

Н.Ф. Авраменко, В.В. Сыволап, З.Е. Григорьева, А.И. Олейник, И.В. Лихасенко, С.В. Поливода

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ – ТОЛЬКО КАРДИОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА?

Запорожский государственный медицинский институт

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, оксид азоту, корекція, L-аргінін, тівортин.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, оксид азота, коррекция, L-аргинин, тивортин.

Key words: endothelial dysfunction, nitric oxide, correction, L-arginin, Tivortin.

У статті представлено питання етіології, патогенезу, діагностики і принципи лікування ендотеліальної дисфункції. Тівортин ефективний лікарський препарат, який добре переноситься пацієнтами і доповнює загальноприйняте стандартне лікування хворих з серцево-судинною патологією. Цей препарат може стати частиною стандартної терапевтичної стратегії при лікуванні осіб із серцево-судинними хворобами.

В статье представлены вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и принципы лечения эндотелиальной дисфункции. Тивортин эффективный лекарственный препарат, который хорошо переносится пациентами и дополняет общепринятое стандартное лечение больных с сердечно-сосудистой патологией. Этот препарат может стать частью стандартной терапевтической стратегии при лечении пациентов с сердечно-сосудистыми болезнями.

In this article questions of the etiology, pathogenesis, diagnostics and principles of the treatment of the endothelial dysfunction are presented. Tivortin is an effective and well tolerated medication that complements established cardiovascular diseases medications. This agent may be considered as part of the standard treatment strategy for patients with cardiovascular diseases.

Вто время, когда термин «эндотелиальная дисфункция» еще не использовался в медицинской терминологии, врачей интересовал ответ на вопрос: «Почему в молодом возрасте в течение первых 5 лет после перенесенного перитонита или любой другой внутрибрюшной хирургической инфекции, у 35% пациентов возникают сердечно-сосудистые заболевания, а 65% из них умирают от кардиоваскулярных осложнений в течение ближайших 10 лет?»

Современная медицинская наука нашла ответ на этот вопрос – универсальным механизмом патогенеза многих заболеваний, в том числе таких известных и широко распространенных среди населения многих стран мира, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, сосудистые тромбозы, варикозная болезнь и др., является эндотелиальная дисфункция.

Причиной развития эндотелиальной дисфункции на фоне перитонита или другой хирургической инфекции, а также важнейшим звеном патогенеза многочисленных метаболических заболеваний является хроническая эндотоксическая агрессия.

Наиболее вероятные причины эндотоксинемии:

- гибель микроорганизмов при лечении хирургической инфекции;
- антибиотикотерапия (увеличивает риск развития антибиотикоиндуцированной эндотоксинемии);
- тяжелые нарушения микробиоценоза организма, в основном толстой кишки;
- хирургический стресс.

Вследствие последнего под воздействием стрессорных гормонов открываются портокавальные шунты и происходит «залповое» поступление эндотоксинов в системный кровоток.

Каким же образом можно диагностировать наличие и степень эндотоксической агрессии и эндотелиальной дисфункции

Диагностика хронической эндотоксической агрессии и эндотелиальной дисфункции в наше время доступна, и предпо-

лагает определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ). Этот маркер эндотелиальной дисфункции очень широко используется в кардиологии для определения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Все остальные маркеры до сих пор используются в основном в научных исследованиях, на практике труднопроизводимы и требуют больших финансовых затрат.

Помимо биохимических маркеров хронической эндотоксической агрессии и эндотелиальной дисфункции рекомендован современный метод инструментальной оценки функции эндотелия – ультразвуковое определение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭВД) плечевой артерии. Данный метод с высокой степенью достоверности отражает состояние вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия [9].

Сегодня имеются доказательства того, что не только хирургическая инфекция может явиться причиной развития эндотоксининдуцированной эндотелиальной дисфункции. Изучив динамику концентрации эндотоксинов после плановой холецистэктомии (по поводу желчекаменной болезни), было обнаружено, что только к 5 суткам их величины достигают дооперационных значений. И это при условии, что в послеоперационном периоде не применялись антибиотики. При антибактериальной терапии даже в виде короткого недельного курса пациенты выписываются с эндотоксинемией, превышающей значения нормы почти в 4 раза. Практически аналогичная динамика показателей содержания эндотоксинов в плазме крови была установлена у пациентов после грыжесечения с использованием синтетической сетки и последующей профилактической антибактериальной терапии.

Таким образом, когда острый период хирургического заболевания заканчивается и пациент пребывает в стадии реконвалесценции, начинается вторая фаза заболевания – тяжелые метаболические расстройства и эндотелиальная дисфункция, которая уже через 5–10 лет реализуется сердечно-сосудистыми и дисметаболическими заболеваниями.



Несмотря на имеющиеся в арсенале медикаментозные средства и усилия кардиологов, направленные на коррекцию эндотелиальной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, более чем у половины из них не удается добиться полного контроля за состоянием эндотелия. В 2009 году Kiyotaka Kugiyama (University of Yamanashi, Япония) с соавторами опубликовали результаты исследования с участием 251 пациента с впервые установленным диагнозом ИБС и верифицированным нарушением эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии. Через 6 месяцев медикаментозной терапии в соответствии с современными принципами доказательной кардиологии, у 104 пациентов (41% !!!) сохранялось нарушение эндотелиальной функции. В течение 3 лет наблюдения среди пациентов с сохранившейся дисфункцией эндотелия частота развития сердечно-сосудистых событий (смерти от ССЗ, нефатального инфаркта миокарда, ишемического инсульта) составила 26% против 10% в группе больных, у которых функция эндотелия улучшилась.

Так что же такое эндотелий и его дисфункция? Почему эндотелиальная дисфункция является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, занимающих лидирующее место в структуре смертности населения? Когда и с помощью каких средств необходимо начинать коррекцию нарушений функции эндотелия, с целью замедления, а возможно, и регрессии патологических процессов в сосудистой стенке.

Эндотелий – чрезвычайно активный метаболический орган, общей массой около 2 кг. Установлено, что длина монослоя эндотелиальных клеток превышает 7 км, а их суммарная площадь составляет целое футбольное поле – 900 м².

