

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Довід про стан охорони здоров'я в Європі 2002 р. Європейське регіональне бюро ВООЗ. - Копенгаген, 2002. - 156 с.  
 2. Зяблов Ю.И., Округин С.А., Орлова С.Д. Возникновение, течение и ближайший исход острого инфаркта миокарда у мужчин и женщин// Клин. Медицина. - 2001 №11. С.26 - 28.  
 3. Зяблов Ю.И., Округин С.А., Орлова С.Д. Многолетние тренды заболеваемости, смертности и летальности от острых коронарных катастроф в открытой популяции Томска. Результаты наблюдения по программе "Регистр острого инфаркта миокарда" (1984-1998 гг.) Кардиология.-2001 Т.41, №7. С. 54-55.  
 4. Коваленко В.М., Дорогий А.П., Корнацький В.М. та ін. Смертність та інвалідність населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань – проблеми сучасності.// Укр. кард. Журнал.-2003. - №6. - С. 9 - 12.

5. Коваленко В.М., Криштопа Б.П., Корнацький В.М. Проблеми здоров'я та оптимізації медичної допомоги населенню України: К. - 2002.- с.62.  
 6. Крижанівський В.О. Діагностика та лікування інфаркту міокарда. К.: Фенікс, 2000.- 451с.  
 7. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращання (Аналітично-статистичний посібник) / Під ред. Коваленка В.М. - АМН України, інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска. – К. 2004. – 124 с.  
 8. Gersh B.J., Chesebro J.H., Clements I.P., Berger P.B. Acute myocardial infarction. Management and complications. In: Redfield M. M. Mayo Clinic Practic of Cardiology – 3rd edition. Mosby, NY, USA, 1996. p. 1257-1352.  
 9. Wong S.C., Sleppe L.A., Monrad E.S. et al. Absence of gender differences in clinical outcomes in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. A report from the SHOCK Trial Registry. //J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. Nov 1: - 38, (N5). P - 1395-401.

Шевченко О.С.

**ДИНАМІКА ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ ТА СУДИННО-РУШІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ В ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ СТАТИНАМИ ПРИ НАРОСТАННІ ТЯЖКОСТІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ**

**Харківський державний медичний університет**

ДИНАМІКА ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ ТА СУДИННО-РУШІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ В ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ СТАТИНАМИ ПРИ НАРОСТАННІ ТЯЖКОСТІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ – При оцінці показників функціонального стану ендотелію у хворих до терапії було встановлено, що у всіх хворих на ХСН була в наявності дисфункція ендотелію і наростання тяжкості перебігу захворювання супроводжується посиленням порушень авторегулюючої функції судин. Встановлено, що дисфункція ендотелію не залежала від рівня загального холестерину крові у хворих ХСН III ФК. Терапія статинами супроводжувалась значним поліпшенням судинно-рушійної функції ендотелію з достовірним зростанням ендотелійзалежної і ендотелінезалежної вазодилатації та об'ємної швидкості кровотоку.

ДИНАМІКА ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ ТА СОСУДОДВИГАТЕЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ В ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ СТАТИНАМИ ПРИ НАРОСТАННІ ТЯЖКОСТІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ – При оцінці показателів функціонального стану ендотелію до терапії у всіх хворих на ХСН діагностована дисфункція ендотелію і наростання тяжкості течія захворювання супроводжується посиленням порушень авторегулюючої функції судин. Встановлено, що дисфункція ендотелію не залежала від рівня загального холестерину крові у хворих ХСН III ФК. Терапія статинами супроводжувалась значним поліпшенням судинно-рушійної функції ендотелію з достовірним зростанням ендотелійзалежної і ендотелінезалежної вазодилатації та об'ємної швидкості кровотоку.

DYNAMICS OF LIPID PROFILE AND VASOMOTOR FUNCTION OF ENDOTHELIUM IN PROCESS OF THE STATINE TREATMENT AT INCREASE OF HEART FAILURE SEVERITY – The investigation of peripheral artery vasoreactivity condition, showed that endothelial dysfunction (criteria of endothelial-dependent vasodilatation) has been revealed in all patients with HF III FC and growth to gravity of the current of the disease is accompanied by aggravating the disturbances of autoregulation functions of vessels. It has been defined that endothelial dysfunction did not depend on total blood cholesterol in patients with HF III FC. The therapy by statine was accompanied by the expressed improvement of vasomotor function of endothelium with reliable increase endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation and volumetric velocity of blood flow.

