

---

---

# ЛЕКЦИЯ

---

---

УДК 615.224:615:611-018.74

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СРЕДСТВА И ИХ МЕСТО В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

*А. В. Воронков, И. Н. Тюренков*

*Научно-исследовательский институт фармакологии  
факультета усовершенствования врачей ВолгГМУ,  
кафедра фармакологии и биофармации ВолгГМУ*

В данной лекции обобщены и представлены результаты экспериментальных и клинических исследований, демонстрирующие эндотелиотропные свойства препаратов из группы сердечно-сосудистых средств, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы ангиотензивных рецепторов,  $\beta$ -блокаторы, статины, фибраты, антагонисты  $Ca^{2+}$ . Сопоставляя литературные данные и учитывая результаты собственных экспериментальных исследований ряда сердечно-сосудистых лекарственных средств, мы можем по выраженности эндотелиопротекторного действия выстроить их в следующей последовательности: лизиноприл  $\geq$  симвастатин  $\geq$  небиволол  $>$  бисопролол  $>$  нифедипин.

*Ключевые слова:* сердечно-сосудистые средства, эндотелиальная дисфункция, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензивных рецепторов,  $\beta$ -блокаторы, статины, фибраты, антагонисты  $Ca^{2+}$ .

## CARDIOVASCULAR DRUGS AND THEIR ROLE IN PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

*A. V. Voronkov, I. N. Tyurenkov*

Experimental and clinical data, which demonstrate endothelioprotective properties of cerebrovascular drugs, such as inhibitors of ACE,  $\beta$ -adrenoblockers, statins, calcium antagonists, are summarized and represented. Having compared data from literature and taken into account the results of our experimental studies, we can arrange the drugs in the following sequence: lisinopril  $\geq$  simvastatin  $\geq$  nebivolol  $>$  bisoprolol  $>$  nifedipine, depending on the severity of endothelioprotective properties.

*Key words:* Cardiovascular drugs, endothelial dysfunction, inhibitors of ACE,  $\beta$ -adrenoblockers, statins, calcium antagonists, fibrates.

В настоящее время стала общепризнанной значительная роль эндотелиальной дисфункции в развитии практически всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений мозгового кровообращения, сосудистых осложнений сахарного диабета (СД) и др. Поэтому в оценке фармакологических свойств ССЗ большое внимание уделяется их плеiotропным эффектам, связанными с восстановлением различных функций эндотелия: вазодилатирующей, антитромботической, противовоспалительной, антипролиферативной и др. В свою очередь, коррекция эндотелиальной дисфункции, при проведении лечения сердечно-сосудистых заболеваний, уменьшает сердечные риски и улучшает прогноз. В связи с этим фармакологическое воздействие на сосудистый эндотелий многими специалистами рассматривается как новая стратегия в терапии ССЗ [4, 41].

Основной целью терапии эндотелиальной дисфункции (ЭД) является коррекция тех нарушений, ко-

торые касаются тонуса сосудов, процессов агрегации и свертывающей системы крови [44], механизмов, ответственных за воспаление и пролиферацию в сосудистой стенке [7].

Сегодня известно о положительном влиянии на функциональное состояние эндотелия препаратов различных фармакологических групп [28]. Их эндотелиопротекторное действие в общем можно объяснить следующими механизмами [40]:

- прямое влияние на активность eNOS;
- опосредованный эффект за счет снижения активности симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), оксидативного стресса [20].

В данной лекции будут рассмотрены эндотелиотропные свойства основных групп сердечно-сосудистых средств и их возможная роль в обеспечении эффективности фармакотерапии, в профилактике осложнений в прогнозе ССЗ.

**Влияние на эндотелиальную функцию ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов ангиотензивных рецепторов (БРА).** Многие авторы предлагают рассматривать эндотелий как новую мишень для лечебного действия ИАПФ и БРА, в частности из ИАПФ — лизиноприл, квинаприл, периндоприл, рамиприл, реже эналаприл, из БРА — лозартан, валсартан, телмисартан [6].

