

Ю. М. Колесник, І. С. Чекман\*, І. А. Мазур, І. Ф. Беленічев,  
Н. О. Горчакова\*, О. О. Нагорна\*

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, 69035 Запоріжжя  
\*Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України, 01601 Київ

## МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ПОШУК ЕНДОТЕЛІОПРОТЕКТОРІВ

Проаналізовано дані літератури та результати власних досліджень щодо механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції та пошуку нових ендотеліопротекторів. Обговорюється зв'язок між ендотеліальною дисфункцією та розвитком або прогресуванням серцево-судинних, неврологічних захворювань, станів, що супроводжуються метаболітними порушеннями. Розкриваються молекулярні основи дисфункції судинного ендотелію. Наведені лікарські препарати, які запропоновані для специфічної корекції ендотеліальної дисфункції. Надані результати експериментальних досліджень нового метаболітотропного ендотеліопротектора “Ангіолін”.

**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція, молекулярні основи, ендотеліопротектори, Ангіолін.

Ендотеліальна дисфункція (ЕД), за сучасними уявленнями, є одним із провідних патогенетичних механізмів розвитку серцево-судинних захворювань. Ендотелій бере участь практично в усіх фізіологічних процесах — гомеостазі, гемостазі і запаленні, а також є першим органом-мішенню, що реалізує численні ланки патогенезу різних захворювань, в тому числі серцево-судинних. Результати експериментальних і клінічних досліджень останніх років підтвердили концепцію про важливість причинно-наслідкового взаємозв'язку між ендотеліальною дисфункцією та прогресуванням і/чи розвитком артеріальної гіпертонії, а також гіпертонічної енцефалопатії, атеросклерозу, хронічної серцевої недостатності, цукрового діабету, метаболічного синдрому, хронічної ниркової недостатності та їх ускладнень, легеневої гіпертензії, дилатаційної кардіоміопатії, ожиріння, гіперліпідемії, гіпергомоцистеїнемії, хронічної церебральної ішемії [1].

Судинна реактивність порушується не тільки на ранніх стадіях коронарного атеросклерозу, а й на стадії факторів ризику. Існує зв'язок між порушеннями судинної реактивності і дисліпідемією, курінням, віком, статтю, ожирінням та іншими чинниками ризику [3, 19, 37, 46, 52, 53]. У хворих з початковими стадіями коронарного атеросклерозу без цукрового діабету позитивний результат, за даними навантажувальної проби на ішемічну хворобу серця, асоціюється з наявністю ЕД, а саме зниженням ендотелійзалежної дилатації і підвищенням рівня ендотеліну 1 у сироватці крові [4].

Нейродегенеративні захворювання (такі, як хвороба Альцгеймера та Паркінсона) також пов'язують з дисфункцією ендотелію, яка посилюється з віком хворих, при розвитку хронічного оксидативного стресу і пошкодження мозкових мікросудин [45]. У пацієнтів з ішемічним інсультом спостерігається порушення ендотелійзалежних (нітрооксидергічних) механізмів [27].

### Запорізький державний медичний університет МОЗ України

Ю. М. Колесник — зав. кафедри патофізіології, д.м.н., професор  
І. Ф. Беленічев — зав. кафедри фармакології та медичної рецептури, д.м.н., професор  
І. А. Мазур — професор кафедри фармацевтичної хімії, д.фарм.н.

### Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України

#### Кафедра фармакології

І. С. Чекман — зав. кафедри, чл.-кор. НАН та НАМН України (chekman\_ivan@yahoo.co.uk)  
Н. О. Горчакова — професор кафедри, д.м.н., професор  
О. О. Нагорна — доцент, к.м. н.

© Ю. М. Колесник, І. С. Чекман, І. А. Мазур, І. Ф. Беленічев, Н. О. Горчакова, О. О. Нагорна, 2014.

В хірургічній практиці спостерігається виникнення ЕД внаслідок виникнення хронічної ендотоксичної агресії після перитоніту (активний синтез білків гострої фази, цитокінів, стимуляція синтезу кінази легких ланцюгів міозину, підвищення проникності судин), а також після призначення антибіотиків за умов гострих хірургічних захворювань, коли може спостерігатися антибіотикоіндукована ендотоксинемія та цитокінокінез [24].