Эндотелий – самый крупный эндокринный орган

У мужчин при массе 70 кг:

- Площадь поверхности – 900 м²
 - ~ 6 теннисных кортов;
 - ~ 5 дачных участков;
- Масса
 - ~ 5 нормальных сердец;
- Вес
 - ~ 1800 г (>печени);
- Количество эндотелиоцитов
 - ~ 1 триллион



Артериальная стенка состоит из трёх слоёв:

- интимы;
- меди (гладкой мускулатуры);
- адвентиции (наружного слоя, содержащего кровеносные сосуды, питающие саму стенку – vasa vasorum, и нервные окончания).



Основным компонентом интимы является эндотелий – единичный слой тонких клеток, обладающих высокой метаболической и секреторной активностью.

Эндотелий, с одной стороны, участвует практически во всех процессах, определяемых как гомеостаз, гемостаз и воспаление, с другой – это первый орган-мишень, наиболее рано реализующий многие звенья патогенеза разных заболеваний, в том числе и большинства сердечно-сосудистых.

Эндотелиальная дисфункция всегда предшествует повреждению или нарушению функционирования любого сосуда независимо от его органной локализации. Это касается артерий, вен, а также всех структурных компонентов системы микроциркуляции.



Основные функции эндотелия:

1. Высвобождение вазоактивных агентов:
 - оксид азота (NO);
 - эндотелин ангиотензин I (и, возможно, ангиотензин II);
 - простаглицлин;
 - тромбосан.
2. Препятствие коагуляции и участие в фибринолизе:
 - тромборезистентная поверхность эндотелия (одинаковый заряд поверхности эндотелия и тромбоцитов препятствует адгезии тромбоцитов к стенке сосуда);
 - образование простаглицлина и NO – естественных дезагрегантов;
 - образование t-PA (тканевого активатора плазминогена);
 - экспрессия на поверхности клеток эндотелия тромбо-

модулина – белка, способного связывать тромбин, и гепариноподобных гликозаминогликанов.

3. Иммунные функции:

- представление антигенов иммунокомпетентным клеткам;
- секреция интерлейкина-I (стимулятора Т-лимфоцитов).

4. Ферментативная активность:

- экспрессия на поверхности эндотелиальных клеток АПФ (конверсия АТ-I в АТ-II).

5. Участие в регуляции роста гладкомышечных клеток:

- секреция ЭФР (эндотелиального фактора роста);
- секреция гепариноподобных ингибиторов роста.

6. Защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных влияний:

- важность сохранения целостности эндотелия для ряда вазодилатирующих стимулов (ацетилхолина).



В норме (в ответ на стимуляцию) эндотелий реагирует усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки, и в первую очередь оксида азота (NO), вырабатываемый из L-аргинина [20] в присутствии NO-синтазы.

Механизм действия NO:

- прямое отрицательное инотропное действие;
- вазодилаторное действие;
- антиатеросклеротическое действие (тормозит клеточную пролиферацию);
- антитромботическое действие;
- антиадгезивное действие (препятствует адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию);
- регулирует расслабление стенки кишечника, желудка, эрекцию, дилатацию трахеи, опорожнение мочевого пузыря и некоторые другие висцеральные функции;
- выполняет функции нейромедиатора, транслятора нервных импульсов, играет важную роль в процессах обучения и памяти.

В определенных ситуациях (например, острая гипоксия или кровотечение) клетки эндотелия, напротив, становятся «причиной» вазоконстрикции как за счет снижения продукции NO, так и вследствие усиленной выработки веществ с вазоконстрикторным эффектом – эндотелина-I (одного из наиболее мощных вазоконстрикторов эндогенного происхождения).

Основной механизм действия эндотелинов заключается в высвобождении кальция, что вызывает:

- стимуляцию всех фаз гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба;
- сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящие к утолщению стенки сосудов и уменьшению их диаметра – вазоконстрикции.

Таким образом, функции эндотелия складываются как баланс противоположно действующих начал: усиление – ослабление сосудистого тонуса, агрегация – дезагрегация клеток крови, увеличение – уменьшение числа сосудистых клеток. В каждом случае результат определяется концентрацией синтезируемых веществ, между которыми существуют строгая зависимость и равновесие.

Все вещества, синтезируемые эндотелиоцитами, можно классифицировать по типу действия:

Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры сосудов	
Констрикторы	Дилаторы
Эндотелин	Оксид азота
Ангиотензин II	Простаглицлин (PGI ₂)
Тромбоксан А ₂	Эндотелиальный фактор деполаризации (EDHF)
Факторы гемостаза	
Протромбогенные	Антитромбогенные
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)	Оксид азота
Ингибитор активатора плазминогена	Тканевой активатор плазминогена
Фактор Виллебранда	Простаглицлин (PGI ₂)
Ангиотензин IV	
Эндотелин-1	
Факторы, влияющие на рост и пролиферацию	
Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин-1	Оксид азота
Ангиотензин II	Простаглицлин (PGI ₂)
Супероксидные радикалы	С-натриуретический пептид
Факторы, влияющие на воспаление	
Стимуляторы	Ингибиторы
Фактор некроза опухоли (TNF-α)	Оксид азота
Супероксидные радикалы	С-натриуретический пептид
Супероксидные радикалы	

Основные факторы, влияющие на функцию эндотелия:

- изменение скорости кровотока – увеличение напряжения сдвига (например, при АГ поток крови, протекающей по сосуду в условиях повышенного АД, может повредить целостность эндотелиальной выстилки и привести к возникновению эндотелиальной дисфункции);
- циркулирующие и/или «внутристеночные» нейроморгоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, аденозин, гистамин и др.);
- факторы тромбоцитарного происхождения, выделяющиеся из тромбоцитов при их активации (серотонин, АДФ, тромбин).

Таким образом – дисбаланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией характеризует состояние, которое называют эндотелиальной дисфункцией.



