

УДК 57.084.1 - 57.052.4

**УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ  
ЦИТОПРОТЕКТОРОМ ТРИМЕТАЗИДИН  
ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ И ЯТРОГЕННОЙ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ВЫЗВАННОЙ  
СУНИТИНИБОМ**

А.И. Инжутова, В.В. Быкова, Т.В. Новикова, Т.П. Орлова,  
А.А. Ларионов, О.Л. Лопатина, С.В. Михуткина,  
М.М. Петрова, А.Б. Салмина

Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития  
России

E-mail: [alyonainzhutova@gmail.com](mailto:alyonainzhutova@gmail.com)

**Инжутова Алёна Ивановна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИИ Молекулярной медицины и патобиохимии, старший преподаватель кафедры биохимии с курсами медицинской фармацевтической и токсикологической химии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

E-mail: [alyonainzhutova@gmail.com](mailto:alyonainzhutova@gmail.com)

Область научных интересов: молекулярная и трансляционная медицина, кардиология, неврология.

**Быкова Виктория Владимировна**, студентка лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

E-mail: [kgma21@mail.ru](mailto:kgma21@mail.ru)

Область научных интересов: молекулярная медицина, кардиология, неврология.

**Новикова Татьяна Васильевна**, студентка лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

E-mail: [tatiana\\_novik@mail.ru](mailto:tatiana_novik@mail.ru)

Область научных интересов: молекулярная медицина.

**Орлова Татьяна Павловна**, студентка лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

E-mail: [tanush7@mail.ru](mailto:tanush7@mail.ru)

Область научных интересов: молекулярная медицина.

Представленное клинко-экспериментальное исследование включало диагностику эндотелиальной дисфункции методом ультразвукового исследования диаметра плечевой артерии, а так же по содержанию клеточно-гуморальных маркеров патологии сосудистого русла у пациентов с эссенциальной и рефрактерной артериальной гипертензией. Экспериментальная часть исследования осуществлена на крысах линии SHR путем моделирования дисфункции эндотелия *in vivo* с помощью сунитиниба. С целью определения возможности улучшения функции эндотелия триметазидином МВ к основной терапии пациентов с артериальной гипертензией был добавлен Предуктал МВ (Сервьё, Франция). Крысам SHR перорально вводился триметазидин МВ на фоне терапии противоопухолевым препаратом сунитинибом. Сунитиниб выбран для экспериментального моделирования дисфункции эндотелия в связи с его побочным эффектом повышения уровня артериального давления. Нами выявлено, что триметазидин как при эссенциальной, так и при ятрогенной артериальной гипертензии, снижает содержание маркеров дисфункции эндотелия (sPЕСАМ-1, циркулирующие апоптотические эндотелиальные клетки, циркулирующие эндотелиальные микрочастицы). Улучшение функции эндотелия сопровождается снижением уровня артериального давления на 28 % и более по сравнению с исходным уровнем. Эффективность назначения триметазидина подтверждена УЗИ диаметра плечевой артерии пациентов с эссенциальной и рефрактерной артериальной гипертензией. Механизм влияния триметазидина на эндотелиальные клетки связан со снижением содержания внутриклеточного кальция, свободных радикалов, изменением активности МАПК, а также увеличением концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста в 1,7 раз и более в плазме крови. Миографией брыжеечной артерии крыс SHR, леченных триметазидином и сунитинибом, определено снижение дисфункции эндотелия по сравнению с группой без триметазидина. На основании полученных результатов сделан вывод, что триметазидин может рассматриваться как патогенетическая терапия эндотелиальной дисфункции при эссенциальной и ятрогенной артериальной гипертензии, вызванной сунитинибом.

**Ключевые слова:**

Эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, рефрактерная гипертензия, SHR, сунитиниб, триметазидин.

**Ларионов Алексей Анатольевич**, клинический ординатор кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

E-mail:

adpersonamalexeylariонов@gmail.com

Область научных интересов:

молекулярная медицина, кардиология, эндотелиальная дисфункция, мембранные микрочастицы.

**Лопатина Ольга Леонидовна**, PhD, старший преподаватель кафедры биохимии с курсами медицинской фармацевтической и токсикологической химии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

E-mail: ol.lopatina@gmail.com

Область научных интересов: молекулярная медицина, экспериментальные модели на животных, неврология.

**Михуткина Светлана Валерьевна**, старший научный сотрудник НИИ Молекулярной медицины и патобиохимии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

E-mail: svetvaleri@mail.ru

Область научных интересов: молекулярная и трансляционная медицина.

Эндотелиальные клетки сосудов обладают способностью регулировать артериальное давление за счет выделения специфических регуляторных субстанций: оксида азота и эндотелина-1 [1]. Известно, что от соотношения этих вазоактивных веществ в плазме крови зависит степень вазодилатации или вазоконстрикции [2]. Эндотелий сосудов оказывает и косвенное воздействие на артериальное давление путем регулирования проницаемости сосудистой стенки, а также влияя на реологические свойства крови [3]. В частности, за счет продукции молекул межклеточной адгезии (например, sPECAM-1, platelet/endothelial cell adhesion molecule, CD31) повышается адгезия тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию сосудов и увеличивается вязкость крови [4]. Эндотелий сосудов обладает нормальной физиологической дисфункцией, определяемой потребностями организма. Учитывая, что сосуды находятся в постоянном динамическом тонусе, от степени растяжения сосудов зависят физико-химические характеристики эндотелиоцитов. Эндотелиальные клетки при физиологической вазодилатации содержат меньшие концентрации кальция, чем при вазоконстрикции или напряжении сдвига эндотелиоцитов под воздействием ударной волны крови [5]. Повышенная проницаемость эндотелия сосудов формирует предпосылки к образованию атеросклеротической бляшки, что так же способствует повышению уровня артериального давления [6].

С другой стороны, эндотелиальные клетки обладают интерактивной связью между собой и гладкомышечными клетками сосудов. Это опосредуется аутокринными, паракринными и эндокринными эффектами. Продукция фактора гиперполяризации сосудов эндотелиальными клетками, который обусловлен  $K^+/Na^+$  потенциалом и его распространение на гладкомышечные клетки сосудов, как и воздействие оксида азота и эндотелина-1 регулируют тонус гладкомышечных клеток [7]. В то же время, эндотелин обладает выраженной митогенной активностью на эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов. Оксид азота помимо своих позитивных эффектов, связанных с протекцией сосудов и вазодилатацией, способен выступать в качестве поставщика свободных радикалов при его повышенном синтезе эндотелиальными клетками [8]. Эндотелий сосудов представляет собой специализированную ткань и эндокринный орган, регулирующий гомеостаз организма на уровне гемато-вазальной единицы [9]. Установлено, что помимо регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, воспалительных эффектов, обмена веществ между органом и кровью, эндотелиальные клетки синтезируют факторы роста, контролируемые ангиогенез. Выработка

сосудисто-эндотелиального фактора роста осуществляется ишемизированными тканями и эндотелиальными клетками сосудов (в меньшем количестве), что стимулирует образование коллатералей сосудов [10]. Несомненно, от способности организма к образованию новых сосудов (коллатералей) зависит степень приспособления к патологическому состоянию сердечно-сосудистой системы, репарации и выживаемости.

**Петрова Марина Михайловна**, д-р мед. наук, профессор, проректор по научной работе, заведующая кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

E-mail: [stk99@yandex.ru](mailto:stk99@yandex.ru)

Область научных интересов: кардиология, неврология, эндокринная патология, психосоматика.

**Салмина Алла Борисовна**, д-р мед. наук, профессор, проректор по инновационному развитию и международной деятельности, заведующая кафедрой биохимии с курсами медицинской фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

E-mail: [allasalmina@mail.ru](mailto:allasalmina@mail.ru)

Область научных интересов: молекулярная и трансляционная медицина.