Ингибиторы АПФ тормозят синтез ангиотензина II, предупреждают деградацию брадикинина и восстанавливают эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД), анитромботическую функцию эндотелия, предотвращают или замедляют ремоделирование стенок сосудов и сердца [50]. Основным механизмом действия БРА на систему NO является блокада  $AT_1$  рецепторов, приводящая к снижению продукции супероксидных радикалов и уменьшению связывания ими NO. Исходя из представленных механизмов действия ИАПФ и БРА, можно предполагать, что их раздельное или сочетанное применение будет являться рациональным подходом к эффективной коррекции эндотелиальной дисфункции [6].

Подтверждением тому послужил ряд экспериментальных и клинических исследований, в которых на моделях гипертензии у животных или при АГ у человека было доказано, что каптоприл, эналаприл, рамиприл улучшают ацетилхолин-опосредованную и брадикинин-обусловленную дилатацию артерий различной локализации (эпикардимальные артерии и микрососуды у пациентов с ИБС и АГ, плечевая артерия, сосуды почек) [12, 13, 21, 22, 24, 42, 47].

Способность ИАПФ улучшать эндотелиальную функцию и тормозить процессы атерогенеза впервые продемонстрирована в исследовании TREND [12]. Это первое клиническое исследование, подтвердившее данные многочисленных экспериментальных работ о наличии у ИАПФ эндотелий-модулирующих и антиатеросклеротических свойств. В 6-месячном рандомизированном исследовании у 129 больных с ИБС изучали способность квинаприла восстанавливать нарушенную вазодилатирующую функцию эндотелия коронарных артерий, которую оценивали с помощью пробы с внутрикоронарным введением ацетилхолина при коронарографии. Выявлено уменьшение на 10—20 % степени выраженности вазоконстрикторных реакций после 6-месячной терапии [64]. Кроме этого исследования, проведенные в клинике у 10 добровольцев, полностью подтвердили существенную роль брадикининового механизма в действии квинаприла, инфузия которого сопровождалась увеличением диаметра лучевой артерии в ответ на пробу с гиперемией; сочетанное применение квинаприла с икатибантом (НОЕ-104) — блокатором В2-брадикининовых рецепторов — полностью нивелировало дилатирующий эффект [34]. Подтверждение этому было получено в ставшем уже «классическим» исследовании Horig B. и соавт. [35], в котором у 40 больных с хронической сердечной недостаточностью проводили пробу с реактивной гиперемией предплечья.

Возникающая при этом дилатация сосудов (потокзависимая дилатация) на втором этапе исследования блокировалась специфическим веществом — N-моноэтил-L-аргинином (L-NMMA). Внутриаартериальная инфузия квинаприлата восстанавливала нормальную реакцию артерии на гиперемию, блокированную ранее с помощью L-NMMA. Очевидно, что механизм положительного действия квинаприлата в этом случае был связан со значительным повышением уровня эндогенного NO и восстановлением NO-зависимой дилатации, блокированной L-NMMA. Важно отметить, что другой ингибитор АПФ — эналаприл, как и плацебо, не оказывал подобного действия [35].

Моделирование ЭД с помощью экспериментально вызванной хронической сердечной недостаточности у мышей показали, что применение ИАПФ, в частности квинаприла, ассоциируется с улучшением функционирования В2-брадикининовых рецепторов эндотелиальных клеток. Этот вывод был сделан на основании того факта, что в эндотелии сосудов при использовании ИАПФ обнаруживалось повышение активности эндотелиальной NO-синтазы и увеличение продукции NO, которые частично устранялись одновременным применением вещества НОЕ-IQ4, являющегося специфическим блокатором В2-брадикининовых рецепторов эндотелиальных клеток [34, 58].

При анализе влияния БРА на эндотелий сосудов было отмечено, что в клинических условиях телмисартан уменьшает ЭД, улучшая ЭЗВД [49], уменьшает артериальную ригидность. При проведении клинических испытаний других БРА (лозартан, валсартан) также установлено выраженное эндотелиопротекторное действие у пациентов с СД типа 2 и заболеваниями почек. Результаты этих испытаний свидетельствуют, что БРА могут вызывать регресс эндотелиальных нарушений, предупреждая развитие почечной недостаточности.

