

А.Е. Березин

Березин Александр Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 2 1-го медицинского факультета Запорожского государственного медицинского университета

# Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярных заболеваний: перспективы фармакологической коррекции донаторами оксида азота

## Введение

В соответствии с современными представлениями, дисфункцию эндотелия (ДЭ) определяют как аномальную, преимущественно вазоконстрикторную, аутопаракринную реакцию сосудистой стенки в ответ на влияние различных по своему происхождению потенциально вазодилатирующих факторов (как механических, так и гуморальных (Zeiger A.M. et al., 1994; Hirata Y. et al., 2010)). Первоначально ДЭ описана как парадоксальная реакция определенных участков артерий, в основном коронарных (Furchgott R.F., Zawadzki J.V., 1980), в последующем установлен системный характер этого феномена (Ludmer P.L. et al., 1986; Nabel E.G. et al., 1988; Zeiger A.M. et al., 1991).

В течение последних трех десятилетий ДЭ стали рассматривать одновременно как фундаментальный фактор риска формирования и прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний, а также как триггерный и интегральный механизм реализации микро- и макроваскулярных осложнений для широкого спектра состояний, включая аутоиммунные, инфекционные, ревматические, онкологические и эндокринные заболевания (Drexler H., Zeiger A.M., 1991; Березин А.Е., 2015а). К настоящему времени установлено, что ДЭ обладает высоким прогностическим значением в отношении риска общей смерти и серьезных кардиоваскулярных событий для широкой категории пациентов, включая лиц с относительно низким исходным уровнем риска, независимо от их возраста, гендерной принадлежности, отношения к курению или употреблению алкоголя (Березин А.Е., 2015б; в). Более того, ДЭ, вероятно, является биологической мишенью для фармакологического вмешательства, а мониторинг выраженности нарушений механических качеств эндотелия сосудов, возможно, окажется полезным для проведения биомаркерконтролируемой терапии (Briasoulis A. et al., 2012; Березин А.Е., 2015; Stevens K.K. et al., 2015).

Настоящая лекция посвящена обсуждению роли ДЭ в патогенезе кардиоваскулярных заболеваний и возможностям

фармакологической коррекции с помощью донаторов оксида азота (NO).

## Молекулярные механизмы формирования ДЭ

К настоящему времени установлено, что васкулярный эндотелий оказывает важную роль в трансдукции сигналов различных нейрогуморальных систем на субэндотелиальные структуры, обеспечивая динамическое равновесие между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами, а также регулирует рост и пролиферацию субэндотелиальных клеток различного происхождения, опосредует тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз, сосудистую проницаемость и механические качества сосудистой стенки в целом (Березин А.Е., 2015б).

Функция эндотелия модулируется комплексом взаимосвязанных аутопаракринных факторов (таблица). В настоящее время большое внимание уделяют эндотелийзависимым механизмам регуляции сосудистого тонуса (в частности NO) и структуре васкулярного микроокружения (Березин А.Е., Кремзер А.А., 2015; Brittan M. et al., 2015; Davis G.E. et al., 2015; Saad M.I. et al., 2015). В физиологических условиях преобладает освобождение вазорелаксирующих факторов, которые за счет низкого уровня NO поддерживают состояние вазодилатации. При этом NO оказывает разнообразное биологическое влияние, часто зависящее от вида ткани (рис. 1).

Источником NO является условно незаменимая алифатическая аминокислота аргинин, которая в физиологических условиях у взрослых вырабатывается в доста-

Таблица Основные функции эндотелия и их модуляторы

Функции эндотелия	Основные модуляторы
Атромбогенность сосудистой стенки	NO, t-PA, тромбомодулин и другие факторы
Тромбогенность сосудистой стенки	Фактор Виллебранда, PAI-1, PAI-2 и другие факторы
Регуляция адгезии лейкоцитов	P-селектин, E-селектин, ICAM-1, VCAM-1 и другие молекулы адгезии
Регуляция тонуса сосудов	Эндотелин, NO, PGI-2 и другие факторы
Регуляция роста сосудов	VEGF, FGFb и другие факторы
Репарация васкулярного повреждения	Эндотелиальные прогениторные клетки, эндотелиальные активированные микрочастицы

t-PA – тканевой активатор плазминогена (tissue-type plasminogen activator); ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии-1 (intercellular adhesion molecule-1); VCAM-1 – молекула адгезии сосудистых клеток-1 (vascularization cellular adhesion molecule-1); VEGF – васкулярный эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor); FGFb – фактор роста фибробластов; PAI – ингибитор активатора плазминогена (plasminogen activator inhibitor).