Эндотелий сосудов, призванный регулировать гомеостаз организма, является достаточно уязвимой структурой. Это определяется его пограничным состоянием между кровью и тканями. Биологически активные вещества крови (например, гормоны), биологические чужеродные агенты (например, вирусы), биохимические вещества (например, липопротеиды) оказывают своё воздействие на эндотелий сосудов. Степень невосприимчивости к действию патогенных стимулов зависит от стабильности клеточной мембраны эндотелиальных клеток и целостности межклеточных контактов. В случае развития дисфункции эндотелия высока вероятность каскадного наложения патогенетических механизмов прогрессирования дисфункции эндотелия. В частности, эндотелиальные клетки высокочувствительны к свободно-радикальному окислению и повышению концентрации внутриклеточного кальция, что запускает апоптоз эндотелиоцитов [11]. Стадии клеточной активации и последующий апоптоз сопровождаются изменением структуры клеточной мембраны: экстернализация фосфатидилсерина, блеббинг, образование клеточных мембранных микрочастиц. Эти события повышают вязкость крови, стимулируют адгезию и агрегацию тромбоцитов, инфильтрацию внутренней сосудистой стенки клетками лейкоцитарного звена. Нарушение межклеточных контактов приводит к усилению проницаемости эндотелия сосудов для липопротеидов и моноцитов, запускаются атеросклеротические процессы [12]. Апоптоз эндотелиальных клеток происходит и в норме, что является способом регуляции митоза. Средняя продолжительность жизни эндотелиальных клеток подвержена значительным колебаниям от нескольких месяцев до нескольких лет и зависит от калибра сосуда, выполняемых функций и испытываемых нагрузок.

В связи с этим, увеличение количества циркулирующих апоптотических эндотелиальных клеток является независимым и высокоинформативным маркером выраженной дисфункции эндотелия, когда апоптотические процессы превышают способность эндотели-

ального пласта к репарации. Поэтому чаще всего наблюдается высокая корреляция увеличения содержания циркулирующих апоптотических эндотелиоцитов с сердечно-сосудистыми катастрофами (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) [13]. Другим маркером дисфункции эндотелия, отображающим не столько апоптоз, сколько гиперактивацию эндотелиальных клеток и физико-химические изменения в мембране эндотелиоцитов, являются мембранные микрочастицы. Циркулирующие эндотелиальные микрочастицы (0,1...1,0 мкм в диаметре) содержат биологически активные протеины и несут антигены эндотелиальных клеток. Они не только являются пассивным маркером дисфункции эндотелия, но и способны сами вызывать ответную реакцию клеток-мишеней, в качестве которых оказываются и эндотелиальные клетки сосудов [14]. Взаимодействие эндотелиальных клеток с клетками сосудов определяется тремя механизмами: эндоцитоз, рецептор-лигандное взаимодействие и протеин-опосредованная регуляция при разрушении микрочастиц во внеклеточном матриксе или крови. Предполагается так же возможность участия микрочастиц в окклюзии, например, микрокапалцев почек. Мембранные микрочастицы создают агрегаты с циркулирующими клетками крови, например, активированными лимфоцитами [15].

Развитие эндотелиальной дисфункции сопряжено с гипертонической болезнью. Гипертоническая болезнь – это многофакторное заболевание. Установлены причины, вызывающие прогрессирование гипертонической болезни, развитие ее осложнений: курение, ожирение, гиперхолестеринемия и т. д. Эти факторы приводят к непосредственному прогрессированию дисфункции эндотелия и патологии гемато-вазальной единицы, которая лежит в основе гипертонической болезни. Следовательно, помимо устранения прочих патогенных факторов, необходимо корректировать функцию эндотелиальных клеток, как наиболее «осязаемый параметр» гипертонической болезни. В частности, акцент необходимо ставить на стабилизацию клеточных мембран и индукцию гомеостаза эндотелиоцитов [16, 17]. Это особенно актуально при коррекции рефрактерной артериальной гипертензии, состоящей в повышенной толерантности к действию лекарственных препаратов. Триметазидин – миокардиальный цитопротектор, назначение которого пациентам с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца доказало свою эффективность. Триметазидин улучшает общее самочувствие пациентов, способствует обратному развитию ремоделирования сердца, стабилизации артериального давления и увеличению работоспособности пациентов. Было отмечено, что триметазидин вызывает такие эффекты не только у пациентов с ишемической болезнью (ИБС), но и при гипертонической болезни без ИБС [18]. Логично предположить, что триметазидин способен улучшать функцию эндотелия. С другой стороны, если дисфункция эндотелия вызвана ятрогенно, то может ли она быть скорректирована за счет назначения триметазидаина?

Сунитиниб – это противоопухолевый препарат, ингибитор рецепторных тирозинкиназ, участвующих в процессах роста опухолей, патологического ангиогенеза и образования метастазов. Мощный ингибитор рецепторов тромбоцитарного фактора роста (альфа и бета), рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия (1, 2 и 3), рецептора фактора стволовых клеток, Fms-подобной тирозинкиназы-3, колониестимулирующего фактора 1R и рецептора нейротрофического глиального фактора. Побочным эффектом со стороны сердечно-сосудистой системы является артериальная гипертензия (частота развития 1/10).

**Цель** настоящего исследования выявить механизмы влияния триметазидаина на функцию эндотелия при эссенциальной, рефрактерной и ятрогенной артериальной гипертензии.

**Задачи исследования:** 1) провести анализ маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с эссенциальной и рефрактерной артериальной гипертензией; 2) определить влияние триметазидаина на улучшение функции эндотелиальных клеток у пациентов с эссенциальной и рефрактерной артериальной гипертензией; 3) выявить механизмы влияния триметазидаина на эндотелий сосудов; 4) установить влияние триметазидаина на развитие дисфункции эндотелия сосудов крыс SHR на фоне терапии сунитинибом.

### Материалы и методы исследования

Исследование осуществлено в 2 этапа: клиническое исследование у пациентов с артериальной гипертензией и экспериментальное исследование на крысах SHR. Все исследования проведены согласно нормам Хельсинской декларации с соблюдением биоэтики и информированного согласия пациентов; а так же с учетом норм гуманного обращения с животными. В клиническом исследовании приняли участие: пациенты с рефрактерной артериальной гипертензией (30 человек), гипертонической болезнью II стадии (110 человек), здоровые волонтеры (60 человек). Возраст участников исследования составил 30–60 лет. В исследовании приняли участие мужчины и женщины. Все пациенты находились под амбулаторным наблюдением в лечебных учреждениях г. Красноярска. Пациентам с артериальной гипертензией к сердечно-сосудистой терапии, состоявшей из ингибитора АПФ (ангиотензинпревращающего фермента), β-адреноблокатора и диуретика, методом рандомизации был добавлен Триметазидин МВ (Предуктал МВ, Сервье, Франция) по 1 таблетке 2 раза в день, на период 60 дней.