Клинические исследования пациентов с эссенциальной АГ показали улучшение эндотелиальной функции резистивных сосудов на фоне терапии лозартаном за счет увеличения синтеза NO. Имеются данные, что на фоне применения ирбесартана у пациентов с АГ происходит повышение активности NO-синтазы не только в эндотелиоцитах, но и в плазме и эритроцитах, что также, несомненно, способствует увеличению концентрации NO. Доказано, что кандесартан у пациентов с эссенциальной АГ вызывал улучшение эндотелиозависимой релаксации плечевой артерии за счет усиления выработки базального уровня NO [32]. Назначение валсартана приводило к улучшению эндотелиальной функции, увеличению продукции брадикинин-опосредованного NO в почках.

Однако данные экспериментальных исследований о влиянии БАР на NO разноречивы. Так, на фоне назначения лозартана крысам со спонтанной АГ Vaziri N. D. и соавт. не обнаружили усиления синтеза NO [об интенсивности образования NO судили по содержанию его клеточного медиатора циклического гуа-

нозинмонофосфата (цГМФ) в аорте] [59]. Другие исследователи, наоборот, наблюдали увеличение уровня цГМФ в аорте крыс со спонтанной АГ под влиянием лозартана, из чего сделан вывод об усилении синтеза NO и его положительном эндотелиотропном эффекте. На аналогичной модели АГ экспериментальных животных предварительное введение лозартана полностью предотвращало влияние ангиотензина II на образование супероксид аниона [33].

В заключение хотелось бы отметить, что существенным для обеих групп описываемых нами лекарственных препаратов является усиление их эндотелиопротекторной активности, при сочетанном применении иАПФ и БРА. Доказательством этому служит ряд клинических исследований у больных СД, в которых применение комбинации телмисартана и лизиноприла обеспечивает более выраженное улучшение вазодилатирующей функции эндотелия, чем при монотерапии [52].

**Эндотелиотропные эффекты β-адреноблокаторов.** В настоящее время одной из групп лекарственных средств, наиболее широко применяющихся для лечения ССЗ, являются β-адреноблокаторы.

Исходя из того, что β-адреноблокаторы обладают антиадренергическим действием, подавляют активность РААС, проявляют антигипертензивный эффект, можно предположить, что применение препаратов этой группы будет приводить к улучшению функции эндотелия. Однако сведения об эндотелиопротективных эффектах β-адреноблокаторов также противоречивы. Среди β-адреноблокаторов специфический прямой стимулирующий эффект на продукцию NO доказан только для небиволола, обладающего уникальным свойством воздействовать на образование оксида азота [5]. Исследование *in vitro* на культуре эндотелиальных клеток показало дозозависимое повышение продукции NO и дозозависимое снижение продукции эндотелина-1 (за счет ингибирования мРНК препроэндотелина-1), при культивировании с небивололом предупреждалось внесением в культуру нитро-L-аргинина [15].

При клиническом исследовании установлено, что 12-недельное применение небиволола в дозах 1,25—5 мг в сутки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фракцией выброса левого желудочка менее 40 % сопровождалось существенным улучшением вазодилатирующей функции эндотелия и увеличением насосной функции сердца [3].

В экспериментальных исследованиях Korda M. (2008) было изучено влияние метопролола и атенолола на синтез NO и ONOO в сосудах разновозрастных крыс и доказано улучшение вазодилатирующей функции эндотелия на фоне введения исследуемых препаратов. Однако при проведении клинических исследований влияния метопролола на ЭЗВД у пациентов без АГ улучшения ЭЗВД обнаружено не было [62].

Результаты применения другого β-адреноблокатора — бисопролола — свидетельствуют о его положительном влиянии на функциональное состояние эндо-

телиа, дисфункция которого наблюдается в период беременности, осложненной АГ [8].

Об оценке влияния β-адреноблокаторов на антитромботическую функцию эндотелия можно судить по исследованиям, проведенным на образцах крови, взятых у пациентов с АГ. Пропранолол, карведилол и в меньшей степени атенолол снижают эпинефрин- и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов [38]. В другом клиническом исследовании, проведенном в 1999 г., было доказано влияние атенолола и доксазозина на снижение уровня фактора фон Виллебранда (специфического маркера ЭД, по уровню изменения которого можно судить о влиянии соединений на антитромботическую функцию эндотелия) у пациентов с эссенциальной АГ [51]. Однако в другом исследовании введение атенолола в высоких дозах приводило к повышению АДФ-индуцированной агрегации [14]. При введении другого известного β-блокатора бисопролола в исследовании, проведенном Jeremy W. Sayer (1998), отмечено отсутствие влияния препарата на уровень фактора Виллебранда и уровень тромбоглобулина [48].