Рис. 1



Биологические эффекты NO

точном количестве. В то же время у детей, подростков, лиц пожилого возраста и больных людей синтез аргинина часто недостаточен. Биосинтез аргинина осуществляется из цитруллина под воздействием аргининсукцинатсинтазы и аргининсукцинатаз. L-аргинин является одним из ключевых метаболитов в процессах азотистого обмена и субстратом NO-синтазы в синтезе NO.

ДЭ является одним из наиболее ранних этапов в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и системного атеросклероза. Отметим, что нарушения эндотелийзависимой вазодилатации коронарных сосудов, повышение концентрации эндотелина-1 и ангиотензина II в плазме крови могут играть существенную роль в реализации механизма остановки кровообращения при ишемии — реперфузии.

При этом центральную роль в возникновении ДЭ играет нарушение биодоступности NO вследствие недостаточной его продукции из L-аргинина, повышенной деградации или ухудшения диффузии к клеткам-мишеням (рис. 2). Наибольшее значение в снижении эндотелийзависимой вазодилатации придает внутриклеточному окислительному стрессу. Установлено, что свободнорадикальное окисление резко снижает продукцию эндотелиоцитами NO, который подвергается деградации супероксид- и пероксиданионами. Пероксиданион (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) способен быстро реагировать с NO и образовывать чрезвычайно реактивное промежуточное соединение пероксинитрит (ONOO). Последний модифицируется в пероксинитровую кислоту, которая, будучи нестойким соединением, образует гидроксильный радикал (O<sup>-</sup>). Эта реакция лежит в основе процессов окисления липидов мембран сосудистой стенки и форменных элементов крови. С другой стороны, активация локальной ренин-ангиотензиновой системы способствует

индукции ДЭ путем накопления в эндотелии эндоперексидей главным образом через ангиотензин II-опосредованную активацию аденозиндифосфата. Таким образом, нарушение функции эндотелия является вторичным по отношению к активации оксидаз. Предполагается также, что ведущую роль в нарушении функции эндотелия играет неконтролируемый кальциевый ток, способствующий формированию аномального ответа сосуда на действующие физиологические стимулы. Не исключено, что генетический полиморфизм эндотелиальной NO-синтазы, нарушения его экспрессии, разобщение эндотелиального протеина G и рецепторов к NO-синтазе, а также супрессия ее активности и инактивация продуцируемого эндотелиоцитами NO продуктами свободнорадикального окисления липидов и белков могут рассматриваться в качестве дополнительных факторов формирования ДЭ (Anderssohn M. et al., 2010).

В настоящее время имеются данные о существовании не только ДЭ сосудов, но и о нарушении интегративной функции эндокарда. Получены экспериментальные доказательства паракринного влияния эндокардиального эндотелия на продолжительность фаз сокращения и расслабления миокарда желудочков. Действительно, NO эндокардиального происхождения обладает не только вазодилатирующим свойством, но и может реализовывать отрицательное инотропное действие в отношении миокарда желудочков в целом. NO диффундирует через эндокард и оказывает местное влияние на сосудистую стенку не только при острой коронарной недостаточности, но и во всех ситуациях, сопровождающихся высоким напряжением стенки сердца и объемной перегрузкой.

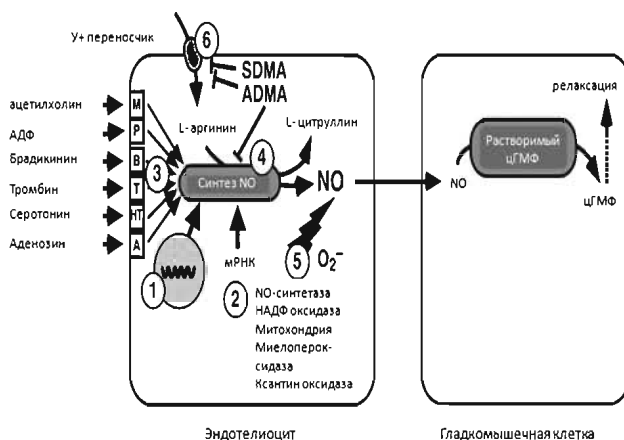
Таким образом, ДЭ носит генерализованный характер и рассматривается как самостоятельный фактор риска возникновения и прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний. При этом существуют

доказательства независимой ассоциации традиционных факторов кардиоваскулярного риска (возраст, мужской пол, курение, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет) и вероятности детекции ДЭ в общей популяции. Кроме того, многие коморбидные состояния (аутоиммунные, ревматические, инфекционные, паразитарные и онкологические заболевания, наследственные и приобретенные коагулопатии, эклампсия, гемолитическая анемия и др.) непосредственно связаны с формированием ДЭ через локальные и системные провоспалительные механизмы, оказывающие влияние на репарацию эндотелиальной выстилки артерий (Березин А.Е., 2015а).