Всем участникам исследования были проведены обще-клинические тесты (физикально-анамнестическое обследование; ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ внутренних органов, биохимический и развернутый анализ крови, общий анализ мочи, суточное мониторирование артериального давления и пульса). Функцию эндотелия определяли с помощью УЗИ плечевой артерии («Манжеточная проба», Celermajer, 1993 [19]); определения гуморальных маркеров дисфункции эндоте-

лия (сосудисто-эндотелиальный фактор роста, СЭФР: antiVEGF-A, пг/мл, Invitrogen, USA; sPECAM-1: antiSPECAM-1, нг/мл, Invitrogen, USA); молекулярно-клеточных маркеров (циркулирующие апоптотические эндотелиоциты (Erdbruegger, 2006 [20]) и эндотелиальные мембранные микрочастицы (Dignat-George, 2011 [21])). Выделение циркулирующих апоптотических эндотелиоцитов осуществляли по методу Iwata, 1986 [22]: 1 мл крови центрифугировали при +4 °С в течение 20 мин., 395 g; затем собирали супернатант в отдельный эппендорф и добавляли 0,2 мл ADP (adenosinediphosphate, 1 мг/мл раствора); суспендировали в течение 10 мин. до полного смешивания, затем центрифугировали при +4 °С в течение 20 мин., 395 g (удаление тромбоцитарных агрегатов); полученный супернатант центрифугировали при +4 °С в течение 20 мин. при 2100 g; к осадку добавляли 0,1 мл 0,9 % NaCl. Для определения апоптотических эндотелиоцитов к суспензии клеток добавляли аннексин V согласно протоколу фирмы-производителя (Annexin V Apoptosis Detection Kit (Caltag Laboratories, USA или Bender MedSystems, USA)). Подсчет осуществляли с помощью флуоресцентной и фазово-контрастной микроскопии, увеличение на 900.

Выделение циркулирующих мембранных микрочастиц: вносили в эппендорф ресуспендированной крови 1 мл; центрифугировали при 11000 g, 5 °С – 2 мин.; собирали супернатант в отдельный эппендорф и центрифугировали при 13000 g, 5 °С – 45 мин.; удаляли супернатант, оставляя около 10 мкл на дне эппендорфа, добавляли 500 мкл PBC (солевой фосфатный буфер), ресуспендировали, отмывали дважды в PBS в тех же условиях центрифугирования; удаляли супернатант, к осадку добавляли 250 мкл PBS. Для определения эндотелиальных микрочастиц проводили коинкубацию с антителами CD62E (Abcam, UC). Подсчет осуществляли с помощью флуоресцентной и фазово-контрастной микроскопией, увеличение на 1200.

Циркулирующие неапоптотические эндотелиальные клетки были выделены при помещении фракции эндотелиоцитов от пациента в культуральную среду EBM с ростовыми добавками и 2 % фетальной бычьей сывороткой. Через 24 часа культивирования в условиях 21 % O<sub>2</sub>, 37 °С апоптотические эндотелиоциты с питательной средой были удалены, с помощью смеси EDTA-трипсин эндотелиальные клетки отделены от поверхности культурального флакона, промыты трижды в PBS. Затем осуществляли определение содержания внутриклеточного кальция (FLUO4-NW, Invitrogen, USA), свободных радикалов (dihydroethidium, Sigma-Aldrich, USA), МАПК-протеинкиназ (p38; 1:1000; phosphorylated-p38; 1:500; JNK; 1:1000; phosphorylated-JNK 1:500; ERK; 1:1000; phosphorylated-ERK; 1:500; CellSignaling; USA).

Эксперименты *in vivo* на крысах линии WKY ((Wistar Kyoto Rats, WKY/Ncrl, Scanbur, Sweden) и SHR (Spontaneously Hypertensive Rat, (SHR/Ncrl, Charles River Laboratories, France)): 1)WKY (6 самцов) – контроль; 2) SHR – контрольная группа(6 самцов); 3)SHR+SUN группа с Сунитинибом (6 самцов); 4) SHR+SUN+Tr группа Сунитиниб+Триметазидин (6 самцов). Исследование было проведено в течение 4 недель. В исследование были включены крысы-самцы в возрасте 8 недель. Стандартное питание крыс включало: 5 % жиров, 18 % протеинов, 78 % углеводов (2018 Teklad Global 18 % Protein Rodent Diet; Harlan Teklad, WI, USA). Животных содержали в стандартных условиях вивария (+22 °С, влажность 55 %) по 3 особи в клетке; при свободном доступе к пище и воде; и световом режиме 12:12 часов (свет:темнота). Сунитиниб был введен крысам перорально в дозе 20 мг/кг/день; Триметазидин МВ (Сервье, Франция) был введен перорально в дозе 5 мг/кг/день. Все препараты были суспендированы в 0,5 % Метоцеле (0,5 % Methocel, гидроксиметилцеллюлоза, УКМ Premium), раствор для введения приготавливался ежедневно. Для исключения влияния стрессогенных стимулов или непосредственно метоцеля на развитие дисфункции эндотелия животные контрольной группы получали перорально метоцель по массе тела животного.

Всем животным прижизненно было проведено мониторинг артериального давления (Apollo-2, AB Blood Pressure Analyzer; Model 179-2 AB, ИТС Life Science, Woodland Hills, CA, USA); ЭхоКГ (Toshiba Ultrasound, Tokyo, Japan) с предварительной анестезией изофлураном (Isoflurane, AGA, Riihimaki, Finland); биохимический анализ крови (Orion Pharma). Постморально осуществлено выделение и миография брыжеечной артерии в 8 кюветном миографе (EMKA technologies, France, 2000). Определение функционального состояния проводили в нормальном растворе Кребса, подогретом до 37 °С, и созданием постоянной оксигенации. Записывали 4 кривые: 1) ответ на 125 мМ KCl (время экспозиции 10 мин.); 2) ответ на фенил-

эпинефрин  $10^{-3}$  (экспозиция 10 мин.) и ацетилхолин, добавленный непосредственно после фенилэпинефрина, в концентрации  $10^{-9} \dots 10^{-4}$ , экспозиция каждого шага 2 мин. 30 с.; 3) после промывки трижды теплым оксигенированным раствором Кребса и времени бездействия в течение 30 мин. в кювету вновь был добавлен фенилэпинефрин  $10^{-3}$  (экспозиция 10 мин.) и нитропруссид натрия, добавленный непосредственно после фенилэпинефрина, в концентрации  $10^{-9} \dots 10^{-5}$ , экспозиция каждого шага 2 мин. 30 с.; 4) после промывки трижды теплым оксигенированным раствором Кребса и времени бездействия в течение 30 мин. в кювету был добавлен тирон  $10^{-2}$  на 20 мин., затем по истечении этого времени в кювету был добавлен фенилэпинефрин  $10^{-3}$  (экспозиция 10 мин.) и ацетилхолин, внесенный непосредственно после фенилэпинефрина, в концентрации  $10^{-9} \dots 10^{-4}$ , экспозиция каждого шага 2 мин. 30 с. Расчет проводили исчислением времени и силы вазорелаксации. Ответ на ацетилхолин отображает эндотелий-зависимую вазодилатацию; ответ на нитропруссид натрия – эндотелий-независимую вазодилатацию.

Определение количества циркулирующих эндотелиальных микрочастиц проводили в 2 мл крови животного, полученной из сердца под анестезией (CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>; AGA, Riihimaki, Finland). Принцип выделения микрочастиц, как описано выше. Определение концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста с использованием стандартного протокола фирмы-производителя (Invitrogen, USA).