Основним механізмом, що лежить в основі ЕД, є зниження утворення і біодоступності оксиду азоту (NO) при одночасному підвищенні рівня супероксиданіону і продукції активних вазоконстрикторів [1, 6, 12, 15, 17]. Таким чином, ЕД проявляється дисбалансом між медіаторами, що забезпечують в нормі оптимальне протікання всіх ендотеліальних процесів [2]. Порушення продукції, взаємодії, руйнування ендотеліальних вазоактивних факторів спостерігаються одночасно з аномальною судинною реактивністю, змінами в структурі і рості судин, якими супроводжуються судинні захворювання [6-8]. NO синтезується з *L*-аргініну під впливом ендотеліальної NO-синтази (eNOS) шляхом приєднання молекулярного кисню до кінцевого атома азоту гуанідинової групи *L*-аргініну [5, 31 35].

Вивчення стану судинної стінки, корекція ЕД при серцево-судинній патології на сьогодні є одним з найбільш перспективних напрямів, що визначають імовірність розвитку судинних захворювань та їх ускладнень, сприяючи поліпшенню прогнозу хвороби в цілому [1, 2, 8, 12]. Тому пошук засобів цілеспрямованого впливу на ЕД і створення нового класу ефективних препаратів — ендотеліпротекторів — є важливою клініко-експериментальною проблемою.

ЕД — системна патологія, пов'язана з порушенням мікроструктури і секреторної функції ендотеліальних клітин, що призводить до зниження ендотеліальної вазодилатації, гіперкоагуляції, підвищеного тромбоутворення, збільшення судинної проникності та міграції ліпопротеїнів в інтиму судин, проліферації гладком'язових клітин і ремоделювання міокарда та судин [1, 8, 11, 12]. Основним механізмом формування ЕД є зниження утворення і біодоступності NO, поява його цитотоксичних форм на фоні оксидативного стресу та дефіциту відновлених низькомолекулярних тіолів [15, 17]. При цьому основними причинами дефіциту NO в ендотеліальних клітинах можуть бути знижений вміст попередника оксиду азоту (*L*-аргініну), зниження експресії або активності ендотеліальної синтази оксиду азоту, недостатність кофакторів синтезу NO (особливо тетрагідробіоптерину), підвищення рівня ендогенних інгібіторів

eNOS асиметричного диметиларгініну і монометил-*L*-аргініну, підвищене утворення реактивних форм кисню (зокрема, супероксид аніону), а також ліпопротеїнів низької густини (особливо їх окиснених форм) [55].

Молекулярні основи дисфункції судинного ендотелію — складна і не до кінця вивчена проблема. У цьому зв'язку система "eNOS — *L*-аргінін — NO" може зайняти в найближчому майбутньому роль ведучої ланки фармакологічної корекції ЕД [1, 5, 40]. Багато авторів відзначають безпосередню участь NO в процесі загибелі клітин (у т. ч. ендотеліоцитів) в умовах ішемії, атеросклерозу, алкогольної інтоксикації та ін. [1-8, 10, 26, 40-46, 48]. Такі результати отримали при використанні селективних інгібіторів конституційної та індукційної ізоформ NO-синтази (NOS), а також у досліджах на тваринах з дефіцитом гена, що кодує iNOS. Збільшення концентрації NO в головному мозку відзначається як при локальній, так і при загальній ішемії і спостерігається з перших хвилин гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), сягаючи максимуму на 1-3 доби. При цьому активність NOS різко підвищується як в осередку ішемії, так і на периферії. Участь оксиду азоту в процесах ушкодження і загибелі нейронів і ендотеліоцитів має свою специфіку і визначається ізоформами NOS, а також залежить від виду та стадії розвитку інсульту. На початковій стадії ішемії переважає експресія конституційної кальційзалежної NOS, обумовленої трансміттерним аутокоідозом. Пошкодження і загибель клітин на даному етапі не залежать від рівня оксиду азоту, проте мають непрямий вплив на механізми запуску клітинної смерті — активують фосфоліпазу, підсилюють утворення гідроксилрадикала, модулюють активність мембранних рецепторів. У відстрочений період ішемічного процесу (з 7-14 доби — при глобальній і з 1-3 доби — при локальній ішемії) реєструється гіперпродукція NO за участю індукційної NOS активованої глії, макрофагів і нейтрофілів. Відстрочений характер експресії індукційної NOS пов'язаний з більш пізніми термінами появи активованої астро- і макроглії і клітин запалення. Так, при локальній ішемії зазначені вище клітини-продуценти NO знаходяться в периферичних тканинах, а при глобальній — у найбільш чутливих до дефіциту кисню структурах [1, 5, 15, 49].

