serdechno-sosudistyje zabolevanija: bjul. NCSZH im. A.N. Bakuleva RAMN (Soderzh. zhurn.: Tez. dokl. Chetyrnadcatogo Vseoros. sezda serdechno-sosudistyh hirurgov) [Bull. NTSSSH them. AN Bakuleva RAMS]. 2008; 9(6): 156. (in Russian)*
 12. Kalinin RE, Suchkov IA, Nikiforov AA, Pshennikov AS. Dinamika nekotoryh biohimicheskikh pokazatelej u bol'nyh s obliterirujushhim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej v razlichnye sroki posle rekonstruktivnyh operacij [Dynamics of some biochemical parameters in patients with obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower limbs in different periods after reconstructive operations]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2012; 1: 41-44. (in Russian)*
 13. Gao Y, Vanhoutte PM. Nebivolol: an endothelium-friendly selective β 1-adrenoceptor blocker. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2012; 59(1): 16-21.
 14. Kamp O. Nebivolol: haemodynamic effects and clinical significance of combined beta-blockade and nitric oxide release. *Drugs.* 2010; 70(1): 41-56.
 15. Devarai MA. Direct demonstration of an anti-inflammatory effect of simvastatin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4489-4496.
 16. Jantzen F. Isoprenoid depletion by statins antagonizes cytokine-induced downregulation of endothelial nitric oxide expression and increases NO synthase activity in human umbilical vein endothelial. *J. Physiol. Pharmacol.* 2007; Sep; 58(3): 503-14.
 17. Kwak B. Statins as a newly recognized type of immunosuppressor. *Nature Med.* 2000; 6: 1399-1402.
 18. Van der Harst P. Rosuvastatin attenuates angiotensin II-induced neointimal formation after stent implantation in the rat. *Coron. Artery Dis.* 2008; 19(1): 47-53.
 19. Obuhov AA. Vlijanie atorvastatina na markery sistemnoj vospalitel'noj reakcii

- pri ambulatornom primenenii u pacien-
tov s obliterirujushhim aterosklerozom
arterij nizhnih konechnostej [Effect of
atorvastatin on markers of systemic in-
flammatory response in outpatient appli-
cation in patients with atherosclerosis
obliterans of lower limb arteries]. *Ser-
dechno-sosudistye zabolevanija: bjul.
NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN [Car-
diovascular disease: Bull. NTSSSH
them. AN Bakuleva RAMS]*. 2007; 8(3):
137. (in Russian)
20. Belousov JuV, Namsaraev ZhN. Jendo-
telial'naja disfunkcija kak prichina atero-
skleroticheskogo porazhenija arterij pri
arterial'noj gipertenzii: metody korrekcii
[Endothelial dysfunction as a cause of
atherosclerotic lesions of arteries in pa-
tients with arterial hypertension: correc-
tion methods]. *Farmateka [Farmateka]*.
2006; 6: 12-15. (in Russian)
21. Kalinin RE, Zvjagina VI, Pshennikov AS,
Suchkov IA, Matveeva IV. Fotokolorime-
tricheskiy metod opredelenija urovnja me-
tabolitov oksida azota v syvorotke krovi
[Photocolorimetric method of determining
the level of nitric oxide metabolites in
blood serum]. *Astrahanskij medicinskij
zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*.
2010; 5(1): 188-189. (in Russian)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Герасимов А.А. – очный аспирант кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оператив-
ной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: Holdein@yandex.ru

Исаков С.А. – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава Рос-
сии, г. Рязань.

Чикин В.Г. – д.м.н., профессор кафедры акушеоства и гинекологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава
России, г. Рязань.