Статистическая обработка результатов исследования (Ланг, 2011 [23]) проведена с помощью пакета прикладных программ STATISTIKAv. 6.0 (StatSoft-Russia1999) и Graph Pad Prizm 4 for Windows (Graph Pad SoftwareInc., 2004) с использованием теста Колмагорова–Смирнова в поправке Лилиефорса; тест Ньюмана–Кейсла, тест Крускала–Уоллиса, критерий Манна–Уитни, парный t тест, тест Уилкоксона, корреляция Спирмена и Пирсона. Различия считались статистическими достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты. Клиническое исследование

Клиническая характеристика групп исследования представлена в табл. 1. В исследование не были включены пациенты, страдающие острыми и хроническими инфекционными заболеваниями, имеющие острые сердечно-сосудистые катастрофы в анамнезе, заболевания крови; онкологические и иммунные заболевания.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика групп исследования

Характеристика	ГБ	РАГ	Здоровые волонтеры
	N = 110	N = 30	N = 60
Возраст (лет)	47,9±9,7	49,6±6,7	39,7±9,2
Мужчины % (N=)	39,1 % (43)	33,3 % (10)	50,0 % (30)
Женщины % (N=)	60,9 % (67)	66,7 % (20)	50,0 % (30)
САД (мм рт. ст.), M±SD	146,0±9,229***	198,2±16,11***	117,0±8,867
ДАД (мм рт. ст.), M±SD	85,67±7,958	150,3±18,9***	74,00±7,922
ЧСС (в минуту)	82,87±10,78***	89,03±12,27***	70,47±11,90
Экстрасистолия (пациентов)	27,3 %	16,7 %	33,3 %
Ремоделирование сердца (пациентов)	63,6 %	100 %	0 %
Микроальбуминурия (человек)	7,3 %	40 %	0 %
Холестерин крови (ммоль/л)	5,113±1,022**	4,733±1,057*	4,027±0,8424
Холестерин крови (человек)	43,3%	30 %	3,3 %
ЛПНП (ммоль/л)	4,8±1,342*	4,2±0,785**	2,8±0,735
ТГ (ммоль/л)	1,2±0,432	1,8±0,465	0,9±0,112
Повышенное СОЭ (человек)	13,6 %	86,7 %	5 %
Лейкоцитоз (человек)	0 %	20 %	0 %
Тромбоцитоз (человек)	14,6 %	13,3 %	норма

Продолжение табл. 1.			
Повышенная агрегация тромбоцитов	3,6 %	63,3 %	норма
Увеличение фибриногена крови (человек, мг/л)	34,6 % (4,8±0,6)	43,3 % (4,4±0,8)	норма
D-димер (нг/мл), M±SD	678,8±253,2***	699,9±247,7**	248,2±80,7
Повышение D-димера (человек)	49,1 %	73,3 %	норма
Атеросклероз сосудов шеи (человек)	18,2 %	30 %	0 %
Атеросклероз сосудов конечностей (человек)	2,7 %	6,7 %	0 %
Вредные привычки (человек)	24,6 %	6,7 %	0 %
Наследственность по ССЗ (человек)	80,9 %	63,3 %	45 %

Примечание: Значение представлены как M±σ; \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 уровень статистической значимости различий по отношению к контрольной группе.

У пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией (РАГ) отмечен высокий уровень артериального давления 198,2±16,11/150,3±18,9 мм рт. ст. против пациентов с гипертонической болезнью II стадии (ГБ) 146,0±9,2/85,7±7,95 мм рт. ст. Обращает на себя внимание так же увеличение содержания D-димера, который коррелирует с тяжестью сердечно-сосудистой патологии. В обеих исследованных группах количество пациентов, страдающих гиперхолестеринемией, составило менее 50 %; при этом увеличение холестерина крови не превышало 6 ммоль/л.

На фоне назначения триметазидина МВ отмечена более позитивная динамика по снижению уровня артериального давления как в группе пациентов с гипертонической болезнью II стадии, так и у пациентов с рефрактерной гипертонией (табл. 2). У пациентов с гипертонической болезнью удалось достичь целевого уровня артериального давления (115,2/73,9), а у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией – снизить систолическое артериальное давление на 24,1 %, диастолическое артериальное давление – на 33,3 % по сравнению с исходными значениями. Стабилизация уровня артериального давления также оказалась лучше в подгруппах, получавших дополнительно триметазидин МВ, что составило 100 % в группе с гипертонической болезнью против 68,2 % в подгруппе, не получавшей триметазидин МВ. В подгруппе рефрактерной гипертонии, получавшей триметазидин МВ, отсутствие «скачков» артериального давления зафиксировано у 93,3 % против 60 % в подгруппе, не получавшей триметазидин МВ. В группе с гипертонической болезнью назначение триметазидина МВ позволило снизить дозы ингибитора АПФ и β-адреноблокатора, в то время как на фоне прежних доз назначаемых лекарственных препаратов именно назначение триметазидина МВ привело к улучшению состояния пациентов.

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика групп пациентов на фоне и без терапии триметазидином МВ

Параметр	ГБ II (первичный осмотр) N = 110	ГБ II (повторный осмотр)		РАГ (первичный осмотр) N = 30	РАГ (повторный осмотр)	
		без Тримета- зидина (N = 55)	на фоне Три- метазидина (N = 55)		без Тримета- зидина (N = 15)	на фоне Три- метазидина (N = 15)
САД (мм рт. ст.)	146,0/85,67	138,4/75,5	115,2/73,9	198,2/150,3	202,4/160,7	150,5/100,3
АД (стабилизация в течение суток)	75,6 %	68,2 %	100 %	60 %	60 %	93,3 %
ЧСС в минуту (в среднем)	82,87	84,8	64,2	89,03	76,4	60,3

Продолжение табл. 2.						
ИАПФ (эналаприл, Гексал), мг	39,7±1,9	39,7±1,9	10,4±2,4**	40,0	40,0	40,0
β-блокатор (конкор), мг	3,0±1,2	3,0±1,2	1,5±0,7*	10,0	10,0	10,0
Диуретик (индапамид), мг	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5

Примечание: Значения представлены как  $M \pm \sigma$ ; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  уровень статистической значимости различий по отношению к контрольной группе

### Лабораторно-инструментальное исследование

Для установления потенциального эффекта триметазидина МВ на эндотелий сосудов было осуществлено ультразвуковое исследование диаметра плечевой артерии. Результаты «Манжеточной пробы», анализ количества циркулирующих апоптотических эндотелиоцитов и эндотелиальных микрочастиц, данные ИФА гуморальных маркеров дисфункции эндотелия представлены в табл. 3.

**Таблица 3.** Данные УЗИ диаметра плечевой артерии и клеточно-молекулярных маркеров дисфункции эндотелия до и на фоне 60 дней приема триметазидина МВ

Параметр	Гипертоническая болезнь (N = 110)		РАГ (N = 30)		Контрольная группа (N = 60)	
	До приема триметазидина (N = 110)	После приема триметазидина (N = 55)	До приема триметазидина (N = 30)	После приема триметазидина (N = 15)		
Апоптотические эндотелиоциты клеток/мкл	11,6±1,5***	2,3±0,8	23,2±2,2***	9,6±2,09**	2,4±1,6	
MP CD62E+ (ед/мкл)	671,8±17,2**	256,2±20,2*	2636,8±204,4***	789,9±15,3***	100,6±11,9	
sPECAM (нг/мл)	6,6±1,9*	3,8±0,8*	7,9±2,2**	6,8±0,9*	0,23±0,03	
VEGF-A (пг/мл)	29,9±7,03***	46,2±11,63***	194,5±64,8***	512,8±140,9***	2,3±2,07	
Манжеточная проба	D	3,72±0,6*	4,32±0,03*	4,1±0,9*	4,3±0,01*	4,9±0,4
	% РГ	6,0±2,1***	8,4±0,3**	8,5±1,7**	9,4±0,07**	15,8±1,7
	% НГ	9,4±6,7***	18,38±0,1	11,9±1,3***	15,1±0,2*	20,3±1,12

Примечание: Значения представлены как  $M \pm \sigma$ ; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  уровень статистической значимости различий по отношению к контрольной группе, D – диаметр плечевой артерии; % РГ – вазодилатация на реактивную гиперемия (эндотелий-зависимая); % НГ – вазодилатация на нитроглицерин (эндотелий-независимая).