Заболевания, связанные с эндотелиальной дисфункцией

- **Сердечно-сосудистые заболевания:** атеросклероз венечных артерий, периферических сосудов, сосудов головного мозга, артериальная гипертензия, кардиомиопатия, ХСН.
- **Эндокринные нарушения:** диабет и инсулинорезистентность, диабетическая ангиопатия, дислипидемия.
- **Заболевания органов дыхания:** ХОЗЛ, интерстициальная пневмония, идиопатическая легочная гипертензия, хроническая постэмболическая легочная гипертензия.
- **Заболевания органов пищеварения:** острые и хронические гепатиты разной этиологии, печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия, обусловленная гиперамониемией, и др.
- **Задержка развития плода и преэклампсия.**
- **Посттрансплантационная болезнь.**
- **Гипоксические и астенические состояния, иммунокоррекция при снижении функции тимуса.**

Основные методы коррекции эндотелиальной дисфункции.

Немедикаментозные способы улучшения функции эндотелия.

Морепродукты. Давно отмечена низкая частота ИБС в популяциях, в пищевом рационе которых преобладают морепродукты. Было выполнено несколько исследований, результатом которых стало выявление важной роли рыбьего жира в профилактике прогрессирования атеросклероза и улучшения функции эндотелия (Chin J.P., Dart A.M., 1994). Действие его обусловлено антиоксидантной активностью витамина А (ретинола), в большом количестве содержащегося в рыбьем жире, а также в нормализации липидного спектра крови вследствие повышения содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и снижения липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Но, так называемая «средиземноморская диета» эффективна только в том случае, когда она становится образом жизни, а не эпизодом.

Употребление чая. Содержащиеся как в чёрном [36], так и зелёном чае флавоноиды [23], обладающие антиоксидантным действием, способны улучшать эндотелиальную дисфункцию за счёт снижения явлений оксидантного стресса. Так, N. Nagaya et al. (2004) показали, что употребление курильщиками зелёного чая приводит к восстановлению нарушенной ЭЗВД плечевой артерии, а M.E. Widlansky et al. (2005) продемонстрировали положительное влияние чёрного чая на функциональное состояние эндотелия у больных ИБС [23,36].

Алкоголь в умеренных дозах. В последнее время появился ряд работ, в которых показано положительное влияние употребления алкоголя в незначительных и умеренных дозах на параметры ЭЗВД. Так, по данным H. Teragawa et al. (2002) отмечается улучшение ЭЗВД плечевой артерии у больных ИБС, употреблявших малые (1-20 г в сутки) и умеренные (20-50 г в сутки) количества алкоголя в сравнении с абсолютными трезвенниками (потребление алкоголя менее 1 г в сутки) и сильно пьющими пациентами (более 50 г в сутки). Таким образом, был сделан вывод, что при отсут-

ствии выраженной сопутствующей патологии внутренних органов (печень, поджелудочная железа) и центральной нервной системы, потребление умеренных доз алкогольных напитков является оправданным в качестве средства вторичной профилактики ИБС [30].

Отказ от курения. Курение сигарет является хорошо известным и изученным фактором риска возникновения и развития ИБС. Как было показано в работах различных авторов, у практически здоровых курильщиков показатели ЭЗВД ниже, чем у сопоставимых по возрасту некурящих лиц (Neunteufl T. et al., 2002). Механизм действия никотина объясняют прямым влиянием на сосудистую стенку [24], угнетением активности eNOS, а также активацией перекисного окисления липидов (Heitzer T. et al., 1996). В работах D.S. Celermajer et al. (1993) и D.J. Higman et al. (1994) было продемонстрировано, что вызываемая курением дисфункция эндотелия является обратимой и через несколько месяцев после прекращения курения показатели ЭЗВД возвращаются к норме. Следовательно, отказ от курения является одной из важнейших мер первичной и вторичной профилактики атеросклероза.

Увеличение физической активности. В единичных работах был отмечен положительный эффект умеренной физической нагрузки на состояние вазорегулирующей функции эндотелия, объясняемый увеличением фракции ЛПВП, обладающей антиатерогенным действием (Watts K. et al., 2004). Основываясь на этом, следует рекомендовать больным ИБС выполнение динамических физических нагрузок в качестве обязательного компонента лечебных мероприятий.

Средства фармакологической коррекции дисфункции эндотелия.

Лекарственные препараты, потенциально способные воздействовать на функцию эндотелия, можно разделить на 4 основные категории:

1. Замещающие естественные проективные эндотелиальные субстанции (стабильные аналоги PGI₂, нитровазодилататоры, t-PA).
2. Ингибиторы или антагонисты эндотелиальных констрикторных факторов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты ангиотензин II-рецепторов, ингибиторы TxA₂-синтазы и антагонисты TxF₂-рецепторов).
3. Цитопротективные вещества: свободнорадикальные сквенджеры супероксиддисмутазы и пробукол, лазаридный ингибитор продукции свободных радикалов.
4. Гиполипидемические препараты.

Гиполипидемические препараты. В настоящее время наиболее популярна теория, в соответствии с которой атеросклероз рассматривается как реакция на повреждение сосудистой стенки (прежде всего – эндотелия). В качестве наиболее важного повреждающего фактора выступает гиперхолестеринемия [1,2,12].

Наиболее богатыми липопротеидными (ЛП) частицами являются липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), переносящие около 70% холестерина (ХС) плазмы.



На поверхности эндотелия расположены специализированные рецепторы к различным макромолекулам, в частности, к ЛПНП. Показано, что при гиперхолестеринемии изменяется структура эндотелия: увеличивается содержание ХС и соотношение ХС/фосфолипиды в мембране эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению барьерной функции эндотелия и повышению его проницаемости для ЛПНП. В результате возникает избыточная инфильтрация интимы ЛПНП [14]. При пассаже через эндотелий ЛПНП подвергаются окислению, и в интиму проникают в основном окисленные формы ЛПНП, которые сами по себе оказывают повреждающее действие на структурные элементы как эндотелия, так и интимы. В результате модификации (окисления) ЛПНП с помощью «сквэнджер-рецепторов» происходит массивное неконтролируемое накопление ХС в сосудистой стенке с образованием пенистых клеток – моноцитов, которые проникают внутрь эндотелия, аккумулируются в субэндотелиальном пространстве и приобретают свойства макрофагов, которые захватывают липиды. Этим роль макрофагов далеко не исчерпывается. Они секретируют биологически активные соединения, включая хемокины, митогены и факторы роста, которые стимулируют миграцию из меди в интиму гладкомышечных клеток и фибробластов, их пролиферацию, репликацию и синтез соединительной ткани [19].