У теплокровних організмів крім NO-синтази додатковим джерелом оксиду азоту є нітрат/нітритредуктази, здатні відновлювати нітрати та нітрити. Таку активність мають гліоцити та тимоцити. Так, ксантиноксидаза має властивість відновлювати нітрати та нітрити до NO. Відомо, що оксид азоту

в клітинах-мішенях утворює активні деривати — нітроній ( $\text{NO}^+$ ), нітроксил ( $\text{NO}^-$ ) і пероксинітрит ( $\text{ONOO}^-$ ). В останні роки встановлено, що такі продукти перетворення NO, як пероксинітрит, іон нітронію, нітроксил і діазоттриоксид ( $\text{N}_2\text{O}_3$ ) є основними субстратами нітрозуючого стресу, внаслідок чого відбувається пряма взаємодія NO з металами (гемове залізо гемоглобіну, міоглобін, залізовмісні ензими, негемове залізо залізоціркових білків і ДНК, міді і цинку), а також непряма взаємодія  $\text{NO}^+$  (S-, N-, O-нітрузування) з тиольними, фенольними, гідроксильними та аміногрупами білків і ДНК. Подібна взаємодія призводить до десенситизації рецепторів, пригнічення активності мітохондріальних ферментів і фрагментації нуклеїнових кислот. Так, зв'язок оксиду азоту з  $\text{Fe}^{3+}$  активного центру каталази призводить до інгібування останньої як у початковому періоді ішемії, так і в постішемичний період фокальної ішемії мозку. Надлишок NO пригнічує гемові ферменти електронно-транспортного ланцюга мітохондрій. Надмірне утворення оксиду азоту в післяішемичний період призводить до взаємодії молекули NO з гемовим залізом і парними тиольними групами, утворюючи динітрозольний комплекс заліза (*DNIC* — *Dinitrosyl Iron Complex*). *DNIC* на відміну від NO є більш агресивним нітрозилуючим агентом; взаємодіючи з тиолами білків, гістидином, аспартатом, глутаміном, метіоніном, цистеїном, глутатіоном, утворює N- і S-нітрозотіоли. *DNIC* в умовах ішемії викликає необоротне нітрозилування залізо-сірчаних кластерів мітохондріальних білків (НАДН-убіхінон оксиредуктаза, сукцинат-убіхінон оксиредуктаза, цис-аконитаза), тим самим призводячи до формування мітохондріальної дисфункції [5, 20, 31, 35, 43].

Зміщення тиол-дисульфідної системи відбувається за рахунок зниження її відновлених інтермедіатів, при цьому значно знижується рівень мітохондріального глутатіону. У фізіологічних умовах утворення *DNIC* сприяє депонуванню і транспортуванню NO, підвищуючи його біодоступність і перешкоджаючи утворенню пероксинітриту. Проте в умовах ішемичного ушкодження мозку, при гіперпродукції NO *DNIC* відіграє суто негативну роль у процесі нейродеструкції [5, 40, 41, 47].

$\text{NO}^+$  є потужним нітрозилуючим агентом, мішенями якого можуть бути нуклеофільні групи активних тиолів, аміни, карбоксили, гідроксили і ароматичні кільця.  $\text{NO}^+$  утворюється з надлишку NO за участю двовалентного заліза і кисню. NO має відновні властивості, надає позитивну інотропну, лузитропну дію на міокард, знижує поріг судомної готовності. При ішемії (в умовах лактат ацидозу,

що розвивається) проявляються прооксидантні властивості  $\text{NO}^-$  по відношенню до тиолів і аміни. Отримані дані *in vitro* свідчать про те, що внесення в суспензію нейронів іону нітронію знижує вміст глутатіону. Також за допомогою іону нітронію встановлено, що  $\text{NO}^-$  порушує електричну активність нейронів, пригнічує активність натрієвих каналів. Мабуть, різноспрямованість впливу NO пов'язана з його концентрацією, підвищення якої призводить до утворення токсичного нітрит-аніону.  $\text{N}_2\text{O}_3$ , що є джерелом  $\text{NO}^+$ , проявляє властивості сильного нітрозилуючого агента, взаємодіє з аліфатичними та ароматичними амінами і утворює N-нітроаміни. Нітроаміни, а саме продукти їх перетворення під дією P450 (іон діазонію і формальдегід), є факторами, які алкілюють нуклеїнові кислоти, що дезамінують пурини, пригнічують  $\text{O}_6$ -метилуанін-ДНК-метилтрансферазу, збільшують утворення 8-гідроксигуаніну.  $\text{N}_2\text{O}_3$  взаємодіє з цистеїном з утворенням S-нітросоцистеїну і з глутатіоном з утворенням S-нітроглутатіону. S-нітроглутатіон є основною транспортною молекулою перенесення NO [5, 41].