Пациенты с рефрактерной артериальной гипертензией изначально имели большее количество циркулирующих эндотелиоцитов в крови, которое превышало в 2 раза ( $p < 0,001$ ) таковое у пациентов с гипертонической болезнью II стадии. В то же время, уровень sPECAM-1 превышал в группе с рефрактерной артериальной гипертензией в 1,2 раза ( $p > 0,05$ ) по сравнению с гипертонической болезнью. Результаты «манжеточной пробы» показали, что диаметр плечевой артерии у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией был в пределах разброса дан-

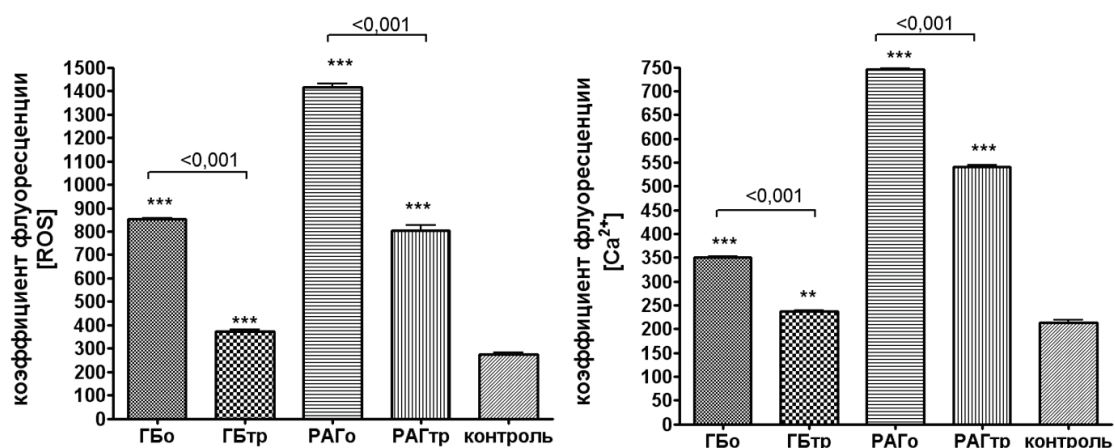


ных результата УЗИ диаметра плечевой артерии у пациентов с гипертонической болезнью. Показатели же эндотелий-зависимой и независимой вазодилатации указывали на дисфункцию эндотелия сосудов в обеих группах исследования, но были несколько лучше у пациентов с рефрактерной гипертонией ( $p > 0,05$ ). При анализе количества циркулирующих эндотелиальных микрочастиц выявлено превышение их уровня у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией в 3,9 раз ( $p < 0,001$ ), что может объяснять невосприимчивость к действию лекарственных препаратов за счет патогенного влияния микрочастиц на клетки сосудистой стенки. В то же время, именно в группе пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией определена высокая концентрация сосудисто-эндотелиального фактора роста, который превышал значения группы пациентов с гипертонической болезнью в 6,5 раз ( $p < 0,001$ ) и группы здоровых волонтеров в 84,3 раза ( $p < 0,001$ ). Увеличение продукции сосудисто-эндотелиального фактора роста сопряжено с образованием новых коллатералей. Последнее может объяснить тот факт, что у пациентов с рефрактерной гипертонией, несмотря на стабильно высокие цифры артериального давления, развитие сосудистых катастроф происходит не чаще, чем у пациентов с гипертонической болезнью.

Действие триметазида МВ на обе группы пациентов оказало положительный эффект, сопряженный со снижением уровня анализируемых маркеров дисфункции эндотелия и улучшением функции эндотелия сосудов по данным УЗИ диаметра плечевой артерии, особенно это касалось возрастания лекарственной вазодилатации на нитроглицерин. В обеих группах триметазидин вызвал снижение генерации эндотелиальных микрочастиц и увеличение образования сосудисто-эндотелиального фактора роста.

#### Анализ механизмов влияния триметазида на эндотелиальные клетки

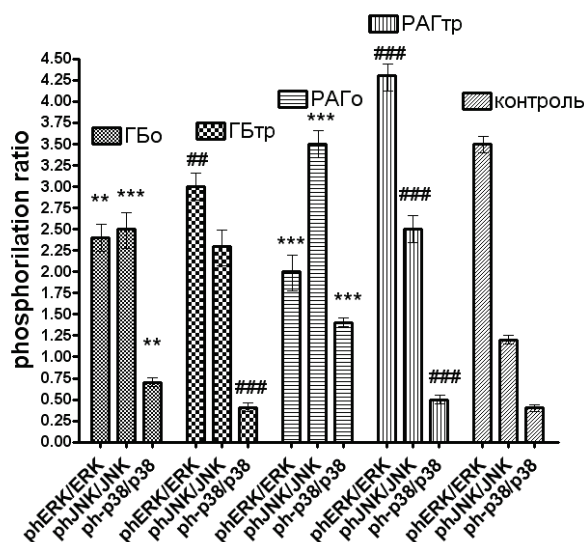
Для понимания механизмов действия триметазида на эндотелиальные клетки из крови пациентов групп исследования и здоровых волонтеров были выделены циркулирующие неапоптотические эндотелиоциты путем адсорбции к культуральной поверхности флакона. Анализ концентрации внутриклеточного кальция и свободных радикалов показал, что эндотелиальные клетки от пациентов с рефрактерной гипертонией перенасыщены кальцием и свободными радикалами в 2,1 и 1,7 раз ( $p < 0,001$ ), соответственно, по сравнению с группой пациентов с гипертонической болезнью. По отношению к контролю в группе пациентов с рефрактерной гипертонией преобладание изучаемых параметров эндотелиоцитов оказалось в 3,3 и 5,2 раз ( $p < 0,001$ ), соответственно (рис. 1).



**Рис. 1.** Внутриклеточные концентрации кальция  $[Ca^{2+}]$  и свободных радикалов  $[ROS]$  в циркулирующих неапоптотических эндотелиальных клетках пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), рефрактерной артериальной гипертонией (РАГ) и группе здоровых волонтеров (контроль). «о» – без лечения триметазидином, «тр» – на фоне терапии триметазидином в течение 60 дней. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  – уровень статистической значимости различий по отношению к контрольной группе

Триметазидин во всех группах привел к значимому снижению содержания внутриклеточного кальция и свободных радикалов, что является одним из объяснений улучшения функции эндотелия сосудов на фоне терапии триметазидином МВ.

Изучение внутриклеточных сигнальных путей, опосредуемых МАПК, было проведено с помощью иммуноблоттинга циркулирующих неапоптотических эндотелиальных клеток крови (рис. 2).



**Рис. 2.** Исследование активности МАПК киназ (phospho/total) эндотелиоцитов в исследуемых группах. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  – уровень статистической значимости различий по отношению к контрольной группе; #  $p < 0,05$ ; ##  $p < 0,01$ ; ###  $p < 0,001$  – уровень статистической значимости различий по отношению к состоянию до терапии триметазидином МВ

При гипертонической болезни и рефрактерной артериальной гипертензии выявлено увеличение активности JNK и p38 по сравнению с контролем (здоровые волонтеры, где преобладала активность ERK). На фоне терапии триметазидином МВ отмечена тенденция к восстановлению уровня активности МАПК (ERK, JNK, p38) до их соотношения в группе здоровых волонтеров. Интересно, что наибольший прирост активности ERK отмечен в группе пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией на фоне терапии триметазидином. В то время как в группе пациентов с гипертонической болезнью, принимавших триметазидин, снижение активности JNK было статистически недостоверным (рис. 2).