**Ключові слова:** дисфункція ендотелію, ліпіди, проба з реактивною гіперемією, статини.

**Ключевые слова:** дисфункция эндотелия, липиды, проба с реактивной гиперемией, статины.

**Key words:** endothelial dysfunction, lipids, test with reactive hyperemia, statines.

**ВСТУП** Нині підвищену увагу приділяють дослідженням процесів порушення функції ендотелію при різних формах ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії та їх ускладнень. Стан ендотелію при цьому визначають як дисфункцію, яка проявляється порушенням процесів, забезпечення підтримки місцевого гомеостазу, судинного тону-

су і регуляції проліферації та міграції клітин крові в стінку судин [1, 2].

Механізми ендотеліальної дисфункції (ЕД) пов'язані зі зменшенням синтезу або збільшенням розпаду універсального біологічного ангіопротективного фактора – монооксиду азоту (NO) внаслідок оксидативного стресу. Оксид азоту викликає розслаблення гладеньких м'язів судин за рахунок зниження концентрації кальцію в цитоплазмі, що призводить до вазодилатації; чинить вплив на згортання крові, придушує агрегацію тромбоцитів і експресію молекул адгезії на моноцитах та нейтрофілах; запобігає структурним змінам, інгібуючи зріст і міграцію гладенько-м'язових клітин [3,4].

ЕД визначається як втрата ендотелієм бар'єрних властивостей, що супроводжується підсиленням проникності судинної стінки для багатих на холестерин ліпопротеїдів і макрофагів, і служить основою для розвитку атеросклеротичних змін в інтимі судини, здібності регулювати товщину судини і керувати процесами коагуляції і фібринолізу[5].

Встановлено [6,7], що дисліпідемія і фізична дія до активації процесів вільно-радикального окислення. При падає через ендотелій ліпідного профілю низької щільності (ЛПНЩ) піддаються окисленню і в інтимі проникають в основному найбільш атерогенні перекисно-модифіковані ЛПНЩ, які мають прямий цитотоксичний вплив. Прозводячи до ушкодження ендотелію, вони стимулюють адгезію моноцитів на його поверхні, взаємодіють з факторами згортання, активують експресію тромбопластину і інгібітора активації плазміногену, пригнічують продукцію вазодилаторів і посилюють продукцію вазоконстрикторів. Крім того, акумулюючись в субендотеліальному просторі, вони набувають властивостей макрофагів. Макрофаги секретують біологічно активні сполуки, включаючи хемотоксини, мітогени і фактори росту, які стимулюють міграцію із меді в інтимі гладенько-м'язових клітин і фібробластів, їх проліферацію, реплікацію і синтез сполучної тканини. Порушення продукції вазодилатуючих факторів в ендотелії реалізується в підвищенні реактивності мікросудин, яке виражається в посиленні відповіді на судинозвужуючі агенти [8].

Кровообіг передпліччя людини є адекватною моделлю для дослідження функціонального стану емкісних і резистентних судин in vivo. Підвищений кровотік призводить до виникнення "напруги зсуву" на ендотелій, котрий викликає зрушену деформацію ендотеліальних клітин. Цю деформацію сприймають чутливі до розтягнення іонні канали

ендотелію, що веде до збільшення вмісту кальцію в цитоплазмі і виділення ендотеліального фактора релаксації (ЕФР) [9]. Таким чином, метод механічної стимуляції ендотелію периферичних артерій підвищеним кровотоком після артеріальної оклюзії дає уяву про стан ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД).

Дослідження ЕЗВД плечової артерії у відповідь на збільшення напруження зсуву на ендотелій ультразвуком дозволяє оцінювати вазо- і органопротективні можливості фармакотерапії з позиції модуляції продукції NO. Корекцію ЕД поряд з контролем традиційних факторів ризику атеросклерозу потрібно розглядати як стратегічну лінію ефективного попередження серцево-судинних ускладнень.

Встановлено, що деякі види терапії чинять виразний вплив на функціональний стан ендотелію. Однократне застосування інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту, антиоксидантів, естрогенів, L-аргініну і антагоністів кальцієвих каналів сприяє частковому регресу ЕД [10, 11]. Відмічено, що використання статинів і фібрів у пацієнтів з ІХС також сприяє покращенню функції ендотелію [12,13,14].