Небиволол, препарат с доказанной эндотелиопротективной активностью, по всей видимости, проявляет свое положительное влияние на антитромботическую функцию эндотелия через NO-зависимый механизм действия, данный препарат способен повышать синтез и/или уменьшать инактивацию NO, являющегося ключевым звеном во всех биохимических процессах эндотелия [45].

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-альфа (ФНО-α) [18], улучшая тем самым противовоспалительную функцию эндотелия. Так, в исследовании, проведенном Ohtsuka T. (2001), была обнаружена способность β-адреноблокаторов (метопролол, атенолол, небиволол) снижать повышенный плазменный уровень циркулирующего ФНО-α, растворимой фракции рецептора ФНО-α, sФНО-R2 и ИЛ-10 (противовоспалительного цитокина) у пациентов с застойной кардиомиопатией [2, 46].

При совместном культивировании эндотелиальных клеток коронарной аорты с небивололом и метопрололом снижался уровень VCAM-1, ICAM-1, экспрессия мРНК E-селектина, P-селектина [65], что очевидно объясняет их противовоспалительный эффект.

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 [65]. В исследовании Brehm V. R. (2001) показана способность небиволола 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  $\beta$ -адреноблокатора. В аналогичных условиях другие  $\beta$ -адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, целипролол, пропранолол [15]) не оказывали антипролиферативного влияния. Карведилол дозозависимо снижал пролиферацию эндотелиальных клеток [30].

Таким образом, представленные данные о влиянии  $\beta$ -блокаторов на функцию эндотелия позволяют уверенно говорить о наличии эндотелиопротективной активности только у небиволола, обладающего прямым эндотелиопротективным действием, другие представители этой фармакологической группы эндотелиотропные свойства, по всей видимости, проявляют за счет центральных механизмов (снижения симпатонгибирующего влияния, активности РААС и т. д.).

**Влияние на эндотелиальную функцию блокаторов кальциевых каналов (БКК).** В кардиологической практике широко применяются БКК, эндотелиотропные эффекты которых изучены значительно меньше, чем у ИАПФ. Учитывая универсальную роль ионов кальция в функционировании практически любых структур и органов, а также кальцийзависимые эффекты активации эндотелиальной NO-синтазы, можно ожидать выраженного эндотелиотропное действие БКК.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что кроме влияния на ЭЗВД и антитромботическую функцию, БКК проявляют антиоксидантный эффект и, таким образом, защищают эндотелиальные клетки от повреждающего действия активных форм кислорода (АФК). Кроме этого ионы кальция играют важную роль в синтезе и экспрессии маркеров воспаления. *In vivo* показано, что верапамил подавляет скопление макрофагов в дозах, не оказывающих воздействие на АД. На моделях животных с экспериментальным воспалительным процессом доказано снижение экспрессии рецепторов плазминогена и предотвращение миграции макрофагов через мембрану клетки [25].

В других исследованиях противовоспалительный и антиоксидантный эффекты БКК, в частности амлодипина, наблюдаются параллельно с увеличением экспрессии eNOS [56], подобные результаты были получены и при исследовании культивируемых эндотелиальных клеток, обработанных БКК фелодипином, где также отмечалось повышение продукции NO, экспрессии и активности eNOS [26].

Существенным также является и то, что БКК, как было отмечено в экспериментальных исследованиях, ингибируют пролиферацию клеток, что также может внести свой положительный вклад в многокомпонентную структуру их эндотелиопротекторной активности [68]. Авторы выдвинули предположение, что механизм антипролиферативного действия амлодипина обусловлен активированием гена p21<sup>(Waf1/Cip1)</sup> и глюкокортикоидного рецептора, ингибирующих пролиферативные процессы в клетке.

Однако данные клинических исследований эндотелиотропных эффектов БКК противоречивы. Одни авторы показывают отсутствие эндотелиопротективного эффекта при приеме БКК, другие отмечают улучшение ЭЗВД под влиянием нифедипина [1], лекардипина [37], лацидипина, бенидипина, дилтиазема [54].