### L-аргинин как прекурсор NO

Известно, что L-аргинин является основным источником эндогенного NO. Кальций- и кальмодулинзависимые конститутивные NO-синтазы обеспечивают окисление терминального атома азота гуанидина в L-аргинине (Hermap A.G., Moncada S., 2005). К настоящему времени известны три основные формы NO-синтазы: нейрональная, эндотелиальная и индуцибельная (моноклеварная или макрофагальная). Нейрональная и эндотелиальная NO-синтазы обладают стабильной активностью, тогда как активность индуцибельной NO-синтазы регулируется цитокинами в достаточно широком диапазоне (Tousoulis D. et al., 2010). Доступность L-аргинина для эндотелиальной NO-синтазы рассматривают как одно из определяющих условий продукции эндогенного NO. Действительно, добавление L-аргинина способствует улучшению функции эндотелия независимо от иных причин, вызвавших снижение биодоступности NO (Pollock J.S. et al., 1991; Böger R.H. et al., 1995; Bode-Böger S.M. et al., 1998). Выявленный феномен получил название «L-аргининовый парадокс» и инициировал исследования, позволившие объяснить его появление (Böger R.H., Bode-Böger S.M., 2001). Оказалось, что последний обеспечивается низкими концентрациями метилированного аналога L-аргинина — асимметричным диметиларгинином (asymmetric dimethylarginine — ADMA), основная биологическая роль которого сводится к конкурентному ингибированию эндотелиальной NO-синтазы (Vallance P. et al., 1992). При этом циркулирующий эндогенный ADMA способствует сдвигу реакции образования L-аргинина в направлении последнего (Tsikas D. et al., 2000; Druhan L.J. et al., 2008). Причем даже незначительные изменения концентрации ADMA в плазме крови оказались вполне достаточными для манифестации клинически значимого нарушения регуляции сосудистого тонуса (Cardounel A.J. et al., 2007). В дальнейшем ADMA метаболизируется диметиларгининдиметиламиногидролазой (ДДАГ) до L-цитруллина и диметиламина. У человека описаны две изоформы ДДАГ, распределение которых в тканях вариабельно и зависит от вида последних (Leiper J.M. et al., 1999; Anderssohn M. et al., 2010).

Рис. 2



Роль L-аргинина и NO в регуляции сосудистого тонуса (модифицировано по: Anderssohn M. et al., 2010)

SDMA — симметричный диметиларгинин (symmetric dimethylarginine); цГМФ — циклический гуанидинмонофосфат. Цифрами обозначены ключевые этапы формирования ДЭ: 1 — полиморфизм гена NO-синтазы; 2 — нарушения экспрессии гена NO-синтазы; 3 — разобщение субъединиц рецептора сигнального G-протеина; 4 — снижение энзиматической продукции NO-синтазы; 5 — деградация NO свободными радикалами.

Рис. 3



Установлено, что супрессия изоформ ДДАГ также сопровождается появлением ДЭ, повышением сопротивления легочных и периферических артерий, снижением объемной скорости мозгового и почечного кровотока, а также повышением уровня артериального давления, развитием инсулинорезистентности и утолщением интимо-медиального сегмента артерий (Dayoub H. et al., 2003; Leiper J. et al., 2007; Dayoub H. et al., 2008; Hu X. et al., 2009). Причем оказалось, что снижение активности ДДАГ развивается в ответ на постпрандиальную гиперлипидемию, гипергликемию и курение (Hasegawa K. et al., 2007; Wang D. et al., 2007; Ellger B. et al., 2008).

Таким образом, L-аргинин проявляет доказанное влияние в отношении эндогенного синтеза прекурсоров NO и потенцирует биологические эффекты последнего.