Проведеними дослідженнями встановлено, що транспорт NO відбувається з утворенням  $\text{N}_2\text{O}_3$ , який потім нітрозилує тиоли. За участю дисульфідізомерази вивільняється NO [31-33, 35-38, 40]. Існує механізм вивільнення NO з S-нітросоглутатіону за участю глутамілтранспептидази з утворенням S-нітросоцистеїнілгліцину, з якого вивільняється NO. У транспорті S-нітросоглутатіону бере участь цистин, який відновлюється до цистеїну, а останній, реагуючи з S-нітросоглутатіоном, утворює S-цистеїн. S-цистеїн бере участь у швидкій провідності нейронів, формуючи адаптаційні реакції нейрона на ішемію. Дані реакції контролюються глутатіонредуктазою і глутатіонтрансферазою. При інгібуванні цих ферментів в умовах ішемії відбувається окиснювальна модифікація низькомолекулярних тиолів, утворення гомоцистеїну і, як наслідок, порушення транспорту NO з утворенням його цитотоксичних дериватів, які значно підсилюють окислювання тиолів [39, 40, 44, 49, 51].

Наявність у нейроні активної тиольної антиоксидантної системи, здатної регулювати транспорт NO, забезпечує і стійкість клітини до нітрозилуючого стресу — найбільш раннього нейродеструктивного механізму в умовах ішемії. Відомо, що в перші хвилини ішемії мозку NO (макрофагальний або екзогенний) пригнічує окислювальне фосфорилування у мітохондріях клітин-мішеней за рахунок оборотного зв'язування з цитохром-с-оксидазою мітохондрій. Пригнічення електронного транспорту в мітохондріях призводить до генерації супероксиду і, як наслідок, утворення  $\text{ONOO}^-$ .

Синтез пероксинітриту спостерігається в клітинах з високою активністю NO-синтази і ферментів, що продукують активні форми кисню (ксантиноксидаза, НАДН-оксиредуктаза, циклооксигеназа, ліпоксигеназа, ферменти електронно-транспортного ланцюга) [5, 40].

Дослідженнями останніх років встановлено, що на початкових стадіях ішемії рівень пероксинітриту може знижуватися за допомогою мітохондріальної нітрозоредуктази, яка відновлює його за рахунок НАДФН і НАДН у NO [5, 43]. Мішенями окисної і нітрозуючої атаки пероксинітриту є тіоли, CO<sub>2</sub>, металопротеїди, нуклеїнові кислоти, метаболітотропні трансмітери і ліпіди. Пероксинітрит, будучи відносно стійкою сполукою, при зміщенні рН в кислий бік швидко протонується з утворенням основного продукту — нітратаніону, а також гідроксилрадикалу і діоксиду азоту, що зумовлює його окислювальні властивості. Тому на початкових стадіях ішемії пероксинітрит взаємодіє з тіолами за типом нітрозилування, в результаті чого утворюються нітрозотіоли. Пізніше при прогресуванні процесу і прояві лактатацидозу взаємодія відбувається за типом окиснення з утворенням більш стійких дисульфідів. Ці реакції роблять істотний внесок у механізми нейродеструкції внаслідок зсуву тіол-дисульфідної системи в бік окислених тіольних сполук, зниження відновного потенціалу клітини, порушення експресії генів за рахунок незворотного окиснення цистеїнових залишків редоксзалежних доменів, роз'єднання MAP-кіназного каскаду. Пероксинітрит гальмує активність взаємодіючих метаболічних циклів метіоніну і цистеїну, пригнічуючи ключові ферменти, що регулюють рівень цистеїну, підвищуючи утворення гомоцистеїну. Пероксинітрит реагує і з метаболітотропним трансмітером CO<sub>2</sub>, утворюючи сильний нітрозилуючий агент — нітрозопероксикарбонат [20, 40].