У зв'язку з цим, метою цього дослідження є вивчення особливостей показників ліпідного обміну і функціонального стану ендотелію судин при прогресуванні серцевої недостатності та оцінка динаміки ліпідного профілю і судинно-рушійної функції ендотелію при лікуванні статинами.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ** В дослідження було включено 26 хворих на ІХС, ускладнену хронічною серцевою недостатністю II-III ФК (NYHA). Діагноз ІХС був верифікований на основі анамнезу і даних велоергометрії. Інфаркт міокарда в анамнезі був у 16 хворих (61,5 %). У 23 пацієнтів (88,0 %) на момент дослідження зафіксована стенокардія II-III функціонального класу (за Канадською класифікацією). У 22 пацієнтів (84,6 %) супровідною патологією була гіпертонічна хвороба. Діагностику і визначення тяжкості ХСН проводили на підставі типових скарг, даних анамнезу, об'єктивного огляду, оцінки результатів клінічного й інструментального обстеження хворих. Для підтвердження діагнозу ІХС визначали наявність інфаркту міокарда в анамнезі, ішемічних змін на ЕКГ та при Холтеровському моніторингу ЕКГ, ВЕМ, ЕхоКГ.

Хворі поділені на групи: перша – 14 хворих з ХСН II ФК, друга – 12 хворих на ХСН III ФК. Контрольна група складала 11 практично здорових людей. При аналізі розподілення за статтю і віком хворих, в групах, виявлено, що при ХСН II ФК 86,0 % складали чоловіки, а 14,0 % – жінки, середній вік хворих (62,2±1,9) року; при ХСН III ФК відсоток жінок дещо підвищився і склав 32,0 %, чоловіки склали 68,0 %, середній вік хворих – (66,4±2,2) року.

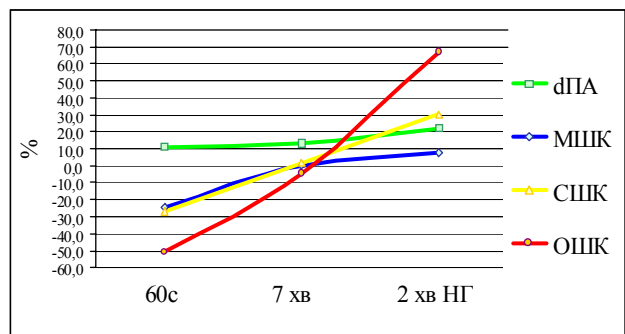
Серед пацієнтів першої групи у 78,0 % хворих визначений діастолічний варіант серцевої недостатності, систолічний і змішаний відповідно у 4,0 % і 18,0 % хворих. В другій групі зовсім інша картина – діастолічний варіант складав лише 8,0 %, систолічний – 53,0 % і змішаний варіант – 39,0 % хворих. Ці суттєві зміни пов'язані з превалюванням в цій групі хворих з післяінфарктним кардіосклерозом, більшим часом захворювання та тяжким його перебігом.

У хворих були оцінені показники ліпідного спектра сироватки крові і функціонального стану ендотелію судин до і після тримісячного курсу терапії препаратом "Вазіліп" (симвастатин), який призначали в дозі 20 – 40 мг на добу в доповнення до базисної терапії серцевої недостатності. У ролі базисної терапії використовували ацетилсаліцилову кислоту в дозі 125–175 мг на добу, діуретики, короткодіючі нітрати (за необхідністю) та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту. Критеріями винятку були тяжкі ураження печінки і нирок, гостре порушення мозкового кровообігу, гострий інфаркт міокарда, цукровий діабет в стадії декомпенсації, хронічні запальні захворювання.

Забір крові проводився вранці, після 12-годинного голодування. Визначали концентрацію рівнів загального холестерину (ЗХ) сироватки крові ензиматичним методом за допомогою наборів реактивів «Cholesterol liquicolor» фірми "Human", (Німеччина), виражали в ммоль/л; тригліцеридів сироватки крові ензиматичним колориметричним методом за допомогою наборів реактивів «Triglycerides GPO» фірми "Human", (Німеччина) для визначення концентрації тригліцеридів з антиліпідним фактором, значення виражали в ммоль/л; ЛПВЩ, використовуючи прицепітуючий реагент, стандарт фірми "Human" та набір для визначення загального холестерину «Cholesterol liquicolor» пероксидазним методом фірми "Human" (Німеччина).