### Диагностическая и прогнозируемая ценность эндогенных конкурентных ингибиторов эндотелиальной NO-синтазы у пациентов с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями

Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что эндогенные конкурентные ингибиторы эндотелиальной NO-синтазы ADMA и ДДАГ могут быть рассмотрены как маркеры ДЭ с вероятным диагностическим и прогностическим потенциалом. Действительно, концентрация ADMA в плазме крови является одним из наиболее ранних маркеров атеросклероза (Böger R.H., 2003). В проспективных клинических исследованиях уста-

новлено наличие устойчивой корреляционной взаимосвязи между содержанием ADMA и ДДАГ, с одной стороны, и частотой серьезных сердечно-сосудистых событий и общей смерти, с другой, в популяциях пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. К последним относят лиц, подвергаемых процедуре гемодиализа, больных, находящихся в отделениях реанимации, а также пациентов с острым инфарктом миокарда и острым коронарным синдромом (Nijveldt R.J. et al., 2003; Zeller M. et al., 2008). Кроме того, высокая прогнозируемая ценность ADMA в отношении неблагоприятных клинических исходов доказана и для других популяций пациентов с несколько меньшим уровнем сердечно-сосудистого риска, а именно: лиц со стабильной ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, хронической болезнью почек, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, сахарным диабетом (Mittermayer F. et al., 2006; Dückelmann C. et al., 2007; Krzyzanowska K. et al., 2007; Meinitzer A. et al., 2007).

### Фармакологические подходы к восстановлению функции эндотелия

Васкулярную протекцию, направленную на восстановление функции эндотелия, рассматривают как результативный и привлекательный метод повышения эффективности лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. К настоящему времени реверсия ДЭ отмечена при применении ряда немедикаментозных и медикаментозных методов лечения (рис. 3). К перспективным методам лечения относят введение экзогенного L-аргинина (Hirata Y. et al., 2010). Последний продемонстрировал не только вазопротекторную и антигипертензивную активность,

но и клинически значимые биологические эффекты, касающиеся стимуляция репаративных процессов, антиагрегантного и иммуномодулирующего потенциала, а также противовоспалительный, антиоксидантный и антипролиферативный потенциал (Rodríguez P.C. et al., 2003; Lim H.K. et al., 2007; Ogino K. et al., 2011; Zhou L. et al., 2015). В этом контексте L-аргинин мог бы оказаться полезным в проведении адьювантной терапии при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, подготовке пациентов к проведению аортокоронарного шунтирования и иных процедурах реваскуляризации, профилактике феномена no-reflow и острой сердечной недостаточности после процедур реваскуляризации (Thengchaisri N. et al., 2006; Morris S.M.Jr., 2009; Jayaram R. et al., 2015). Не исключено наличие у L-аргинина способности улучшать утилизацию глюкозы тканями за счет снижения выраженности инсулинорезистентности, непосредственно связанной с провоспалительной активацией (Morris S.M.Jr., 2005; Bjelakovic G. et al., 2009; Zhou L. et al., 2015). Существуют доказательства благоприятного влияния длительного применения L-аргинина на состояние эндотелиальной функции артерий у пациентов пожилого возраста, что сопровождалось существенным снижением циркулирующего уровня провоспалительных цитокинов, таких как C-реактивный белок и интерлейкин-6 (Ellis A.C. et al., 2015). Кроме того, в клинических условиях применение L-аргинина препятствовало прогрессированию преэклампсии беременных за счет супрессии оксидативного стресса и улучшения функции эндотелия (Sankaralingam S. et al., 2010). Описан высокий клинически значимый антипролиферативный и кардиопротекторный потенциал L-аргинина, значение которых следует установить в крупных специально спланированных исследованиях (Heusch P. et al., 2010; Xu W. et al., 2015).

В этом контексте представляет интерес Тивомакс-Дарница — препарат L-аргинина в форме раствора во флаконах из медицинского полипропилена, производимых на современном оборудовании, что обеспечивает абсолютную герметичность, стерильность и апиrogenность раствора для внутривенной инфузии.