Важливим механізмом нейротоксичної дії пероксинітриту є його реакція з тирозином і утворення нітротирозину. Пероксинітрит виражено пригнічує активність Cu-Zn-SOD і Mn-SOD за допомогою нітрування її тирозинового залишку, а також зв'язування з міддю і зміни валентності. Пероксинітрит є специфічним агентом, необоротно пригнічуючим мітохондріальне дихання при ішемії, безпосередньо взаємодіючи із залізом активних центрів ключових ензимів, а також нітрозуючи по S-, N-, O-елементам тіольні, фенольні, гідроксильні та аміногрупи білкової частини цих ензимів, а при більш вираженому прояві нітрозуючого стресу необоротно окислюючи їх. Пригнічення мітохондріального дихання призводить до зниження заряду мітохондрій, що може ініціювати

апоптичний процес, а за відсутності глюкози — некроз. Є дані і про пряму активацію відкриття гігантської пори оксидом азоту, що призводить до виходу цитохрому *c* і запуску каспазного каскаду [5, 41]. Ці результати отримані при впливі на мітохондрії таких цитотоксичних дериватів NO, як пероксинітрит і іон нітрузування, в механізмі яких лежить модифікація тіольних білків мітохондріальної пори.

NO та його деривати можуть викликати перекисне окиснення фосфоліпідів. Так, під дією цитотоксичних дериватів NO і гідроксилрадикалу відбувається відкриття мітохондріальних пор, експресія і вихід у цитозоль проапоптичних білків. Відкриття відбувається за рахунок окиснення або нітрозилування тіольних груп цистеїнзалежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій (АТФ/АДФ-антипортер), що перетворює його в проникний неспецифічний канал-пору. Відкриття пор перетворює мітохондрії з "електростанцій" у "топку" субстратів окислення без утворення АТФ. Відомо, що порушення кисневого режиму тканин, трансмітерний аутокоїдоз, порушення акумуляції Ca<sup>2+</sup> мітохондріями, пошкодження мембрани мітохондрій АФК і NO посилює відкриття пор і вивільнення апоптогенних білків з ушкоджених мітохондрій. Мітохондріальна пора являє собою канал, що проходить крізь обидві мітохондріальні мембрани і складається з трьох білків: транслокатора аденінових нуклеотидів, потенціалзалежного аніонного каналу (пори́на) і бензодіазепінового рецептора. Коли цей комплекс зв'язується з Ca<sup>2+</sup>, через мембранну пору можуть проходити речовини з невеликою молекулярною масою. Це призводить до зниження мембранного потенціалу і набухання матрикса; цілісність зовнішньої мембрани неминуче порушується і з міжмембранного простору в цитоплазму виходять білки апоптозу. Нітрозилування білків за залишками тирозину, здійснюване ONOO<sup>-</sup>, може мати негативні функціональні наслідки, бо воно пригнічує фосфорилування тирозину, тобто порушує деякі шляхи передачі сигналу в клітині. Пероксинітрит може нітрозилувати і цитохром *c* у мітохондріях, що призводить до порушення його функцій, зокрема, він стає нездатним підтримувати перенесення електронів у дихальному ланцюгу і не відновлюється аскорбатом. Оскільки одночасно відбувається вихід цитохрому *c* (в тому числі і нітрованого) у цитоплазму, можна припускати участь такого нітрозилування і в інших сигнальних процесах. Пероксинітрит призводить до нітрозилування гуаніну і розриву ланцюгів ДНК.

Щодо пошкоджень геному клітин, відомий ще один ефект NO: його деривати із супероксидради-

калом інгібують ферменти, відповідальні за репарацію ДНК. Залежно від джерела (різні донори NO) NO діє на алкілтрансферазу, формамідопіримідин-ДНК-глікозилазу та лігазу. NO підвищує активність PARP у клітинах Беца і АДФ-рибозилування при глобальній ішемії, можливо, внаслідок розривів ДНК, але це скоріше призводить до некрозу через виснаження пулу НАД і АТФ. У зв'язку з дією NO та його похідних на ДНК цікавими є дані про його вплив на експресію білка p53 [5], що пригнічує ріст пухлин, підтримує цілісність геному і може викликати зупинку клітинного циклу, або апоптоз. Відомо, що p53 може індукувати експресію *Bax*, *Fas*, *p53AIP* (*Apoptosis Inducing Protein*) та інших апоптогенних білків, а також сам переміщується у мітохондрію при апоптозі, що може бути однією з причин вироблення АФК та зниження заряду мітохондрій. У нормі концентрація p53 в нейроні дуже мала, і він швидко деградує. Пошкодження ДНК веде до накопичення p53. В експериментах на культурі грушоподібних нейронів мозочка виявлено накопичення p53 при загибелі клітин, викликане надлишком донатора NO — нітропрусида натрію. Отримані цікаві дані про спільну участь у регуляції загибелі мітохондрій нейрона і NO при ішемії мозку. Зроблено висновок, що *Bcl-2* працює за допомогою зниження до нуля NO-індукованого підвищення експресії білка *Bax*. Взаємодія NO із членами суперсімейства *Bcl-2* виражається також у тому, що при дії оксиду азоту на клітину значно знижується рівень внутрішньоклітинного *Bcl-2* білка, можливо, через каспазаїндуковане розщеплення або p53-залежне пригнічення його експресії [39, 47, 54].