### Заключение по клиническому исследованию

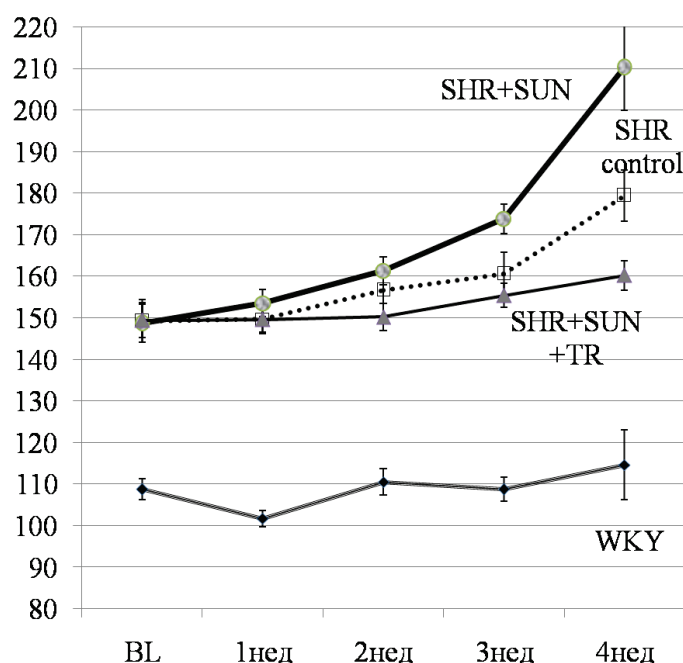
Подводя итог клиническому исследованию, необходимо признать, что триметазидин МВ, помимо общеизвестного свойства улучшать состояние кардиомиоцитов, способствует обратному развитию ремоделирования сердца, оказывает положительное влияние на эндотелиальные клетки сосудов, способствует снижению выраженности дисфункции эндотелия как у пациентов с гипертонической болезнью, так и у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией. Эффекты триметазида на эндотелий сосудов связаны с воздействием на внутриклеточные сигнальные пути, в частности, на внутриклеточное содержание кальция и активность митоген-активированных протеинкиназ. Кроме того, триметазидин МВ способствует снижению внутриклеточной концентрации свободных радикалов и увеличивает продукцию сосудисто-эндотелиального фактора роста. Амелиорация функционального состояния эндотелиальных клеток сосудистой стенки способствует улучшению состояния сердечно-сосудистой системы, в частности, снижению артериального давления, а так же позволяет снизить терапевтические дозы сердечно-сосудистых лекарственных препаратов. Еще одно важное значение триметазида для улучшения функционального состояния сердечно-сосудистой системы –

снижение образования эндотелиальных мембранных микрочастиц, которые обладают проинфламаторными и прокоагулянтными свойствами.

### Исследование ятрогенной дисфункции эндотелия *in vivo*

Экспериментальное исследование на крысах SHR было проведено для установления возможности коррекции функции эндотелия при ятрогенной эндотелиальной дисфункции. Как известно, крысы SHR – это спонтанно-гипертензивные крысы, имеющие генетические причины повышенного артериального давления, то есть являющиеся моделью изучения эссенциальной артериальной гипертензии. Вместе с тем, введение таким крысам веществ, провоцирующих повышение артериального давления, например, сунитиниба, может моделировать развитие ятрогенной эндотелиальной дисфункции и отображать течение рефрактерной артериальной гипертензии.

На рис. 3 отображена динамика артериального давления в группах исследуемых животных: 1) WKY (Wistar-Kyoto) – нормотензивный контроль SHR крыс; 2) SHR-контроль; 3) SHR+Сунитиниб; 4) SHR+Сунитиниб+Триметазидин.



**Рис. 3.** Динамика артериального давления в исследуемых группах животных. BL – базовый уровень; 1...4 нед. – в динамике эксперимента. SHR control = SHR контроль; SHR+SUN = SHR+Сунитиниб; SHR+SUN+TR = SHR+Сунитиниб+Триметазидин

Крысы SHR обладали повышенным артериальным давлением с тенденцией к увеличению на протяжении всего эксперимента, что достоверно отличалось от контрольной группы WKY ( $p < 0,001$ ). SHR крысы, леченные сунитинибом, начиная с 3 недели исследования, показывали достоверно более высокий уровень артериального давления по сравнению с SHR-контролем (8,1 %;  $p < 0,05$ ) и на 4 неделе исследования – на 17,3 % ( $p < 0,05$ ). В то же время назначение триметазида MB вместе с сунитинибом имело положительный эффект на уровень артериального давления, начиная со 2 недели исследования, что достоверно отличалось от группы SHR+Сунитиниб ( $p < 0,05$ ), но не носило достоверного отличия от SHR-контроля. На 3 неделе исследования добавление триметазида к сунитинибу выявило снижение артериального давления на 10,4 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению с SHR+Сунитиниб. На 4 неделе исследования уровень артериального давления в группе SHR+Сунитиниб+Триметазидин был ниже уровня артериального давления в группе SHR+Сунитиниб на 23,8 % ( $p < 0,01$ ); и меньше уровня артериального давления в группе SHR-контроль на 10,7 % ( $p < 0,01$ ). В целом, на фоне

сунитиниба отмечен более выраженный прирост уровня артериального давления по сравнению с контролем, в то время как при совместном назначении триметазида с сунитинибом прирост уровня артериального давления более сглаженный.

В табл. 4 представлены данные содержания циркулирующих эндотелиальных микрочастиц и концентрация сосудисто-эндотелиального фактора роста в экспериментальных группах животных.

**Таблица 4.** Анализ маркеров дисфункции эндотелия в исследуемых группах животных

Характеристика	Общее количество циркулирующих микрочастиц (ед.×100/мкл)	Эндотелиальные циркулирующие микрочастицы	VEGF (пг/мл)
WKY	84,9±9,6	20,3±4,7 %	71,7±5,4
SHR-контроль	40,2±8,1**	51,4±8,9 %**	53,8±3,9*
SHR+Сунитиниб	65,4±5,3	55,7±11,7 %*	218,9±18,4 <sup>^^^</sup>
SHR+Сунитиниб+Триметазидин	60,3±3,8*	32,3±6,2 % <sup>#</sup>	236,3±20,5 <sup>^^</sup>

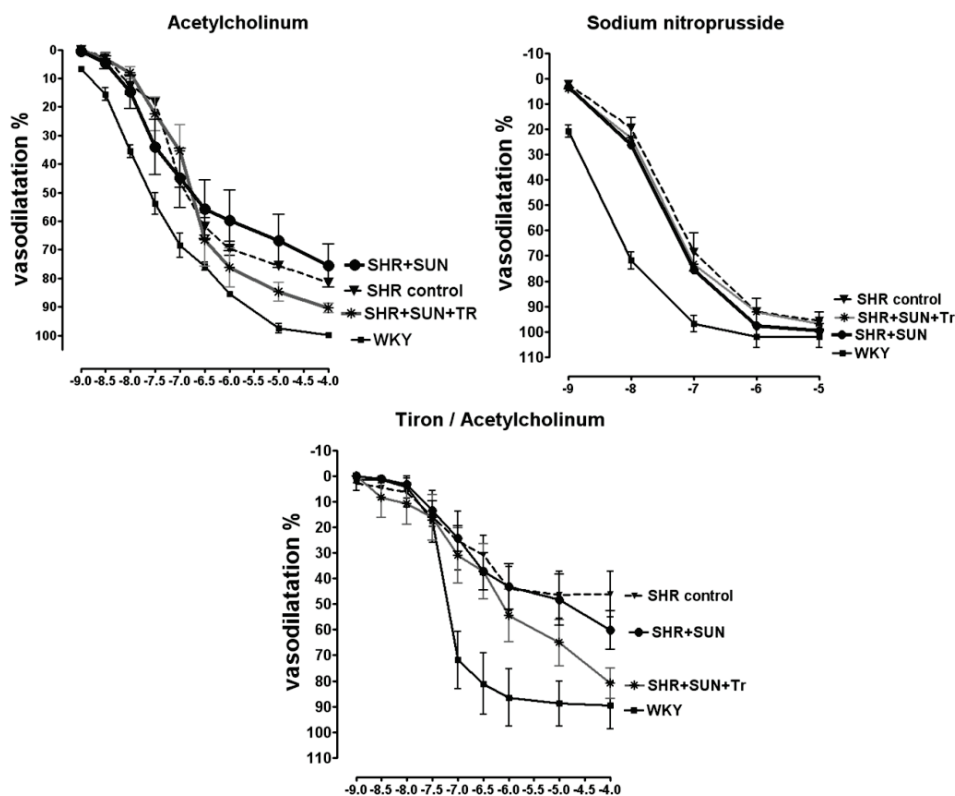
Здесь: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 – уровень статистической значимости различий по отношению к WKY; # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001 – уровень статистической значимости различий по отношению к SHR+Сунитиниб, ^ p<0,05; ^^ p<0,01; ^^ p<0,001 – уровень статистической значимости различий по отношению к SHR-контроль.