Рівень ЛПДНЩ холестерину розраховували за формулою: ЛПДНЩ = ТГ/2,2 ммоль/л. Концентрація ЛПНЩ холестерину розраховувалась із набутих значень ЗХ, ЛПВЩ і ТГ згідно з Friedewa LD exel: ЛПНЩ = (ЗХ - ЛПВЩ - ТГ) / 2,2 ммоль/л. Коефіцієнт атерогенності розраховувався за формулою КА = (ЗХ - ЛПВЩ) / ЛПВЩ [15,16]. Типування гіперліпідемії проводилось за D. Fredrickson. Ліпідний спектр вивчали на імуноферментному мікроспектрофотометрі «StatFax 303 Plus».

Судинно-рушійну функцію ендотелію плечової артерії вивчали за допомогою дуплексного ультразвукового її сканування датчиком 7,5 МГц на апараті Ultramark 9 "ATL" (США) за методикою, описаною (Celermajer D.S. et al., 1992) [17,18]. Враховували діаметр плечової артерії (d), ступінь розширення судини у відсотках від початкового при проведенні постоклюзійної проби і на фоні приймання нітрогліцерину. Реєстрували максимальну швидкість кровотоку (МШК), середню швидкість (СШК) та об'ємну швидкість кровотоку (ОШК) (Рис.1).



Рисунком 1. Динаміка показників судинної авторегуляції в перебігу проби з реактивною гіперемією в нормі.

Стимулом, що викликає залежну від ендотелію дилатацію периферичних артерій, було тимчасове зупинення кровотоку в кінцівці. Діаметр судини і швидкість кровотоку вимірювали через 60 секунд (час максимальної дилатації артерії), 7 хвилин після декомпресії (час повернення величини кровотоку в напрямку його початкового рівня, незважаючи на сталість рівня артеріального тиску) (ЕЗВД) та через 2 хвилини після приймання нітрогліцерину (ендотеліозалежна вазодилатація (ЕНВД)). Реакцію плечової артерії вважали позитивною, коли збільшення її діаметра було більше 10 % від початкового рівня на першій хвилині і більш ніж на 20 % на фоні дії нітрогліцерину [19, 20].

Результати клініко-лабораторних досліджень оброблені статистично, в процесі їх аналізу застосовано принципи та методи параметричної та непараметричної статистики [21], кореляційний аналіз та кількісне моделювання стану функціональних систем [22], алгоритми яких містяться у стандартному наборі статистичного інструментарію ліцензованого програмного середовища "EXEL".

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

При дослідженні початкових рівнів ліпідного профілю у хворих першої і другої груп були виявлені діаметрально протилежні зміни. Якщо у хворих з ХСН II ФК визначалось

значне підвищення рівнів атерогених ліпопротеїдів і зменшення антиатерогених, то у хворих з ХСН III ФК рівні атерогених ліпопротеїдів були нижче рівнів контрольної групи (табл. 1).

**Таблиця 1. Показники ліпідного профілю у хворих з ХСН II – III ФК відносно контролю**

Показники ліпідного профілю	Контрольна група	Хворі з ХСН II ФК	Хворі з ХСН III ФК
ЗХ, (ммоль/л)	5,50±0,08	6,21±0,13**	4,79±0,23~
ЛПВЩ, (ммоль/л)	1,40±0,05	1,30±0,04	1,04±0,06**
ЛПНЩ, (ммоль/л)	1,81±0,10	2,00±0,12	1,33±0,11**
ЛПДНЩ, (ммоль/л)	0,69±0,03	0,90±0,05*	0,60±0,05
ЛПНЩ, (ммоль/л)	3,67±0,04	4,00±0,13	3,15±0,18~
КА, (ум.од.)	3,00±0,06	3,94±0,16*	3,85±0,14~

Примітки. \* – різниця показників з контролем достовірна (p<0,05), \*\* – різниця показників з контролем достовірна (p<0,005), ~ – різниця показників має тенденцію (p<0,1).

При оцінці показників функціонального стану ендотелію у хворих до терапії було встановлено, що у всіх хворих була в наявності дисфункція ендотелію. Приріст діаметра плечової артерії в динаміці проби на першій хвилині у хворих з ХСН II ФК складав (6,3±1,6) %, у хворих на ХСН III ФК – всього (2,7±1,2) % (рис. 2). Більш того у 6 % хворих першої і у 32 % хворих другої групи при проведенні проби виявлялась парадоксальна реакція, яка свідчить про більш виражену дисфункцію ендотелію.