Проапоптотичний ефект оксиду азоту виражається також в індукованому ним підвищенні експресії апоптогенних білків *Bax*. На додаток до описаних вище функцій мітохондрій слід згадати останні дослідження в цій галузі, які показують, що мітохондрії мають відношення не лише до сприйняття апоптотичного сигналу від NO, але і до утворення самого NO. Дійсно, в останніх роботах показана наявність конститутивної форми NOS в мітохондріях [41]. Встановлено, що ця ізоформа NOS локалізована в мітохондріальній мембрані (судячи з усього — у внутрішній). Визначено, що mNOS дуже схожа з макрофагальною iNOS, але конститутивно експресується. Поки не встановлено, чи вважати mNOS окремою ізоформою, або вона є тією iNOS, що містить посттрансляційні модифікації, які ведуть до іншої субклітинної локалізації. Очищена mNOS при дефіциті L-аргініну здатна продукувати супероксидрадикал. Логічно припустити участь цієї mNOS у регуляції апоптозу за рахунок впливу на тіол-дисульфідну

рівновагу білків мітохондріальної пори в реакції як нітрозилування, так і окиснення. Крім того, отримані дані про роль mNOS в регуляції рівня кальцію в мітохондріях. У нормі mNOS перешкоджає надходженню надлишку кальцію в мітохондрію, в умовах ішемії при підвищенні активності mNOS відбувається зростання внутрішньомітохондріального кальцію і відкриття мітохондріальних пор. Можливо, що на початкових стадіях ішемії ця реакція відіграє захисну роль, тому що, регулюючи кальційзалежні механізми відкриття гігантських пор, mNOS здатна активувати компенсаторні енергетичні шунти. У подальшому, особливо в після-ішемічному періоді, зростаюча активність mNOS призводить до неконтрольованого відкриття пор мітохондрій та ініціює мітоптоз. Крім того, mNOS за допомогою вироблення дозуючого рівня NO здатна регулювати мітохондріальне дихання в нормі та на початкових, компенсованих стадіях ішемії, модулюючи активність цитохром-с-оксидази, комплекси I і II електронотранспортного ланцюга і рівень НАДФН, ФАД і коензиму Q10, а також змінюючи доступність O<sub>2</sub> для акцептування електронів. Надалі роль mNOS змінюється на кардинально протилежну — вона бере участь в активації “паразитарних” реакцій утворення АФК мітохондріями. Особливої уваги в розширенні уявлень про механізми цитотоксичності NO і загибелі клітин заслуговує тіол-дисульфідна система. Інтермедіати тіол-дисульфідної системи мають транспортні властивості відносно NO, тим самим підвищуючи його біодоступність. Крім того, багато тіолів — глутатіон, цистеїн, метіонін — здатні значно обмежувати цитотоксичність NO та його дериватів, збільшуючи шанс клітини вижити за умов патологічного процесу [5, 9, 15, 20-22, 28, 35, 40, 43, 44].

Оскільки у даний час не існує препаратів для специфічної корекції ендотеліальної дисфункції, велику цінність мають дані про вплив серцево-судинних лікарських засобів різних фармакологічних груп на функціональні характеристики ендотелію. Значний практичний інтерес може представляти комплексне лікування ЕД при хронічній церебральній ішемії, артеріальній гіпертензії, алкольному пошкодженні міокарда та головного мозку, хронічній серцевій недостатності, коли базова кардіопротективна і нейропротективна терапія буде поєднуватися із застосуванням препаратів, які оптимізують енергообмін, що зменшує негативний вплив оксидативного і нітрузуючого стресу на ендотелій судинної стінки, та індукують утворення оксиду азоту. Можна вважати, що майбутнє належить препаратам, які мають не лише кардіо- або нейропротективну дію, але й опосередковано позитивно впливають на ендотеліальну

функцію. Великий практичний інтерес може представляти комплексне лікування ЕД при серцево-судинній патології, коли реперфузійна, антитромботична і кардіо- або нейропротективна терапія буде поєднуватися із застосуванням інших препаратів-коректорів порушень функцій ендотелію.