Лацидипин после 8- и 12-недельной терапии у пациентов с АГ существенно улучшал ЭЗВД в ответ на ацетилхолин и брадикинин, снижая сопротивление сосудов [54].

В исследовании на культуре эндотелиальных клеток в условиях повышенного липидного профиля было показано, что нифедипин не воздействует на продукцию NO, но снижает уровень супероксида, препятствует, таким образом, деградации оксида азота [17, 60].

На фоне приема нифедипина у курящих пациентов было установлено восстановление вазодилатирующей функции без его влияния на АД. Через 4 недели поток-зависимая вазодилатация существенно увеличилась в группе, получавшей нифедипин. Улучшение эндотелиальной функции авторы объясняют повышением на фоне приема нифедипина уровня циркулирующего в плазме фактора роста гепатоцитов, проявляющего антиапоптотический эффект в отношении эндотелиальных клеток [66].

Кроме того, было отмечено улучшение ЭЗВД коронарных артерий при введении нифедипина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией после трансплантации сердца [43].

Косвенными признаками, подтверждающими улучшение антитромботической функции эндотелия под влиянием БКК, являются следующие клинические исследования. Антитромботический эффект амлодипина экспериментально подтвержден в исследовании Shankar R. P. (2000). БКК предупреждал АДФ-, коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов на фоне предварительного введения нитро-L-аргинина [53].

В заключение следует отметить, что комплексный анализ литературных источников дает основание считать, что препараты данной группы обладают положительными эндотелиотропными свойствами. Это создает предпосылки для дальнейшего экспериментального и клинического изучения эндотелиопротекторных свойств блокаторов кальциевых каналов.

**Влияние на эндотелиальную функцию гиполипидических средств.** Следующей большой группой препаратов, широко применяющихся в кардиологической практике, являются гиполипидемические средства: статины, никотиновая кислота, фибраты. Помимо своего основного гиполипидемического действия данные препараты обладают множеством плеотропных эффектов.

Наиболее широко применяющейся группой гиполипидемических препаратов являются статины. Очевидно, наиболее важное плеотропное действие статинов заключается в их способности восстанавливать вазодилатирующую и барьерную функции эндотелия [19], что имеет большое значение в формировании атеросклеротического эффекта при ИБС и при нарушениях мозго-

вого кровообращения. Кроме того, статины благоприятно влияют на систему гемостаза, снижая показатели агрегации тромбоцитов [39], а также активизируя систему фибринолиза. Они обладают антипролиферативным эффектом на гладкомышечные элементы сосудистой стенки, противовоспалительными и иммунодепрессивными эффектами и способны стабилизации атеросклеротической бляшки [57].

При гиперхолестеринемии подавляется образование NO и извращается ответная реакция артерий на действие таких вазодилаторов, как ацетилхолин. Снижение уровня холестерина (ХС) в крови позволяет восстановить способность артерий к дилатации при воздействии биологически активных веществ. Еще одной причиной благоприятного действия гиполипидемической терапии является улучшение диффузии кислорода через капиллярную стенку при снижении уровня ХС и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [44].

Статины вызывают снижение общего холестерина и, что особенно важно, холестерина ЛПНП, препятствуя их переокислению и образованию пероксинитрита. Также статины способны прямо воздействовать на функциональную активность eNOS, вызывая увеличение ее экспрессии, преимущественно за счет посттрансляционных механизмов.

Положительное влияние гиполипидемических препаратов на эндотелий в ранние периоды их применения связано в первую очередь с тем, что снижение уровня ХС ЛПНП в крови ведет к улучшению функции эндотелия, уменьшению синтеза адгезивных молекул, нормализации свертывающей системы крови и восстановлению подавленного при гиперхолестеринемии образования NO [39].

По некоторым данным, степень улучшения эндотелиальной функции не зависит от уровня снижения холестерина крови [63]. Были опубликованы результаты крупного многоцентрового исследования RECIFE [27], в котором было показано, что назначение симвастатина сразу после развития острого коронарного синдрома приводило к стойкому улучшению функции эндотелия к 6-й неделе терапии [55]. Однако в исследовании Vita J. A., et al. (1989) у больных ИБС после приема симвастатина в течение 6 месяцев значимого улучшения ЭЗВД не отмечалось, несмотря на достоверное снижение уровня общего холестерина и ЛПНП [61].