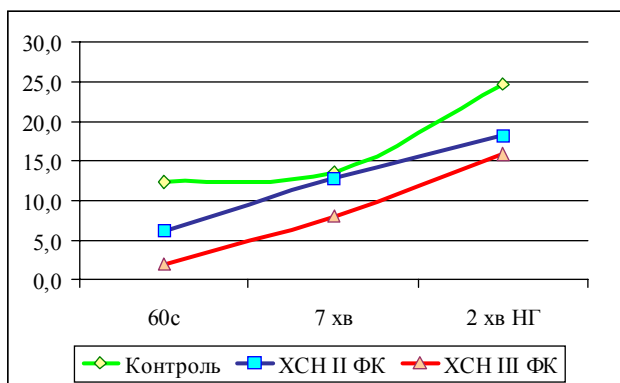


Рисунок 2. Динаміка діаметра плечової артерії під час проби з реактивною гіперемією в групах хворих і контролі відносно вихідних значень.

Імовірно, наявність вазоконстрикторної реакції пов'язано з тим, що в умовах порушень ліпідного обміну відбувається зниження вироблення або надмірне руйнування одного з основних вазодилаторів – оксиду азоту. Таким чином, спостерігається дисбаланс між синтезом вазодилаторних і вазоконстрикторних сполук, на користь останніх. З іншої сторони, встановлено, що у хворих на ХСН підвищується активність симпато-адреналової системи, що підвищує чутливість судинної стінки до пресорних впливів.

Ендотелій незалежнавазодилатація також знижувалась з наростанням тяжкості ХСН і складала у хворих першої групи – (17,6±1,8) % і у хворих другої групи – (15,8±2,2) %, що можливо пов'язано з розвинутим колатеральним кровообігом, який суттєво знижує швидкість кровотоку.

Тобто, наростання тяжкості ХСН супроводжується посиленням порушень авторегулюючої функції судин.

Для аналізу швидкісних показників ми вибрали об'ємну швидкість кровотоку, яка є показником достатності кровообігу (рис.3). При ХСН II ФК кровотік на першій хвилині знижується на (-24 %), але не досягає рівня зниження в контролі (-53 %), потім різко зростає і на 7 хвилині залишається значно підвищеним відповідно до вихідних даних(+65 %). При ХСН III ФК об'ємна швидкість кровотоку

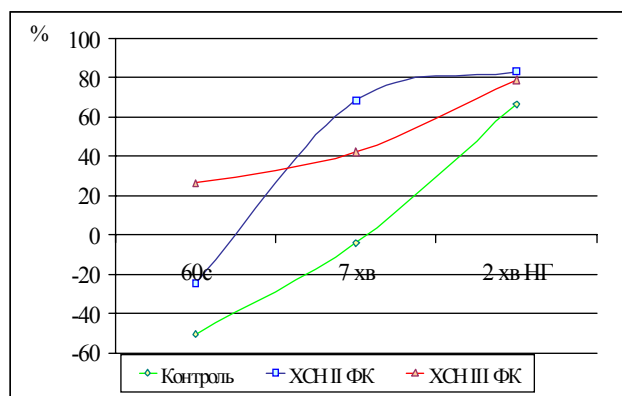


Рисунок 3. Динаміка об'ємної швидкості кровотоку під час проби з реактивною гіперемією в групах хворих і контролі відносно вихідних значень.

на першій хвилині навпаки зростає (+26 %) і продовжує зростати на 7 хвилині і надалі. Тобто, в наявності виражене порушення авторегулюючої функції судин, що, можливо, пов'язано з декомпенсацією гуморального забезпечення судинно-рушійної функції ендотелію та розвитком колатералей для підтримання оксигенації ішемізованих ділянок.

При проведенні порівняння вираженості дисфункції ендотелію і клінічних проявів ХСН встановлено, що ЕД не залежала від рівня загального холестерину крові у хворих другої групи. Між тим, виявлений зв'язок з віком і давністю захворювання (r=0,41, P<0,05). При цьому виявлена тенденція до зниження судинно-рушійної функції ендотелію при зниженні фракції викиду лівого шлуночка.