Кроме того, существуют некоторые возможности восстановления функции эндотелия с помощью мельдония (Lierpinsh E. et al., 2009). Последний представляет собой аналог γ-бутиробетаина и оказывает биологический эффект путем ингибирования синтеза карнитина, повышения интенсивности аэробного гликолиза, малатаспартатного челночного механизма и эффективности цикла Робертса, в результате чего достигается кардиопротекторное, антигипоксическое, антиангинальное, ангиопротекторное, антиоксидантное действие (Гацуря В.В., 1993; Амосова Е.Н., 2000). Кроме того, препарат стимулирует метаболические процессы, повышает умственную и физическую работоспособность, активизирует гуморальный и клеточный иммунитет, а также



оказывает вазопротекторный эффект (Sjakste N. et al., 2005). Можно допустить, что комбинированная метаболическая терапия на основе мельдония (Метамакс) и L-аргинина (Тивомакс-Дарница) могла бы благоприятно отразиться на эффективности антиангинальной терапии в целом, особенно у пациентов, не являющихся кандидатами для проведения urgentных реваскуляризационных вмешательств. Действительно, способность мельдония ингибировать карнитинзависимый транспорт ацил-КоА через мембраны митохондрий в сочетании с повышением эффективности внутриклеточной утилизации глюкозы лежит в основе цитопротекторных свойств препарата, обеспечивающих, в свою очередь, повышение выживания кардиомиоцитов при ишемическом и реперфузионном повреждении (Палеев Н.Р. и соавт., 2001). Кроме того, стимуляция синтеза NO на фоне повышения его биодоступности, реализующаяся за счет супрессии интенсивности свободнорадикального окисления, может оказывать благоприятное влияние в отношении механических качеств эндотелия (Савчук В.И. и соавт., 1991; Шутенко Ж.В. и соавт., 1991а;б).

В различных экспериментальных моделях мельдоний продемонстрировал антиишемическую, инотропную и антиоксидантную активность (Гацура В.В., 1993; Амосова Е.Н., 2000), а также способность ограничивать активность апоптоза (Палеев Н.Р. и соавт., 2001) и предотвращать нарушения электрической активности миокарда (Савчук В.И. и соавт., 1991). В ряде неконтролируемых исследований препарат улучшал клинический статус больных с сердечной недостаточностью, развившейся вследствие ишемической болезни сердца (Амосова Е.Н., 2000). Отмечено благоприятное влияние мельдония на липидный профиль и интенсивность свободнорадикального перекисного окисления липидов (Шутенко Ж.В. и соавт., 1991а; б). Вероятно, эти эффекты могут быть потенцированы путем сочетанного применения двух препаратов: Тивомакс-Дарница — L-аргинин, субстрат для синтеза NO, и Метамакс — стимулятор продукции NO с выраженными кардиопротекторными (цитопротекторными) свойствами.

Исходя из механизма действия двух вышеуказанных препаратов, вытекает, что они будут обеспечивать более существенное повышение биодоступности NO для молекулярных мишеней. Гипотетически резонно предположить, что этот эффект может иметь серьезное клиническое значение.

## Заключение

В заключение отметим, что возможности цитопротекторной метаболической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями могут быть существенным образом расширены за счет применения донаторов NO, таких как L-аргинин. Сочетание последних с мельдонием может быть рассмотрено как потенциально перспективное направление в отношении вос-

становления функции эндотелия у различных категорий пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

## Список использованной литературы

**Амосова Е.Н.** (2000) Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Укр. кардиол. журн., 4: 85–92.

**Березин А.Е.** (2015а) Биологические маркеры сердечно-сосудистых заболеваний. Ч. 3. Диагностическое и прогностическое значение биомаркеров в стратификации пациентов с кардиометаболическим риском. Lambert Academic Publishing GmbH, Москва, 307 с.

**Березин А.Е.** (2015б) Биологические маркеры сердечно-сосудистых заболеваний. Ч. 4. Диагностическое и прогностическое значение биомаркеров в стратификации пациентов с сердечной недостаточностью. Lambert Academic Publishing GmbH, Москва, 329 с.

**Березин А.Е.** (2015в) Биологические маркеры сердечно-сосудистых заболеваний. Ч. 6. Диагностическое и прогностическое значение биомаркеров в стратификации пациентов с кардиоренальным синдромом. Lambert Academic Publishing GmbH, Москва, 137 с.

**Березин А.Е., Кремзер А.А.** (2015) Содержание циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической природы с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология, 1: 14–22.

**Гацура В.В.** (1993) Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда. Антекс, Москва, 256 с.

**Палеев Н.Р., Порядин Г.В., Палеев Ф.Н., Санина Н.П.** (2001) Иммуные механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний. Кардиология, 10: 64–68.

**Савчук В.И., Новикова Е.Б., Жемерикан Е.Б. и др.** (1991) Экспериментальное и клиническое исследование коронарного кровообращения при применении милдроната. Кардиология, 1: 17–19.