Влияние никотиновой кислоты (ниацина) на функции эндотелия изучено не столь детально, как статинов. Однако имеющиеся данные дают основание предполагать у нее наличие эндотелиопротекторной активности [16].

Механизм действия ниацина обусловлен блокированием катаболизма ароА-I и блокадой в печени ключевого фермента синтеза ТГ: diacylglycerol acyltransferase 2 (DGAT2) — в процессе образования липопротеидов очень низкой плотности.

В клинической практике производные фиброевой кислоты применяются значительно реже, чем статины. Механизм гиполипидемического действия фибратов

основан на агонизме класса ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пироксисом (PPARs), внутриклеточных компонентов, содержащих набор ферментов, активация которых усиливает ядерные процессы, регулирующие, в частности, метаболизм липопротеидов, синтез апобелков, окисление жирных кислот, что обуславливает их высокий противовоспалительный и антиатерогенный эффекты. Положительный антиатерогенный эффект фибратов обусловлен, в том числе, влиянием на эндотелиальный слой, подтверждением чего являются появляющиеся в последнее время многочисленные данные экспериментальных и клинических исследований влияния фибратов на механизмы развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции [23].

Таким образом, представленные результаты, полученные в клинике и эксперименте, разноречивы, затруднительно сравнивать выраженность влияния различных сердечно-сосудистых средств на вазодилатирующую, антитромботическую и иные функции эндотелия. По нашему мнению, это связано с тем, что, с одной стороны, клинические исследования трудно стандартизировать, так как в любом случае больные будут в определенной степени различаться по возрасту, тяжести течения заболевания, сопутствующим патологиям, длительности приема препаратов и их доз и даже строгий отбор больных для включения и/или исключения из группы не может обеспечить сравнительную однородность групп. Оценка эндотелиотропных эффектов осуществляется с использованием различных биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции и различных функциональных проб, инвазивных и неинвазивных методов исследования. С другой стороны, в настоящее время в экспериментальных исследованиях не проводилось одновременной комплексной морфофункциональной оценки эндотелиотропного действия сердечно-сосудистых средств.

В связи с этим выполненные исследования и полученные результаты комплексного изучения веществ из основных фармакологических классов сердечно-сосудистых средств на ЭД позволяют провести их сравнение по данному виду активности и определить выраженность их эндотелиотропных свойств. У животных с ЭСД и НГП, лизиноприл (диротон), симвастатин (симвагексал), небиволол (небилет) достоверно улучшали вазодилатирующую функцию эндотелия, повышали стабильность системы синтеза NO. Бисопролол (конкор) и нифедипин также положительно влияли на вазодилатирующую функцию эндотелия, хотя и в меньшей степени [9, 10, 11].

Сосудистый эндотелий обладает высокой тромборезистентностью и играет важную роль в сохранении жидкого состояния крови и предупреждении тромбозов, обеспечении адекватной потребностям тканей микроциркуляции [67]. Поэтому в комплексном изучении эндотелиотропного действия исследуемых соединений мы изучали их влияние на антитромботическую функцию эндотелия. Изучение влияния сердечно-сосудистых средств (диротона, симвагексала, небилета, конко-