Перекисно-модифицированные ЛПНП наиболее атерогенны. Они обладают прямым цитотоксическим действием, вызывая повреждение эндотелия, стимулируют адгезию моноцитов на его поверхности, взаимодействуют с факторами свертываемости крови, активируя экспрессию тромбопластина и ингибитора активации плазминогена.

Перекисно-модифицированные ЛПНП играют роль непосредственно в развитии эндотелиальной дисфункции, угнетая продукцию фактора релаксации эндотелия – NO и вызывая усиление продукции эндотелина – потенциального вазоконстриктора.

На ранних стадиях атеросклероз представлен так называемыми липидными полосками, которые содержат пенистые клетки, богатые ХС и его эфирами. В последующем вокруг зоны накопления липидов развивается соединительная ткань и происходит формирование фиброзной атеросклеротической бляшки.

Согласно принятой в настоящее время концепции, клиническое и прогностическое значение коронарного атеросклероза определяется стадией развития и морфологическими особенностями атеросклеротических бляшек.

На ранних этапах формирования они содержат большое количество липидов и имеют тонкую соединительнотканную капсулу. Это так называемые ранимые, или желтые бляшки. Тонкая соединительнотканная оболочка желтых бляшек может быть повреждена как в связи с воздействием гемодинамических факторов (перепады давления в сосуде, компрессия и растяжение стенки), так и в результате того, что содержащиеся вблизи оболочки макрофаги и тучные клетки вырабатывают протеиназы, которые способны разрушить защитный интерстициальный матрикс. Эрозия

или разрыв соединительнотканной капсулы желтых бляшек происходит у края бляшки возле интактного сегмента коронарной артерии. Нарушение целостности фиброзной капсулы приводит к контакту содержащихся в бляшке дестрита и липидов с тромбоцитами и к немедленному формированию тромба. Выделение тромбоцитами вазоактивных субстанций может привести к спазму коронарной артерии. В результате развивается острый коронарный синдром – нестабильная стенокардия или мелкоочаговый инфаркт миокарда (при пристеночном тромбозе коронарной артерии), крупноочаговый инфаркт миокарда (при окклюзирующей коронарной артерии). Другим проявлением разрыва атеросклеротической бляшки может быть внезапная смерть.

На поздних стадиях развития фиброзные бляшки представляют собой плотные ригидные образования, имеющие прочную соединительнотканную капсулу и содержащие относительно мало липидов и много фиброзной ткани – белые бляшки. Такие бляшки расположены концентрически, вызывают гемодинамически значимое (на 75% и более) сужение коронарной артерии и, таким образом, являются морфологическим субстратом стабильной стенокардии напряжения.

Возможность разрыва плотной фиброзной капсулы белой бляшки не исключена, однако значительно менее вероятна, чем желтой бляшки. В связи с тем значением, которое в настоящее время придают ранимым (желтым) бляшкам в генезе острого коронарного синдрома, предупреждение их образования рассматривается как основная цель гиполипидемической терапии при первичной и особенно при вторичной профилактике ИБС. Терапия статинами способна стабилизировать атеросклеротическую бляшку, то есть укрепить ее капсулу и уменьшить вероятность разрыва.

Опыт применения различных гиполипидемических препаратов показывает, что во многих случаях благоприятный эффект лечения пациентов наблюдается уже в первые недели, когда еще не может быть речи о регрессии атеросклеротических поражений. Положительное влияние гиполипидемических препаратов в ранние периоды их применения связано в первую очередь с тем, что снижение уровня ХС ЛПНП в крови ведет к улучшению функции эндотелия, уменьшению числа адгезивных молекул, нормализации свертывающей системы крови и восстановлению подавленного при гиперхолестеринемии образования NO.

При гиперхолестеринемии подавляется образование NO и извращается ответная реакция артерий на действие таких вазодилаторов, как ацетилхолин. Снижение уровня ХС в крови позволяет восстановить способность артерий к дилатации при воздействии биологически активных веществ. Другой причиной благоприятного действия гиполипидемической терапии является улучшение диффузии кислорода через капиллярную стенку при сниженном уровне ХС и ЛПНП.

Естественно, что за 1,5-2 месяца лечения гиполипидемическими средствами атеросклеротические бляшки не могут уменьшиться в размерах. Функциональный класс стенокардии, прежде всего, зависит от наклона артерий



к спазму, от исходного тонуса сосудов, который в первую очередь определяется оксигенацией гладкомышечных клеток. Зависимость между концентрацией липидов крови и оксигенацией эндотелия сосудистой стенки доказана целым рядом исследований [19,32].

При наличии гиперлипидемии между кровью и эндотелиальным покровом сосуда создается своеобразный динамический барьер из липопротеидов, которые располагаясь по периферии кровяного потока, служат препятствием на пути кислорода от эритроцитов к сосудистому эндотелию и далее. Если это препятствие для кислородной диффузии окажется значимым, сосудистый тонус повысится, готовность к регионарному сосудистому спазму возрастает.

Особо важным результатом гиполипидемической терапии является снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности. Это было установлено во многих фундаментальных исследованиях по первичной и вторичной профилактике атеросклероза и ИБС, в которых ХС-снижающая терапия на протяжении примерно 5 лет привела к уменьшению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 30-42% и общей смертности – на 22-30%.

Ингибиторы АПФ. Наиболее широко изучено влияние на функцию эндотелия ингибиторов АПФ. Огромное значение эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний вытекает из того, что основная часть АПФ расположена на мембране эндотелиальных клеток. 90% всего объема ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) приходится на органы и ткани (10% – на плазму), поэтому гиперактивация РААС является непременным условием эндотелиальной дисфункции [25].

Участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез мощного вазоконстриктора ангиотензина II (АП), оказывающего влияние посредством стимуляции АТ1-рецепторов гладкомышечных клеток сосудов. Кроме того, АТII стимулирует высвобождение эндотелина-1. Одновременно стимулируются процессы окислительного стресса, синтезируются многочисленные факторы роста и митогены (bFGF – фактор роста фибробластов, PDGF - тромбоцитарный фактор роста, TGF- β_1 - трансформирующий фактор роста бета и др.), под действием которых изменяется структура сосудистой стенки.

Другой механизм, более сопряженный собственно с эндотелиальной дисфункцией, связан со свойством АПФ ускорять деградацию брадикинина. Вторичными мессенджерами брадикинина являются NO, простагландины, простациклин, тканевой активатор плазминогена, эндотелиальный фактор гиперполяризации. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых B_2 -рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза эндотелиального фактора релаксации (ЭФР) – NO и повышению тонуса гладкомышечных клеток сосудов.

Сравнение действия ингибиторов АПФ на эндотелий с другими гипотензивными препаратами показывает, что

простой нормализации давления для восстановления функции эндотелия недостаточно. Во многих исследованиях показано, что ингибиторы АПФ могут ослаблять процесс атеросклероза даже в условиях стабильного АД и липидного профиля [11]. Наилучший «успех» в этом направлении имеют ингибиторы АПФ, которые обладают наибольшей аффинностью к тканевой (эндотелиальной) РААС [13].

Таким образом, прием ингибиторов АПФ нивелирует вазоконстрикторные эффекты, предотвращает или замедляет ремоделирование стенок сосудов, сердца [25]. Заметных морфофункциональных сдвигов со стороны эндотелия следует ожидать примерно после 3-6-месячного приема ингибиторов АПФ.

Антиоксиданты. Данные по влиянию на функцию эндотелия препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, достаточно противоречивы. Большинство авторов считают, что антиоксиданты обладают дозозависимым эффектом [22,26,27] и начинают положительно влиять на функцию эндотелия только в очень высокой концентрации, которой практически невозможно достичь (Erbs S. et al., 2003). W.L. Duvall (2005) в своей работе приводит данные об очень низкой терапевтической эффективности витаминов А, С и Е, применяемых в лечении ИБС [16,17,21,22].

В ряду антиоксидантов особняком стоит известный лекарственный препарат – предуктал (триметазидин, «Сервье», Франция). Применение предуктала основано на его способности уменьшать повреждение клеток, вызванное свободными радикалами.

В настоящее время, очевидно, что атеросклероз представляет собой процесс, для которого характерны фундаментальные закономерности, свойственные любому воспалению: воздействие повреждающего фактора (окисленных ЛПНП), клеточная инфильтрация, фагоцитоз и формирование соединительной ткани.

В настоящее время известно, что триметазидин существенно снижает продукцию малонового диальдегида и диеновых конъюгатов. Кроме того, максимально препятствует дефициту внутриклеточного глутатиона (естественный внутриклеточный «захватчик» свободных радикалов) и увеличивает соотношение восстановленный/окисленный глутатион. Эти данные свидетельствуют о том, что на фоне триметазидина повышение окислительной активности клеток происходит в меньшей степени.

Действие триметазидина также распространяется на агрегацию тромбоцитов. Этот эффект обусловлен ингибированием каскада арахидоновой кислоты и снижением тем самым продукции тромбоксана A_2 . В дальнейшем это проявляется в снижении агрегации тромбоцитов, вызванную коллагеном.

Получены также данные, согласно которым триметазидин препятствует активации нейтрофилов.

Блокаторы рецепторов к ангиотензину-II. J.McMurtagh в редакционной статье «ИАПФ при сердечнососудистых заболеваниях – непобедимы?» отметил, что «основная ценность БРА является альтернативой для пациентов, которые не переносят ИАПФ из-за кашля». Основным механизмом

действия на систему NO блокаторов ангиотензиновых рецепторов у больных АГ является блокада AT_1 -рецепторов, приводящая к снижению продукции супероксидных радикалов, уменьшению связывания NO и его накоплению [3,15]. Так как стимуляция AT_1 -рецепторов способствует образованию супероксидов, инактивирующих NO, а стимуляция AT_2 -рецепторов приводит к вазодилатации и натрийурезу за счет активации системы брадикинина, NO, цГМФ, то направленность эффекта ангиотензина II (усиление синтеза или инактивация NO) зависит от того, на какие рецепторы преимущественно он действует. Поэтому очевидно, что на фоне блокады AT_1 -рецепторов создаются условия для повышенного функционирования незаблокированных AT_2 -рецепторов, что приводит к накоплению NO.

Клинические исследования пациентов с эссенциальной АГ показали улучшение эндотелиальной функции резистивных артерий на фоне терапии лозартаном за счет увеличения NO. Имеются данные, что на фоне применения ирбесартана [15] у пациентов с АГ происходит повышение активности NO-синтазы в плазме и эритроцитах и увеличение концентрации стабильных метаболитов NO. Доказано, что кандесартан у пациентов с эссенциальной АГ вызывал улучшение эндотелий-зависимой релаксации плечевой артерии за счет усиления тонического выделения NO. Назначение валсартана [4,5] приводило к улучшению эндотелиальной функции, нормализации активности почечной ксантил-оксидоредуктазы, увеличению продукции брадикининопосредованного NO в почках.

Нитратсодержащие препараты компенсируют дефицит эндогенного NO, что позволяет в некоторой мере выровнять дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилаторами [36,33], наблюдаемый при эндотелиальной недостаточности.