**Шутенко Ж.В., Приедна И.А., Калвиныш И.Я., Лукевич Э.Я.** (1991а) Воздействие структурного аналога  $\gamma$ -бутиробетаина милдроната на карнитинзависимый метаболизм в динамике. Фармакол. токсикол., 1: 24–26.

**Шутенко Ж.В., Приедна И.А., Межалуке Р.Я. и др.** (1991б) Влияние ингибитора биосинтеза карнитина милдроната на некоторые показатели липидного обмена у крыс. Фармакол. токсикол., 2: 55–56.

**Anderssohn M., Schwedhelm E., Lüneburg N. et al.** (2010) Asymmetric dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction and a marker of cardiovascular disease and mortality: an intriguing interaction with diabetes mellitus. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 7(2): 105–118.

**Berezin A.E.** (2015) Endothelial Derived Micro Particles: Biomarkers for Heart Failure Diagnosis and Management. *J. Clin. Trial. Cardiol.*, 2(3): 1–3.

**Bjelakovic G., Sokolovic D., Ljiljana S. et al.** (2009) Arginase activity and magnesium levels in blood of children with diabetes mellitus. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.*, 20(4): 319–334.

**Bode-Böger S.M., Böger R.H., Kienke S. et al.** (1998) Chronic dietary supplementation with L-arginine inhibits platelet aggregation and thromboxane  $A_2$  synthesis in hypercholesterolaemic rabbits *in vivo*. *Cardiovasc. Res.*, 37(3): 756–764.

**Böger R.H.** (2003) Asymmetric dimethylarginine (ADMA) modulates endothelial function — therapeutic implications. *Vasc. Med.*, 8(3): 149–151.

**Böger R.H., Bode-Böger S.M.** (2001) The clinical pharmacology of L-arginine. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 41: 79–99.

**Böger R.H., Bode-Böger S.M., Mügge A. et al.** (1995) Supplementation of hypercholesterolaemic rabbits with L-arginine reduces the vascular release of superoxide anions and restores NO production. *Atherosclerosis*, 117(2): 273–284.

**Briasoulis A., Tousoulis D., Androulakis E.S. et al.** (2012) Endothelial dysfunction and atherosclerosis: focus on novel therapeutic approaches. *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov.*, 7(1): 21–32.

**Brittan M., Hunter A., Boulberdaa M. et al.** (2015) Impaired vascular function and repair in patients with premature coronary artery disease. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, August 14 [Epub ahead of print].

**Cardounel A.J., Cui H., Samouilov A. et al.** (2007) Evidence for the pathophysiological role of endogenous methylarginines in regulation of endothelial NO production and vascular function. *J. Biol. Chem.*, 282(2): 879–887.

**Davis G.E., Norden P.R., Bowers S.L.** (2015) Molecular control of capillary morphogenesis and maturation by recognition and remodeling of the extracellular matrix: functional roles of endothelial cells and pericytes in health and disease. *Connect. Tissue Res.*, August 25 [Epub ahead of print].

**Dayoub H., Achan V., Adimoolam S. et al.** (2003) Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates nitric oxide synthesis: genetic and physiological evidence. *Circulation*, 108(24): 3042–3047.

**Dayoub H., Rodionov R.N., Lynch C. et al.** (2008) Overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase inhibits asymmetric dimethylarginine-induced endothelial dysfunction in the cerebral circulation. *Stroke*, 39(1): 180–184.

**Drexler H., Zeiher A.M.** (1991) regression of coronary endothelial dysfunction in man and its potential clinical significance. *Basic Res. Cardiol.*, 86(Suppl. 2): 223–232.

**Druhan L.J., Forbes S.P., Pope A.J. et al.** (2008) Regulation of eNOS-derived superoxide by endogenous methylarginines. *Biochemistry*, 47(27): 7256–7263.

**Düchelmann C., Mittermayer F., Haider D.G. et al.** (2007) Asymmetric dimethylarginine enhances cardiovascular risk prediction in patients with chronic heart failure. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27(9): 2037–2042.

**Ellger B., Langouche L., Richir M. et al.** (2008) Modulation of regional nitric oxide metabolism: blood glucose control or insulin? *Intensive Care Med.*, 34(8): 1525–1533.

**Ellis A.C., Patterson M., Dudenbostel T. et al.** (2015) Effects of 6-month supplementation with  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate, glutamine and arginine on vascular endothelial function of older adults. *Eur. J. Clin. Nutr.*, August 26 [Epub ahead of print].