ра, нифедипина) на тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз показало, что все исследуемые соединения обладают способностью повышать антитромбогенный и антикоагуляционный потенциал эндотелия при эндотелиальной дисфункции, вызванной ЭСД и НПГ. Наиболее выраженным влиянием на антитромботическую функцию эндотелия обладал симвагексал [9, 10, 11].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные литературные данные свидетельствуют о том, что иАПФ, БРА, статины и некоторые  $\beta$ -блокаторы и БКК существенно улучшают ЭЗВД, антитромботическую, противовоспалительную и другие функции эндотелия, что очевидно играет существенную роль в обеспечении их высокой терапевтической активности при лечении основных ССЗ. Сопоставляя литературные данные и учитывая результаты собственных экспериментальных исследований ряда сердечно-сосудистых лекарственных средств, мы можем по выраженности эндотелиопротекторного действия выстроить их в следующей последовательности по убывающей: диротон  $\geq$  симвагексал  $\geq$  небилет  $>$  конкор  $>$  нифедипин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аргунова М. О., Автандилов А. Г. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 24—28.
2. Беленков Ю. Н. и др. // Российский кардиологический журнал. — 2010. — № 2. — С. 52—58.
3. Воронков Л. Г. Хроническая сердечная недостаточность: Пособие для кардиологов в таблицах и схемах. — Киев; издательство ТОВ «Инфо-Ф», 2002. — С. 136
4. Загидуллин Ш. З. и др. // Кардиология. — 2010. — № 5. — С. 54—60.
5. Маколкин В. И. и др. // Кардиология. — 2001. — № 7. — С. 96—103.
6. Медведев И. Н., Кумова Т. А. // Рос. кардиол. журн. — 2008. — № 5. — С. 53—56.
7. Попова А. А. и др. // Сибирское медицинское обозрение. — 2010. — № 4. — С. 7—11.
8. Стрюк Р. И. и др. // Кардиология. — 2010. — № 4. — С. 18—22
9. Тюренков И. Н., Воронков А. В. // Врач. — 2011. — № 2. — С. 35—37.
10. Тюренков И. Н., Воронков А. В. // Вестник ВолгГМУ. — 2010. — № 4. — С. 87—90.
11. Тюренков И. Н., Воронков А. В. // Вестник новых медицинских технологий. — Тула. — 2010. — № 4 (36). — С. 152—155.
12. Anderson T. J., Overhiser R. W., Haber H., et al. // J. Am Coll Cardiol. — 1998. — Vol. 31 (2, suppl A). — P. 327A.
13. Berkenboom G., Langer I., Carpentier Y., et al. // Hypertension. — 1997. — Vol. 30. — P. 371—376.
14. Blann A. D., Nadar S., Lip G. Y. // Hypertension. — 2003. — Vol. 42 (1). — P. 1—7.
15. Brehm B. R., et al. // Cardiovascular Research. — 2001. — Vol. 49. — P. 430—439.
16. Bryniarski K., et al. // Eur J Pharmacol. — 2008. — Jan 14. — Vol. 578 (2—3). — P. 332—338.
17. Canonico M., et al. // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 840—845.
18. Chen J.-W., et al. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 2004. — Vol. 24. — P. 2075—2081.
19. Chen W., Pendyala S., Natarajan V., et al. // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. — 2008. — № 4. — P. 575—583.
20. Chiu J. J., Chien S. // Physiol Rev. — 2011. — Vol. 91, № 1. — P. 327—387.
21. Clozel M. // Hypertension. — 1991. — Vol. 18. — P. 3742.
22. Clozel M., Kuhn H., Hefti F. // Hypertension. — 1990. — Vol. 16. — P. 532—540.
23. Coban E., Sari R. // Endocr. Res. — 2004. — Vol. 30 (3). — P. 343—349.
24. Creager M. A., Roddy M. A. // Hypertension. — 1994. — Vol. 24. — P. 499—505.
25. Das R., Burke T., Van Wagoner D., et al. // Circulation Research. — 2009. — Vol. 105. — P. 167.
26. Ding H. // Pflugers. Arch. — 2010. — Vol. 459, № 6. — P. 977—994.
27. Dupuis J., et al. // Circulation. — 1999. — Vol. 99, № 11. — P. 3227—3233.
28. Faraci F. M. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 2011. — Vol. 10. — P. 1152.
29. Ferrari R., Bachetti T., Guardigli G., et al. // Eur Heart J. — 2002. — Suppl. — P. 14—19.
30. Fujio H., et al. // J Cardiovasc Pharmacol. — 2006. — Vol. 47 (2). — P. 250—255.
31. Funovic P., Korda M., Kubant R., et al. // J Cardiovasc Pharmacol. — 2008. — № 2. — P. 208—215.
32. Ghiadoni L., Virdis A., Magagna A., et al. // Hypertension. — 2000. — № 35. — P. 501—506.
33. Gohlke P., et al. // Hypertension. — 1996. — Vol. 28. — P. 397—402.
34. Høling C., Kohler C., Drexler H. // Circulation. — 1997. — Vol. 97. — P. 344—348.
35. Horing B., Arakawa N., Hausmann D., et al. // Circulation. — 1998. — Vol. 88. — P. 2842—2848.
36. Ito M. K. // J. Clin. Pharmacol. — 2001. — Vol. 41, № 7. — P. 779—782.
37. Janaviciene S., et al. // Seminars in Cardiology. — 2005. — Vol. 11. — P. 15—23.
38. Knight C. J., et al. // Circulation. — 1997. — Vol. 95. — P. 125—132.
39. Liu X. S., et al. // J Cereb Blood Flow Metab. — 2006. — Vol. 26. — P. 787—796.
40. Luscher T. F. // J Supplements. — 2000. — Vol. 2. — P. 20—25.
41. Maltas S., et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2011. — Vol. 39. — P. 368—374.
42. Mancini G. B. J., et al. // Circulation. — 1996. — Vol. 94. — P. 258—265.
43. Matsubara M. // Pharmacological Research. — 2006. — Vol. 53, № 1. — P. 35—43.
44. Maurin N. // Med. Klin. — 2010. — Vol. 105, № 5. — P. 339—344.
45. Moncada S., Vane J. R. // Pharmacol Rev. — 1978. — Vol. 30. — P. 293—331.
46. Ohtsuka T., et al. // J Am Coll Cardiol. — 2001. — Vol. 37. — P. 412—417.
47. Prasad A., et al. // Circulation. — 1996. — Vol. 94. — P. 61.
48. Sayer J. W., et al. // Journal of the American College of Cardiology. — 1998. — Vol. 32(7). — P. 1962—1968.