Антагонисты кальция. Действие антагонистов кальция обусловлено потенцированием эффектов оксида азота, уменьшением влияния эндотелина-I и уменьшением пролиферативной активности гладкомышечных клеток сосудистой стенки (за счёт уменьшения секреции тромбоцитарного фактора роста) (Mason R.P., 2002). Все данные эффекты характерны, главным образом, для кальциевых антагонистов группы дигидропиридина, хотя в ряде работ было [29] продемонстрировано положительное влияние на функцию эндотелия верапамила и дилтиазема [6]. Имеются данные, что дигидропиридиновые производные обладают умеренным гиполипидемическим действием, нормализуют липидный спектр крови и, таким образом, обладают ещё одним механизмом улучшения функции эндотелия (Perpene S.J., 1995). Клинические исследования дигидропиридинов третьего поколения, амлодипина и лацидипина показали положительное влияние этих препаратов на ЭЗВД, нормализацию показателей липидограммы и регресс атеросклеротического процесса (Godfraind T., Salomone S. 1996).

Нестероидные противовоспалительные препараты. Механизм действия данных препаратов на эндотелий заключается в блокаде циклооксигеназы и угнетении выработки тромбоксана A_2 , что приводит к улучшению функции эндо-

телиа. В исследовании S. Husain et al. (1998) внутривенное введение аспирина вызывало значимое увеличение ЭЗВД у лиц с ангиографическими признаками атеросклероза коронарных артерий.

Бета-блокаторы. Применение бета-блокаторов в терапии больных ИБС улучшает прогноз заболевания, особенно у лиц, перенесших инфаркт миокарда. Тем неожиданнее выглядит факт, что большинство бета-блокаторов не оказывает положительного влияния на эндотелий [7]. Так, наиболее часто применяемый в клинической практике бета-блокатор метопролол не продемонстрировал [8] способности к улучшению функции эндотелия. Способность корректировать эндотелиальную дисфункцию обнаружена только у двух препаратов данной группы, обладающих «особыми» свойствами: карведилола и небиволола [9,10] – представитель третьего поколения высокоселективных бета-адреноблокаторов. Это средство оказывает модулирующее влияние в отношении высвобождения NO эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией. При этом индуцируется эндотелийзависимая релаксация коронарных артерий. Мягко снижается пред- и постнагрузка, конечно-диастолическое давление в левом желудочке, устраняется диастолическая дисфункция сердца.

Диуретики. Имеются данные, доказывающие, что индапамид обладает эффектами, позволяющими, помимо диуретического действия, оказывать прямое вазодилатирующее влияние за счет своих антиоксидантных свойств, повышая биодоступность NO, уменьшая его разрушение. Комбинированное лечение иАПФ и индапамида сопровождалось увеличением базального освобождения NO.

Блокаторы рецепторов к эндотелину. На сегодняшний день наиболее изученным препаратом данной группы является босentan. Механизм действия препарата связан с блокадой рецепторов к эндотелину А-типа, расположенных на гладкомышечных клетках артериальной стенки и ответственных за вазоконстрикцию (Nilsson T. et al., 1997). Вследствие блокады рецепторов значительно ослабляется действие эндотелина на сосудистую стенку, происходит её расслабление, увеличение просвета сосуда и нормализация регионарного кровотока в перфузируемой данной артерией области (Moreau P. et al., 1997). Важным является факт, что босentan эффективен при пероральном приёме (Bohm F. et al., 2005).

Эстрогены. С возрастом показатели ЭЗВД закономерно снижаются, в среднем на 0,21% в год у мужчин и на 0,4% у женщин, достигших менопаузы (Celermajer D.S. et al., 1994) [28]. Ухудшение функции эндотелия у женщин в климактерическом периоде может объясняться возрастанием уровня ЛПНП, особенно окисленной фракции. Именно этим, по всей вероятности, объясняется тот факт, что по достижении менопаузы в женской популяции резко возрастает заболеваемость ИБС и в возрасте старше 55 лет показатели заболеваемости у мужчин и женщин практически идентичны. Заместительная терапия эстрогенами приводит к увеличению показателей ЭЗВД (Squadrito F. et al., 2002) и улучшению функционального состояния эндотелия.



Перспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) показало, что антиишемический эффект эстрогенов связан с улучшением эндотелиальной функции и активацией синтеза эндотелием простаглицина. Однако исследование не доказало благоприятного влияния ГЗТ на первичную профилактику ИБС. Эти результаты частично можно объяснить эффектами прогестерона, который поражает эндотелий-зависимую вазодилатацию коронарных артерий. Несмотря на то, что эстрогены проявляют ряд эндотелий-зависимых эффектов, связанных с вазодилатацией и NO, известно также их протромботическое и провоспалительное действие, что может нейтрализовать другие положительные эффекты.

Донаторы оксида азота. Применение данных препаратов для коррекции дисфункции эндотелия теоретически было обосновано сразу же после идентификации химической структуры эндотелиального релаксирующего фактора – оксида азота. Известно, что оксид азота в организме человека синтезируется из аминокислоты L-аргинина [20], под влиянием ферментов NO-синтаз (NOS). Таким образом, эта незаменимая аминокислота является субстратом для синтеза NO. Установлено, что применение L-аргинина подавляет активацию и адгезию лейкоцитов к эндотелию. Ингибирует синтез протеинов адгезии: VCAM-I, MCP-I. Эффективно снижает продукцию и концентрацию свободных радикалов в плазме и тканях (NO – наиболее мощный эндогенный антиоксидант). Подавляет синтез эндотелина-I – наиболее мощного эндогенного вазоконстриктора, стимулятора пролиферации и миграции миоцитов сосудистой стенки [34]. Препятствует избыточному накоплению внеклеточного матрикса. Ингибирует синтез асимметричного диметиларгинина - фактора риска ИБС, мощнейшего эндогенного стимулятора оксидантного стресса. Уменьшает адгезию тромбоцитов.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке Украины представлен новый препарат в инфузионной форме и в виде раствора для перорального применения – Тивортин компании «Юрия-Фарм», действующим веществом которого является аминокислота L-аргинин, являющаяся непосредственным субстратом синтеза NO.

Тивортин®. Действующее вещество: L-аргинина гидрохлорид.

Лекарственная форма: р-р для инфузий во флаконах 100 мл.

Доза: 100 мл раствора содержат 4,2 г (20 ммоль) аргинина.

Тивортин®. Действующее вещество: L-аргинина гидрохлорид.