**Furchgott R.F., Zawadzki J.V.** (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288(5789): 373–376.

**Hasegawa K., Wakino S., Tatematsu S. et al.** (2007) Role of asymmetric dimethylarginine in vascular injury in transgenic mice overexpressing dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2. *Circ. Res.*, 101(2): e2–e10.

**Herman A.G., Moncada S.** (2005) Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of atherosclerosis. *Eur. Heart J.*, 26(19): 1945–1955.

**Heusch P., Aker S., Boengler K. et al.** (2010) Increased inducible nitric oxide synthase and arginase II expression in heart failure: no net nitrite/nitrate production and protein S-nitrosylation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 299(2): H446–H453.

**Hirata Y., Nagata D., Suzuki E. et al.** (2010) Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease. *Int. Heart J.*, 51(1): 1–6.

**Hu X., Xu X., Zhu G. et al.** (2009) Vascular endothelial-specific dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1-deficient mice reveal that vascular endothelium plays an important role in removing asymmetric dimethylarginine. *Circulation*, 120(22): 2222–2229.

- Jayaram R., Goodfellow N., Zhang M.H. et al.** (2015) Molecular mechanisms of myocardial nitroso-redox imbalance during on-pump cardiac surgery. *Lancet*, 385(Suppl. 1): S49.
- Krzyzanowska K., Mittermayer F., Wolzt M., Scherthaner G.** (2007) Asymmetric dimethylarginine predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 30(7): 1834–1839.
- Leiper J., Nandi M., Torondel B. et al.** (2007) Disruption of methylarginine metabolism impairs vascular homeostasis. *Nat. Med.*, 13(2): 198–203.
- Leiper J.M., Santa Maria J., Chubb A. et al.** (1999) Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deiminases. *Biochem. J.*, 343 Pt. 1: 209–214.
- Liepinsh E., Vilskersts R., Zvejniece L. et al.** (2009) Protective effects of mildronate in an experimental model of type 2 diabetes in Goto-Kakizaki rats. *Br. J. Pharmacol.*, 157(8): 1549–1556.
- Lim H.K., Lim H.K., Ryou S. et al.** (2007) Mitochondrial arginase II constrains endothelial NOS-3 activity. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 293(6): H3317–H3324.
- Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L. et al.** (1986) Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N. Engl. J. Med.*, 315(17): 1046–1051.
- Meinitzer A., Seelhorst U., Wellnitz B. et al.** (2007) Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Clin. Chem.*, 53(2): 273–283.
- Mittermayer F., Krzyzanowska K., Exner M. et al.** (2006) Asymmetric dimethylarginine predicts major adverse cardiovascular events in patients with advanced peripheral artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 26(11): 2536–2540.
- Morris S.M.Jr.** (2005) Arginine metabolism in vascular biology and disease. *Vasc. Med.*, 10(Suppl. 1): S83–S87.
- Morris S.M.Jr.** (2009) Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginases. *Br. J. Pharmacol.*, 157(6): 922–930.
- Nabel E.G., Ganz P., Gordon J.B. et al.** (1988) Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation*, 77(1): 43–52.
- Nijveldt R.J., Teerlink T., Van Der Hoven B. et al.** (2003) Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin. Nutr.*, 22(1): 23–30.
- Ogino K., Takahashi N., Takigawa T. et al.** (2011) Association of serum arginase I with oxidative stress in a healthy population. *Free Radic. Res.*, 45(2): 147–155.
- Pollock J.S., Förstermann U., Mitchell J.A. et al.** (1991) Purification and characterization of particulate endothelium-derived relaxing factor synthase from cultured and native bovine aortic endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88(23): 10480–10484.
- Rodriguez P.C., Zea A.H., DeSalvo J. et al.** (2003) L-arginine consumption by macrophages modulates the expression of CD3 zeta chain in T lymphocytes. *J. Immunol.*, 171(3): 1232–1239.
- Saad M.I., Abdelkhalik T.M., Saleh M.M. et al.** (2015) Insights into the molecular mechanisms of diabetes-induced endothelial dysfunction: focus on oxidative stress and endothelial progenitor cells. *Endocrine*, August 14 [Epub ahead of print].
- Sankaralingam S., Xu H., Davidge S.T.** (2010) Arginase contributes to endothelial cell oxidative stress in response to plasma from women with preeclampsia. *Cardiovasc. Res.*, 85(1): 194–203.
- Sjakste N., Gutcaits A., Kalvinsh I.** (2005) Mildronate: an antiischemic drug for neurological indications. *CNS Drug Rev.*, 11(2): 151–168.
- Stevens K.K., Patel R.K., Mark P.B. et al.** (2015) Phosphate as a cardiovascular risk factor: effects on vascular and endothelial function. *Lancet*, 385(Suppl. 1): S10.
- Thengchaisri N., Hein T.W., Wang W. et al.** (2006) Upregulation of arginase by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> impairs endothelium-dependent nitric oxide-mediated dilation of coronary arterioles. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 26(9): 2035–2042.
- Tousoulis D., Koutsogiannis M., Papageorgiou N. et al.** (2010) Endothelial dysfunction: potential clinical implications. *Minerva Med.*, 101(4): 271–284.
- Tsikas D., Böger R.H., Sandmann J. et al.** (2000) Endogenous nitric oxide synthase inhibitors are responsible for the L-arginine paradox. 478(1–2): 1–3.
- Vallance P., Leone A., Calver A. et al.** (1992) Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 20(Suppl. 12): S60–62.
- Wang D., Gill P.S., Chabrashvili T. et al.** (2007) Isoform-specific regulation by N(G),N(G)-dimethylarginine dimethylaminohydrolase of rat serum asymmetric dimethylarginine and vascular endothelium-derived relaxing factor/NO. *Circ. Res.*, 101(6): 627–635.
- Xu W., Chen J., Lin J. et al.** (2015) Exogenous H2S protects H9c2 cardiac cells against high glucose-induced injury and inflammation by inhibiting the activation of the NF-κB and IL-1β pathways. *Int. J. Mol. Med.*, 35(1): 177–186.
- Zeiber A.M., Drexler H., Wollschläger H., Just H.** (1991) Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation*, 83(2): 391–401.
- Zeiber A.M., Schächinger V., Saubier B., Just H.** (1994) Assessment of endothelial modulation of coronary vasomotor tone: insights into a fundamental functional disturbance in vascular biology of atherosclerosis. *Basic. Res. Cardiol.*, 89(Suppl. 1): 115–128.
- Zeller M., Korandji C., Guillard J.C. et al.** (2008) Impact of asymmetric dimethylarginine on mortality after acute myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 28(5): 954–960.
- Zhou L., Sun C.B., Liu C. et al.** (2015) Upregulation of arginase activity contributes to intracellular ROS production induced by high glucose in H9c2 cells. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 8(3): 2728–2736.