Отримані результати узгоджуються з даними D. Celermajer et al [17, 18], які показали, що ступінь розширення судин зменшується з віком і пов'язана зі зниженням продукції NO ендотелієм у літніх людей. Залежність ЕД від ступеня систолічної дисфункції лівого шлуночка була виявлена у пацієнтів на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом [23]. Ряд інших авторів також виявили ЕД у хворих з серцевою недостатністю [2].

Виходячи з виявлених особливостей ліпідного профілю у хворих другої групи і динаміки судинно-рушійної функції ендотелію з превалюванням вазоконстрикторної реакції, що унеможливило адекватну оцінку цих змін, подальші дослідження ми продовжили з хворими першої групи.

У хворих, які увійшли в дослідження, тримісячний курс терапії Вазіліпом супроводжувався значним поліпшенням ліпідного профілю. Так, рівень ЛПНЩ знизився на 25,3 % і у 8 хворих першої групи досягнув рівнів менш ніж 3,0 ммоль/л, у 6 хворих намітилось зниження холестерину ЛПНЩ без досягнення цільового рівня. Рівень загального

холестерину знизився на 22,0 %, тригліцеридів на 12,8 %, рівень ЛПВЩ підвищився на 12,4 % .

Також терапія супроводжувалась значним покращенням функціонального стану ендотелію судин. Достовірно зросла ендотелійзалежна вазодилатація з (6,3±1,6) до (10,6±0,7) %, (p<0,05). Зміни об'ємної швидкості кровотоку полягали в збільшенні приросту швидкості на першій хвилині після оклюзії з (-19,2) до (-37,2)%, (p<0,05) і в тенденції до наближення її до вихідного рівня на 7 хвилині після проби. Доказом поліпшення судинно-рушійної функції ендотелію стала відсутність у хворих парадоксальної вазоконстрикторної реакції на пробу з реактивною гіперемією.

Такий швидкий клінічний ефект статинів пов'язаний, перш за все, з стабілізацією атеросклеротичної бляшки, в тому числі за рахунок поліпшення функціонального стану ендотелію судин, зі зменшенням імовірності спастичних реакцій, з впливом статинів на гемостаз і процеси запалення. Причому стабілізація атеросклеротичної бляшки відбувається при зниженні рівня холестерину ЛПНЩ не менш ніж на 20 – 25% (Грацианский Н.А., 1997) [24]. Встановлено, що статини сприяють виходу NO за рахунок активації NO-синтази [25], знижують рівні прозапальних цитокінів [26] і С-реактивного білка, за рахунок зменшення кількості макрофагів та секретії ними металопротеїназ і тканинного фактора, пригніченням накопичення ефірів холестерину в макрофагах і утворення пінистих клітин [27].

Всі вищезгадані ефекти статинів приводять до поліпшення функціонального стану ендотелію і спонукають до стабілізації судинної авторегуляції.

**ВИСНОВКИ 1.** Виявлені особливості ліпідного профілю у хворих різного ступеня тяжкості ХСН, якщо у хворих з ХСН II ФК визначалось значне підвищення рівнів атерогених ліпопротеїдів і зменшення ЛПВЩ, то у хворих з ХСН III ФК рівні атерогених ліпопротеїдів були нижче рівнів контрольної групи.

2. При оцінці показників функціонального стану ендотелію у хворих до терапії було встановлено, що у всіх хворих на ХСН була в наявності дисфункція ендотелію і наростання тяжкості перебігу захворювання супроводжується посиленням порушень авторегулюючої функції судин.

3. Встановлено, що дисфункція ендотелію не залежала від рівня загального холестерину крові у хворих на ХСН III ФК. Між тим, виявлений зв'язок з віком і давністю захворювання. При цьому виявлена тенденція до зниження судинно-рушійної функції ендотелію при зниженні фракції викиду лівого шлуночка.

4. Терапія статинами супроводжувалась значним поліпшенням судинно-рушійної функції ендотелію з достовірним зростанням ендотелійзалежної і ендотелійнезалежної вазодилатації та об'ємної швидкості кровотоку.

Одержані результати дозволяють опрацювати підходи до неінвазивної діагностики компенсаторних можливостей авторегуляції судинного тону, прогнозування тяжкості перебігу на основі ступеня реактивності судин, та диференційованої патогенетичної корекції порушень на різних етапах формування і перебігу ХСН.