Лекарственная форма: раствора для перорального применения во флаконах по 100 и 200 мл.

Доза: 5 мл раствора содержат L- аргинина аспартата 1 г (L- аргинина -0.57 г, кислоты аспарагиновой – 0.43 г).

Эффекты тивортина: Уменьшение степени эндотелиальной дисфункции (стимуляция образования NO). Антиоксидантное действие (угнетение синтеза диметиларгинина – мощного прооксиданта). Гипоаммониемическое действие (активация синтеза мочевины). Способствует

утилизации глюкозы при физической нагрузке, уменьшает лактат-ацидоз. Повышает содержание в крови инсулина. Дезинтоксикационный эффект. Способствует улучшению настроения, повышению активности, инициативности и выносливости за счет стимуляции продукции соматотропного гормона гипофиза. Активирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, увеличивает число и функциональную активность Т-хелперов.

Области лечебного применения Тивортина®.

- Кардиология.
- Пульмонология.
- Интенсивная терапия.
- Гепатология.
- Клиника инфекционных болезней.
- Акушерство.
- Эндокринология.

ВЫВОДЫ

1. Эндотелий сосудов является единым органом, регулирующим гемодинамику и перфузию соответственно потребностям каждого органа или ткани.

2. Основным рычагом влияния эндотелия является выделение ряда биологически активных веществ.

3. От адекватного функционирования эндотелиоцитов зависят тонус сосудов (общее сосудистое сопротивление, артериальное давление), атерогенность сосудистой стенки, активность тромбоцитов и свертывающей системы крови, воспалительного, оксидантного процесса, а также структурная сохранность слоев сосудистой стенки и проявления атерогенеза.

4. Нарушение регуляторных влияний ведет к изменениям в органах и системах, которые служат патогенетической основой для многих патологических процессов, таких как церебро- и кардиоваскулярная патология.

5. Уменьшение повреждения, коррекция и поддержание адекватного функционирования эндотелия является одной из наиболее актуальных задач современной терапии сосудистой патологии.

6. Тивортин обладает высокой эффективностью, благоприятным профилем безопасности, что позволяет считать его рациональным выбором коррекции эндотелиальной дисфункции в комбинации с базисной терапией основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. Плеотропные эффекты статинов – Рос. мед. журн. – 2001. – Т. 9, №13. – С. 578-582.
2. Беркович О.А. Влияние терапии фенофибратом на эндотелиальную дисфункцию у больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте / Беркович О.А., Баженова Е.А., Волкова Е.В. - Терапевт. арх. - 2002. - Т. 74, №1. - С. 43 - 47.
3. Гильмутдинова Л.Т. Влияние эпросартана в комбинации с правастатином на некоторые показатели эндотелиальной функции у больных с метаболическим синдромом / Гильмутдинова Л.Т., Сыртланова Э.Р. - Кардиология. - 2004. - Т. 44, №12. - С. 47 - 50.
4. Кремкова М.М. Сравнительная оценка влияния валсартана и лизиноприла на эндотелиальную функцию плечевой артерии у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q / Кремкова М.М., Грачев А.В., Аляви Б.А. - Рос. кардиол. журн. - 2005. - №1. - С. 55 - 59с.