49. *Schmieder R. E., et al.* // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16, № 10. — P. 3038—3045.
50. *Schmieder R. E.* // Am. J. Hypertens. — 2005. — № 5. — P. 720—730.
51. *Seljefflot I., et al.* // J Cardiovasc Pharmacol. — 1999. — Vol. 34 (4). — P. 584—588.
52. *Sengul A. M., Altuntas Y., Kurklu A., Aydin L.* // Diabetes. Res. Clin. Pract. — 2006. — № 2. — P. 210—219.
53. *Shankar R. P., et al.* // Asian Cardiovasc Thorac Ann. — 2000. — Vol. 8. — P. 357—360.
54. *Taddei S., et al.* // Hypertension. — 1997. — Vol. 30. — P. 1606—1612.
55. *Tawfik H. E., et al.* // J. Of Pharmacology and Experimental Therapeutics. — 2006. — Vol. 319, № 1. — P. 386—395.
56. *Toba H., et al.* // Hypertension Research. — 2006. — Vol. 29. — P. 105—116.
57. *Tousoulis D., et al.* // Atherosclerosis. — 2005. — Vol. 178, № 2. — P. 359—363.
58. *Vanhoutte P. M., et al.* // J Cardiovasc Pharmacol. — 1993. — Vol. 22 (Suppl. 5). — P. 10—16.
59. *Vaziri N. D., et al.* // Biochim. Biophys. Acta. — 2002. — № 2. — P. 153—161.
60. *Verhaar M. C., et al.* // Cardiovasc Res. — 1999. — Vol. 42 (3). — P. 752—760.
61. *Vita J. A., et al.* // J Am Coll Cardiol. — 1989. — Vol. 14. — P. 1193—1199.
62. *Von zur Muhlen B., et al.* // Clin Exp Pharmacol Physiol. — 2001. — Vol. 28 (5—6). — P. 381—385.
63. *Wassmann S., Nickenig G.* // Endothelium. — 2003. — № 1. — P. 23—33.
64. *Whitebread S., Mele M., Kamber B., de Gasparo M.* // Biochemic. Biophys. Res. Commun. — 1989. — Vol. 163. — P. 284—291.
65. *Wolf S. C., et al.* // Cell Physiol Biochem. — 2007. — Vol. 19 (1—4). — P. 129—136.
66. *Yamasaki K., et al.* // J Hum Hypertens. — 2004. — Vol. 18 (10). — P. 701—705.
67. *Zaheer Z., et al.* // Therapeutic Advances in Chronic Disease. — 2011. — Vol. 2. — P. 119 — 131.
68. *Ziesche R., et al.* // Faseb J. — 2004. — Vol. 18 (13). — P. 1516—1523.

## Контактная информация

**Воронков Андрей Владиславович** — к. м. н., научный сотрудник НИИ фармакологии ВолгГМУ, e-mail: prohor.77@mail.ru