У зв'язку з вищевикладеним стало актуальним вивчення ендотеліопротективних властивостей препаратів з різними патогенетичними механізмами дії, що поліпшують метаболізм, мають антиоксидантні властивості, є природними донорами оксиду азоту та активаторами ферменту NO-синтази, що містять у своєму складі "есенціальні" фосфоліпіди, а також афінно очищені антитіла до ендотеліальної NO-синтази при експериментальних моделях цереброваскулярної патології [2, 9-11, 18, 22, 23].

Відомо, що багато лікарських препаратів з різним механізмом дії мають виражений в тій чи іншій мірі вплив на функцію судинного ендотелію. Так, нітрати відновлюють дефіцит ендогенного NO, інгібітори АПФ крім зниження синтезу АТ-II перешкоджають руйнуванню кінінів, статини покращують бар'єрну функцію ендотеліоцитів щодо окиснених ЛПНГ, антагоністи кальцію гальмують активність АТ-II і ендотеліну в гладеньких м'язах судин, посилюючи вазодилатуючий ефект NO, блокатори ангіотензинових рецепторів блокують АТ-II-рецептори, сприяють накопиченню NO, інгібітори ендотелінперетворюючого ферменту та антагоністи рецепторів ендотеліну-1 гальмують активність пептиду [2, 8-10, 21-24].

Особливої уваги заслуговує "специфічний" вплив, що спрямований на поліпшення синтезу NO, як наприклад, замісна терапія L-аргініном (субстратом eNOS), а також тетрагідробіоптерином (кофактором eNOS), який визначає активність даного ферменту [5, 20, 51].

Крім того, відомі наукові факти, які підтверджують, що в даний час використовують цитопротектори метаболічної дії (триметазидин, триметилгідразонію пропіонат), які не тільки блокують бета-окиснення жирних кислот в мітохондріях і на альтернативній основі стимулюють окиснення глюкози, але і впливають на індукцію біосинтезу оксиду азоту за рахунок збільшення кількості гамма-бутиробетаїну, а також здатності протистояти окислювальному стресу [48, 51, 55]. Так, призначення триметилгідразонію пропіонату у комплексній терапії хронічної серцевої недостатності (ХСН) сприяло зниженню внутрішньоміокардіальної напруги, нормалізації стану ендотеліальної та гуморальної регуляції. У хворих на ХСН, які отримували триметилгідразонію пропіонат, реєстрували збільшення концентрації метаболіту NO у сироватці крові та вірогідне зниження в еритроцитах — ознаки нормалізації обміну оксиду азоту; наближення показників функції ендотелію судин до значень практично здорових осіб — це свідчить про нормалізацію вазорегулюючої функції ендотелію судин, поліпшення неендотеліальних механізмів регуляції вазодилатації та відновлення ауторегуляторних властивостей судинної стінки. Триметилгідразонію пропіонат є конкурентним інгібітором ферменту гамма-бутиробетаїнгідроксилази, який каталізує процес перетворення гамма-бутиробетаїну в карнітин [8, 9, 11, 17, 18].

Триметилгідразонію пропіонат не є препаратом карнітину, він лише обмежує швидкість біосинтезу карнітину з його попередника гамма-бутиробетаїну. Карнітин, будучи своєрідним транспортером, сприяє проникненню жирних кислот у клітину, де відбувається процес їх  $\beta$ -окиснення. В умовах достатнього надходження кисню з жирних кислот, які проникли в мітохондрії, утворюються макроергічні сполуки у вигляді АТФ. Під впливом триметилгідразонію пропіонату обмежується транспорт через мембрани мітохондрій лише довголанцюгових жирних кислот, тоді як коротколанцюгові можуть вільно проникати у мітохондрії і окислюватися там [18].

Коли в організмі утворюється значна кількість гамма-бутиробетаїну і недостатньо карнітину, тоді менше довголанцюгових (наприклад, пальмітинової кислоти) жирних кислот надходить у мітохондрії. Це не позначається на метаболізмі коротколанцюгових (наприклад, бутирату) жирних кислот. Дія триметилгідразонію пропіонату не залежить від концентрації вільних жирних кислот у крові. Інші парціальні інгібітори окиснення жирних кислот не здатні запобігти накопиченню в мітохондріях активованих форм довголанцюгових жирних кислот — ацил-КоА і ацилкарнітину, а також шкідливого впливу цих метаболітів на транспорт АТФ і клітинні мембрани [11].