Между экспериментальными группами SHR+Сунитиниб и SHR+Сунитиниб+Триметазидин нами не было найдено достоверных отличий по содержанию общего количества циркулирующих мембранных микрочастиц. Однако оно отличалось от такового у SHR-контроля. Интересно, что в группе WKY содержание общего количества мембранных микрочастиц преобладало. Эти результаты позволяют предположить, что нормы содержания циркулирующих мембранных микрочастиц у каждой линии и вида свои. Напротив, содержание циркулирующих эндотелиальных микрочастиц было меньше в группе WKY по сравнению с SHR (приблизительно в 2 раза, p<0,01). Вместе с тем, между SHR-контроль и SHR+Сунитиниб разницы содержания эндотелиальных циркулирующих микрочастиц не обнаружено. Назначение триметазида позволило достичь снижения содержания циркулирующих эндотелиальных микрочастиц на фоне назначения сунитиниба на 42,01 % (p<0,05).

Концентрация сосудисто-эндотелиального фактора роста так же была изначально выше у крыс линии WKY на 17,9 пг/мл (p<0,05). Назначение сунитиниба (блокатор рецепторов с тирозинкиназной активностью, в частности, рецепторов к сосудисто-эндотелиальному фактору роста) приводит к резкому возрастанию содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста в крови крыс в 4,04 раза (p<0,001). Назначение триметазида не оказывает существенного влияния на продукцию сосудисто-эндотелиального фактора роста у крыс SHR, леченных сунитинибом.

С целью выяснения влияния триметазида на функцию эндотелия сосудов на фоне назначения сунитиниба, нами была проведена миография брыжеечной артерии с применением ацетилхолина (эндотелий-зависимая вазодилатация) и нитропруссид натрия (эндотелий-независимая вазодилатация) (рис. 4).

Эндотелий-зависимая вазодилатация была значительно лучше у линии крыс WKY (нормотензивный контроль) против группы SHR-контроль (p<0,01). Группа крыс SHR+Сунитиниб показала тенденцию к снижению функции эндотелия по сравнению с SHR-контроль крысами. При этом, добавление триметазида к терапии сунитинибом носило статистически значимый (p<0,05) эффект на улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации. В ответ на нитропруссид натрия развивающаяся эндотелий-независимая вазодилатация была приблизительно одинаковой во всех экспериментальных группах крыс линии SHR, что достоверно отличалось от WKY (p<0,05). Инкубация кольца брыжеечной артерии с тироном (скавенджер свободных радикалов) привела к значительному улучшению функции эндотелия в группе крыс с сочетанной терапией сунитинибом и триметазидином.



**Рис. 4.** Вазодилатация брыжеечной артерии при миографии в ответ на введение ацетилхолина, нитропруссиде натрия и на фоне инкубации с тироном после предварительной вазоконстрикции эпинефрином

#### Заключение по экспериментальному этапу исследования

Сунитиниб показал свою способность в субмаксимальных дозах при терапии крыс линии SHR вызывать развитие дисфункции эндотелия, что проявляется приростом уровня артериального давления на 14,3 % по сравнению с SHR контролем на 4 неделе эксперимента. За время исследования не было ни одного летального исхода экспериментальных животных. Это имеет важное значение для продолжения исследования и увеличения сроков медикаментозного воздействия сунитинибом, так как наиболее важные изменения, как значимый прирост артериального давления, начались именно с 4 недели эксперимента. Добавление триметазида к сунитинибу привело к статистически значимому ( $p < 0,05$ ) улучшению функции эндотелия. Что было связано, в том числе, со снижением продукции эндотелиальных клеточных микрочастиц. Однако добавление триметазида не привело к изменению продукции сосудисто-эндотелиального фактора роста по сравнению с группой SHR+Сунитиниб. Это связано, предположительно, с увеличением синтеза сосудисто-эндотелиального фактора роста по принципу обратной отрицательной связи, так как сунитиниб блокирует рецепторы к VEGF, обладающие тирозинкиназной активностью.

#### Обсуждение

Триметазидин МВ является цитопротектором с широким спектром действия, способным влиять на клеточный метаболизм и воздействовать на внутриклеточные сигнальные пути [24]. Снижение образования кальция и свободно-радикального окисления в клетках, вероятно, связано со стабилизацией клеточных мембран, что приводит к изменению продукции МАПК. В конечном итоге, в клетке запускаются репаративные процессы, и снижается вероятность развития апоптоза. Последнее предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции и повышает репаративную способность эндотелиального слоя. Стабилизация

клеточных мембран приводит к снижению блеббинга и образованию циркулирующих мембранных микрочастиц (MPs), которые за счет своего проинфламаторного, прокоагуляционного и антигенного потенциала способны самостоятельно развивать дисфункцию эндотелия [25].

Другим важным свойством триметазида является его способность усиливать продукцию сосудисто-эндотелиального фактора роста, концентрация которого значительно увеличивалась как при гипертонической болезни, так и при рефрактерной артериальной гипертензии леченной триметазидином. Образование коллатералей способствует поддержанию жизнеспособного состояния органов и позволяет регулировать уровень артериального давления за счет снижения волюмической составляющей и тонуса сосудов [26]. Этот же эффект объясняет, почему у пациентов с рефрактерной гипертензией изначально на фоне высоких цифр артериального давления не развились сердечно-сосудистые катастрофы. С другой стороны, возможно, следует с особой осторожностью назначать препараты группы триметазида пациентам с онкологическими заболеваниями, так как повышенная продукция сосудисто-эндотелиального фактора роста может привести к прогрессированию таких заболеваний. Экспериментально триметазидин улучшал функцию эндотелия на фоне сунитиниба у крыс линии SHR, что не было связано с увеличением концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста в крови животных. Способность триметазида к стабилизации клеточных мембран в эксперименте на крысах была подтверждена снижением генерации эндотелиальных микрочастиц. В целом, эффекты триметазида на функцию эндотелия нуждаются в дальнейшем изучении.