5. *Мусуралиева Д.И.* Влияние терапии антагонистом рецепторов к ангиотензину II валсартаном, ингибитором АПФ квинаприлом и их комбинацией на функцию эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью - автореф. дис. канд. мед. наук. - М., 2003. - 27 с.
6. *Небиеридзе Д.В.* Антигипертензивная эффективность дилтиазема и его влияние на эндотелиальную функцию у мужчин с мягкой и умеренной артериальной гипертензией / *Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Метельская В.А.* - Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. - 2004. - Т. 3, №1. - 4 - 9с.
7. *Ситникова М.Ю.* Фармакологическая защита эндотелия в рамках стандартной терапии хронической сердечной недостаточности / *Ситникова М.Ю., Иванов С.Г., Хмельницкая К.А.* - Бюл. НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова. - 2004. - Т. 2, №1. - С. 101 - 108.
8. *Ситникова М.Ю.* Влияние терапии метопрололом-CR/XL на состояние эндотелия, некоторые показатели атеросклероза и системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / *Ситникова М.Ю., Хмельницкая К.А., Иванов С.Г.* - Журн. Сердеч. недостаточность. - 2002. - Т. 3, №4. - 169 - 171с.
9. *Соболева Г.Н.* Влияние небиволола на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии и суточный профиль АД у больных гипертонической болезнью / *Соболева Г.Н., Рогоза А.Н., Бузиачвили Ю.И.* - Кардиология. - 2001. - Т. 41, №11. - 27 - 30 с.
10. *Усманов Р.И.* Дисфункция эндотелия и ремоделирование левого желудочка при сердечной недостаточности и их коррекция небивололом / *Усманов Р.И., Нуритдинова Н.Б., Зуева Е.Б.* - Рос. кардиол. журн. - 2002. - №2. - 38 - 41с.
11. *Шарапова С.П.* Показатели эндотелиальной функции у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, их динамика под влиянием фозиноприла натрия - автореф. дис. канд. мед. наук. - Уфа, 2004. - 24 с.
12. *Шумейко Е.А.* Липидные и нелипидные эффекты аторвастатина у больных острыми коронарными синдромами - автореф. дис. канд. мед. наук. - Тюмень, 2004. - 20 с.
13. *Яковлев В.М.* Влияние терапии эналаприла малеатом на функцию сосудистого эндотелия и тромбоцитарно-эндотелиальные взаимосвязи у больных гипертонической болезнью / *Яковлев В.М., Семенкин А.А., Юдин С.М.* - Терапевт. арх. - 2000. - Т. 72, №1. - 40 - 44с.
14. *Bogaty P.* Effect of atorvastatin on exercise-induced myocardial ischemia in patients with stable angina pectoris / *Bogaty P., Dagenais G.R., Poirier P.* - Am. J. Cardiol. - 2003. - Vol. 92, №10. - 1192 - 1195p.
15. *Bohm F.* The endothelin-1 receptor antagonist bosentan protects against ischaemia/reperfusion-induced endothelial dysfunction in humans / *Bohm F., Settegren M., Gonon A.T.* - Clin. Sci. - 2005. - Vol. 108, №4. - P. 357 - 363.
16. *Duvall W.L.* Endothelial dysfunction and antioxidants / *Duvall W.L.* - Mt. Sinai J. Med. - 2005. - Vol. 72, №2. - 71 - 80p.
17. *Erbs S.* Improvement of peripheral endothelial function by acute vitamin C application: different effects in patients with coronary artery disease, and dilated cardiomyopathy / *Erbs S., Gielen S., Linke A.* - Am. Heart J. - 2003. - Vol. 146, №2. - 280 - 285p.
18. *Hinderliter A.L.* Assessing endothelial function as a risk factor for cardiovascular disease / *Hinderliter A.L., Caughey M.* - Curr. Atheroscler. Rep. - 2003. - Vol. 5, №6. - 506 - 513p.
19. *Ito M.K.* The effects of converting from simvastatin to atorvastatin on plasminogen activator inhibitor type-1 / *Ito M.K.* - J. Clin. Pharmacol. - 2001. - Vol. 41, №7. - 779 - 782p.
20. *Kawano H.* Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine administration: possible role of oxidative stress / *Kawano H., Motoyama T., Hirai N.* - Atherosclerosis. - 2002. - Vol. 161, №2. - 375 - 380 p.
21. *Liem A.* Secondary prevention with folic acid: effects on clinical outcomes / *Liem A., Reynierse-Buitenwerf G.H., Zwinderman A.H.* - J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 41, №12. - 2105 - 2113p.
22. *Mangoni A.A.* Short-term oral folic acid supplementation enhances endothelial function in patients with type 2 diabetes / *Mangoni A.A., Sherwood R.A., Asonganyi B.* - Am. J. Hypertens. - 2005. - Vol. 18, №2, pt 1. - 220 - 226p.
23. *Nagaya N.* Green tea reverses endothelial dysfunction in healthy smokers / *Nagaya N., Yamamoto H., Uematsu M.* - Heart. - 2004. - Vol. 90, №12. - 1485 - 1486p.
24. *Neunteufl T.* Contribution of nicotine to acute endothelial dysfunction in long-term smokers / *Neunteufl T., Heher S., Kostner K.* - J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol. 39, №2. - 251 - 256 p.
25. *Pepine C.J.* Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on transient ischemia: the Quinapril Anti-Ischemia and Symptoms of Angina Reduction (QUASAR) trial / *Pepine C.J., Rouleau J.L., Annis K.* - J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 42, №12. - 2049 - 2059 p.
26. *Rodriguez J.A.* Dietary supplementation with vitamins C and E prevents downregulation of endothelial NOS expression in hypercholesterolemia in vivo and in vitro / *Rodriguez J.A., Grau A., Eguinoa E.* - Atherosclerosis. - 2002. - Vol. 165, №1. - 33 - 40 p.
27. *Silvestro A.* Vitamin C prevents endothelial dysfunction induced by acute exercise in patients with intermittent claudication / *Silvestro A., Scopacasa F., Oliva G.* - Atherosclerosis. - 2002. - Vol. 165, №2. - 277 - 284p.
28. *Squadrito F.* The effect of phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium-dependent vasodilatation in postmenopausal women / *Squadrito F., Altavilla D., Morabito N.* - Atherosclerosis. - 2002. - Vol. 163, №2. - 339 - 347p.
29. *Takase H.* Antihypertensive therapy prevents endothelial dysfunction in chronic nitric oxide deficiency. Effect of verapamil and trandalopril / *Takase H., Moreau P., Kung C.F.* - Hypertension. - 1996. - Vol. 27, №1. - 25 - 31p.
30. *Teragawa H.* Effect of alcohol consumption on endothelial dysfunction in men with coronary artery disease / *Teragawa H., Fukuda Y., Matsuda K.* - Atherosclerosis. - 2002. - Vol. 165, №1. - 145 - 152p.
31. *Tousoulis D.* Effects of atorvastatin on reactive hyperemia and inflammatory process in patients with congestive heart failure / *Tousoulis D., Antoniadou C., Bosinakou E.* - Atherosclerosis. - 2005. - Vol. 178, №2. - 359 - 363p.
32. *Tsimihodimos V.* Fenofibrate: metabolic and pleiotropic effects / *Tsimihodimos V., Miltiadous G., Daskalopoulou S.S.* - Curr. Vasc. Pharmacol. - 2005. - Vol. 3, №1. - 87 - 98p.
33. *Vita J.A.* Effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelial vasomotor function in patients with coronary artery disease / *Vita J.A., Yeung A.C., Winniford M.* - Circulation. - 2000. - Vol. 102, №8. - 846 - 851p.
34. *Wassmann S.* Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition on coronary endothelial function / *Wassmann S., Faul A., Hennen B.* - Circ. Res. - 2003. - Vol. 93, №9, 98 - 103p.
35. *Watts K.* Exercise training normalizes vascular dysfunction and improves central adiposity in obese adolescents / *Watts K., Beye P., Sitaricas A.J.* - Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 43, №10, 1823 - 1827 p.
36. *Widlansky M.E.* Effects of black tea consumption on plasma catechins and markers of oxidative stress and inflammation in patients with coronary artery disease / *Widlansky M.E., Duffy S.J., Hamburg N.M.* - Free Radic. Biol. Med., 2005. - Vol. 38, №4, 499 - 506 p.

Сведения об авторах:

Авраменко Н.Ф., к.мед.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЗГМУ.

Сыволап В.В., д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ЗГМУ.

Григорьева З.Е., к.мед.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЗГМУ.

Олейник А.И., к.мед.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЗГМУ.

Лихасенко И.В., к.мед.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЗГМУ.

Поливода С.В., к.мед.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЗГМУ.

Адрес для переписки: Авраменко Н.Ф., 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26, ЗГМУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными. Тел.: (0612) 34-92-31