Получено 31.08.2015

## Тестовые вопросы

### 1. Нарушения каких механизмов регуляции сосудистого тонуса лежат в основе развития ДЭ?

- аутопаракринных
- аутоиммунных
- гуморальных
- эндокринных

### 2. С современных позиций ДЭ можно рассматривать как:

- фактор риска формирования и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний
- механизм реализации микро- и макро-сосудистых осложнений
- биологическую мишень для фармакологического вмешательства

### 3. Какие процессы оказывают наибольшее влияние на нарушение биодоступности NO?

- оксидативный стресс
- провоспалительная активация
- метаболические нарушения
- все вышеперечисленные

### 4. Какие изоформы NO-синтазы непосредственно вовлечены в формирование ДЭ?

- нейрональная
- эндотелиальная
- индуцибельная
- все вышеперечисленные

### 5. К конкурентным ингибиторам эндотелиальной NO-синтазы относят:

- асимметричный диметиларгинин (ADMA)
- L-аргинин
- L-цитруллин
- диметиламин

### 6. К биологическим эффектам экзогенного L-аргинина относят:

- вазопротекторную активность
- репаративную активность
- антиоксидантный эффект
- все вышеперечисленное

### 7. К метаболическим эффектам экзогенного L-аргинина относят:

- улучшение метаболизма глюкозы тканями
- снижение продукции провоспалительных цитокинов
- супрессию оксидативного стресса

### 8. К преимуществам препарата Тивомакс-Дарница относят:

- абсолютную герметичность и стерильность раствора
- высокую апиrogenность раствора
- наличие коллапсирующего флакона
- все вышеперечисленное

### 9. Назовите биологические эффекты мельдония:

- кардиопротекторный
- антигипоксический
- антиангинальный

### 10. Назовите метаболические эффекты мельдония:

- мембраностабилизирующий
- антиапоптотический
- иммуномодулирующий

*Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua) или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»*

#### Контактные данные:

ФИО \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_

квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_