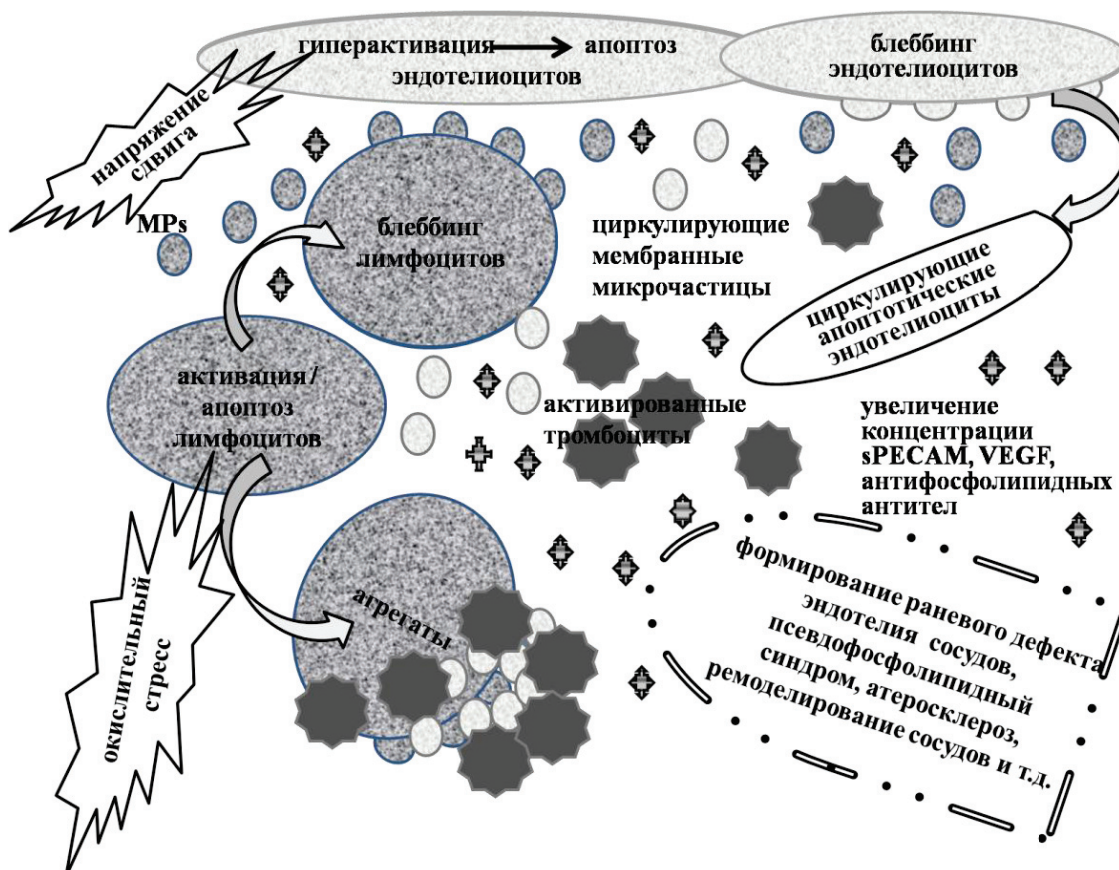


Рис. 5. Схема формирования дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии

### Выводы

Триметазидин показал свою терапевтическую эффективность в проведенном клиническом и экспериментальном исследовании в отношении дисфункции эндотелия как при

эссенциальной, рефрактерной, так и ятрогенной артериальной гипертензии. Развитие дисфункции эндотелия при указанных состояниях укладывается в схему рис. 5, отображающего основные этапы межклеточного взаимодействия, генерации мембранных микрочастиц и продукции гуморальных факторов, сопряженных с эндотелиальной дисфункцией.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гомазков О.А. Эндотелий – «эндокринное дерево» // *Природа*. – 2000. – № 5. – С. 38–46.
2. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // *ЖСН*. – 2004. – Т. 4. – № 1. – С. 21–22.
3. Adhesion molecules, metalloproteinases and endothelial dysfunction in essential hypertension / M. Larrousse, et al. // *Journal of Hypertension*. – 2004. – № 22 (2). – P. 191–192.
4. Biochemical markers of endothelial dysfunction in patients with endocrine and essential hypertension / O. Petrak, et al. // *Physiol. Res*. – 2006. – № 55. – P. 597–602.
5. Багмет А.Д. Ремоделирование сосудов и апоптоз в норме и при патологии // *Кардиология*. – 2002. – № 3. – С. 83–86.
6. Взаимосвязь фактора Виллебранда с сосудодвигательной функцией эндотелия у больных с разной степенью выраженности атеросклероза венечных артерий / М.И. Лутайи др. // *Украинский кардиологический журнал*. – 2003. – № 6. – С. 1–6.
7. Nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor: Formation and interactions / J. Bauersachs, et al. // *Prostaglandins, Leukotriene's and Essential Fatty Acids*. – 1997. – V. 57. – № 4–5. – P. 439–446.
8. Schiffrin E.L. Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease // *American Journal of Hypertension*. – 2001. – № 4 (6 Pt. 2). – P. 83–89.
9. Гомазков О.А. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов // *Успехи физиолог. наук*. – 2000. – Т. 31. – № 4. – С. 48–61.
10. Autocrine VEGF signaling is required for vascular homeostasis / S. Lee, et al. // *Cell*. – 2007. – V. 130. – P. 691–703.
11. Baer F.M. Dysfunctional endothelium as a target organ – clinical implications for therapeutic interventions // *Herzkreislauf*. – 1998. – № 9. – P. 284–286.
12. Инжутова А.И., Ларионов А.А., Петрова М.М., Салмина А.Б. Стабилизация клеточных мембран как цель сосудистой терапии // *Кардиология*. – 2011. – Т. 51. – № 4. – С. 52–55.
13. Boos C. J., Blann A.D., Lip G.Y. Assessment of endothelial damage/dysfunction: a focus on circulating endothelial cells // *Vascular Biology Protocols. Methods in Molecular Medicine*. – 2007. – V. 139. – P. 211–224.
14. Boulanger C.M. Microparticles, vascular function and hypertension // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2010. – № 19. – P. 177–180.
15. Инжутова А.И., Петрова М.М., Салмина А.Б., Ларионов А.А., Новикова Т.В., Орлова Т.П., Быкова В.В. Оценка эффективности терапии сердечно-сосудистой патологии лабораторными методами // *Врач*. – 2011. – № 2. – С. 67–69.
16. Circulating endothelial cells, arterial stiffness and cardiovascular risk stratification in hypertension / C.J. Boos, et al. // *Chest*. – 2007. – № 132. – P. 1540–1547.
17. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // *Международный мед. журнал*. – 2001. – № 3. – С. 9–14.
18. Belardinelli R., Solenghi M., Volpe L., Pucaro A. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: on antioxidant effects // *Eur. Heart J*. – 2007. – № 28. – P. 1102–1108.
19. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible impairment of endothelium dependent dilation in healthy young adults / D.S. Celermajer, et al. // *Circulation*. – 1993. – № 88. – P. 2149–2155.
20. Erdbruegger U., Haubitz M., Woywodt A. Circulating endothelial cells: A novel marker of endothelial damage // *ClinicaChimicaActa*. – 2006. – № 373. – P. 17–26.
21. Dignat-George F., Boulanger C.M. The many faces of endothelial microparticles // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 2011. – № 31. – P. 27–33.

22. Circulating endothelial cells fail to induce cerebral infarction in rabbits / Y. Iwata, et al. // *Stroke*. – 1986. – V. 17. – № 3. – P. 506–509.
23. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Пер. с англ. В.П. Леонова. – М.: Практическая Медицина, 2011. 480 с.
24. Protective effects of trimetazidine against vascular endothelial cell injury induced by oxidation // S. He, et al. // *J. of Geriatric Cardiology*. – 2008. – V. 5. – № 4. – P. 248–251.
25. Ramesh K.V., Shenoy K.A. Endothelial dysfunction: many ways to correct – trends that promise // *Indian Journal of Pharmacology*. – 2003. – № 35. – P. 73–82.
26. VEGF-induced adult neovascularization: recruitment, retention, and role of accessory cells / M. Grunewald, et al. // *Cell*. – 2006. – № 124. – P. 175–189.

Поступила 25.01.2012 г.