#### Література:

1. Quyyumi A.A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease // *Amer. J. Med.* – 1998. – Vol. 105. – P. 32-39.
2. Ferrari R., Bachetti T., Agnoletti L. et al. Endothelial function in heart failure // *Europ. Heart J.* – 1996. – V. 19 (Suppl. G). – P. 41-47.

3. Casino P.R., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A., Hoeg J.M., Panza J.A. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. // *Circulation.* – 1993. – V. 88. – p. 2541 - 2547.

4. Алмазов В.А., Беркович О.А., Ситникова М.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в раннем возрасте // *Кардиология.* – 2001. – № 5. – С. 26-29.

5. Shoji T., Nishizawa J., Fukumoto M., Shimamura K. Inverse relationship between circulating oxidized low density lipoprotein and anti-oxLDL antibody levels in healthy subjects. // *Atherosclerosis.* – 2000; 148 p. 171 - 177.

6. Feron O., Dessy C., Moniotte S. et al. Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase // *J. Clin. Invest.* – 1999. – V. 103, № 6. – P. 897 – 905.

7. Сорокин Е. В., Карпов Ю. А. Статины, эндотелий и сердечно-сосудистый риск // *Рус. мед. журн.* – 2001. – Т. 9, № 9. – С. 352 – 353.

8. Quyyumi A. A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease // *Am. J. Med.* – 1998. – V. 105, № 1A. – P. 32S - 39S.

9. Затеїшкова А.А., Затеїшчиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // *Кардиология.* – 1998. – № 9. – С. 68-77.

10. Auch-Schweik W., Duske E. et al. Endothelium-mediated vasodilatation during ACE inhibition // *Europ. Heart J.* – 1995. – V. 16 (Suppl. C). – P. 59-65.

11. Rajagopalan S., Harrison D. Reversing endothelial dysfunction with ACE inhibitors: A new TREND? // *Circulation.* – 1996. – V. 94. – P. 240-243.

12. Malik J., Melenovsky V., Wichterle D. et al. Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidemia // *Cardiovasc. Res.* – 2001. – V. 52. – P. 290-298.

13. Branchi A., Fiorenza A. M., Torri A. et al. Effects of low doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia // *Clin. Ther.* – 2001. – V. 23, № 6. – P. 851 – 857.

14. Geiss H. C., Otto C., Schwandt P., Parhofer K. G. Effect of atorvastatin on low-density lipoprotein subtypes in patients with different forms of hyperlipoproteinemia and control subjects // *Metabolism.* – 2001. – V. 50, № 8. – P. 983 - 988.

15. Ланкин В.З. Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих. Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М.: Наука, 1981 75-95. – С.

16. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер, 1999. – С.291-360.

17. Celermajer D.S., Sorensen K.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet.* – 1992. – V. 340. – P. 1111-1115.

18. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it relevant? // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1997. – V. 30. – P. 325-333

19. Lieberman E. H., Gerhard M. D., Uehata A. et al. Flow-induced vasodilatation of the human brachial artery is impaired in patients < 40 years of age with coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – V. 78, № 11. – P. 1210 - 1214.

20. Rubenfire M., Cao N., Smith D. E., Mosca L. Usefulness of brachial artery reactivity to isometric handgrip exercise in identifying patients at risk and with coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – V. 86, № 11. – P. 1161-11

21. Петрович М.Л., Данилович М.И. Статистическое оценивание и проверка гипотез на ЭВМ: математическое обеспечение прикладной статистики – М.: Наука, 1988. – 410 с.

22. Лысенков А.Н. Математические методы планирования многофакторных медико-биологических экспериментов. – М.: Медицина, 1979. – 343 с.

23. Vogel R. A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review // *Clin. Cardiol.* – 1997. – V. 20, № 5. – P. 426 - 432.

24. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром. III. Предупреждение обострений ишемической болезни сердца. Статины и антибиотики // *Кардиология.* – 1997. – Т. 37, № 11. – С. 4 – 17.

25. Dobrucki L. W., Kalinowski L., Dobrucki I. T., Malinski T. Statin-stimulated nitric oxide release from endothelium // *Med. Sci. Monit.* – 2001. – Vol. 7, № 4. – P. 622 – 627.

26. Rosensen R.S., Tangney C.C., Casey L.C. Inhibition of pro-inflammatory cytokine production by pravastatin. *Laancet.* 1999;353: 983-984.

27. Aikawa M., Rabkin E., Sugiyama S., Libby P. An HMG-KoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation.* 2001; 103: 276-283.