Процеси окиснення жирних кислот і глюкози пов'язані між собою і знаходяться в реципрокній залежності: якщо пригнічується окиснення жирних кислот, збільшується споживання глюкози. В умовах нестачі кисню, що спостерігається у пацієнтів з ІХС, клітині вигідніше використовувати окиснення глюкози, ніж жирних кислот, тому що для цього необхідна менша кількість кисню [2, 10, 17].

Таким чином, триметилгідразонію пропіонат частково сповільнює транспорт жирних кислот, зменшує їх окиснення, в результаті чого зменшується потреба клітини у кисні. Препарат запобігає накопиченню токсичних проміжних продуктів обміну речовин (ацилкарнітин і ацил-КоА) і викликані ними пошкодження клітин. Зменшення швид-

кості окислення жирних кислот включає альтернативну систему виробництва енергії — окислення глюкози, яка на 12 % ефективніше використовує кисень для синтезу АТФ. Цей механізм також визначає цитопротективну дію триметилгідразонію пропіонату на ішемізовані клітини. В результаті підвищується стійкість кардіоміоцитів до нестачі кисню, раціональніше використовуються енергетичні ресурси, що допомагає серцю виживати в екстремальних умовах [23]. Триметилгідразонію пропіонат стимулює аеробний гліколіз, що не супроводжується накопиченням у тканинах лактату, тому що система піруватдегідрогенази забезпечує швидке подальше окислення глюкози. Триметилгідразонію пропіонат відновлює транспорт АТФ до органел клітини. Отримані результати дозволяють вважати триметилгідразонію пропіонат певною мірою засобом фармакологічного прекодиціонування, здатним оптимізувати окиснення глюкози [2, 11, 18]. В умовах гіпоксії процеси ішемічного ушкодження міокарда посилюються під впливом підвищеного викиду катехоламінів при фізичному і емоційному напруженні, які активізують вільнорадикальне окиснення жирних кислот з накопиченням проміжних продуктів, небезпечних для організму (ацил-КоА, ацилкарнитин). Вони пошкоджують клітинні мембрани і блокують доставку АТФ із мітохондрій до органел клітини. В результаті цього відбувається апоптоз клітин, навіть якщо запасів АТФ достатньо для їх функціонування протягом деякого часу. Для запобігання цього процесу необхідно або поліпшення їх кровопостачання, або обмеження синтезу карнітину як основного фактора, що визначає інтенсивність використання довголанцюгових жирних кислот [9, 23]. Основною відмінністю триметилгідразонію пропіонату від інших лікарських засобів, що застосовуються для корекції метаболізму, є наявність додаткових лікувальних впливів, які відкривають широкі можливості для його застосування. Складні ефіри триметилгідразонію пропіонату і гамма-бутиробетайну є структурними аналогами ацетилхоліну. Триметилгідразонію пропіонат, стимулюючи рецептори ацетилхоліну, викликає індукцію ендотеліальної NO-синтази. Впливаючи в якості активатора на рецептори ацетилхоліну, триметилгідразонію пропіонат поліпшує нейропластичні властивості мозку, які здатні стати основою для багатьох церебральних клінічних ефектів [26]. Триметилгідразонію пропіонат здатний активувати гени, що відповідають за захист організму від стресу [11]. Завдяки подібному механізму дії триметилгідразонію пропіонат незамінний при підвищеному розумовому напруженні та роботі в екстремальних ситуаціях [15, 18, 33, 48]. У той же час,

ефективність застосування триметилгідразонію пропіонату у хворих із хронічними формами ІХС залишається маловивченою, а його кардіо- і ендотеліопротективна дія — дискусійною, хоча у дослідженнях на здорових добровольцях, хворих ІХС, ХСН, цереброваскулярною хворобою, АГ було показано, що триметилгідразонію пропіонат поліпшує функцію ендотелію, стан ліпідного профілю, попереджає від реперфузійного пошкодження, прискорює відновлення функцій міокарда і головного мозку [13].

Є дані про вплив похідного оксипіридину на збереження морфофункціонального стану ендотеліоцитів в умовах оксидативного стресу. Похідне оксипіридину (сіль 2-етил-6-метил-3-оксипіридину) — структурний аналог вітаміну B<sub>6</sub> і янтарної кислоти — є антиоксидантом нового покоління. Він інгібує процеси перекисного окиснення ліпідів, активує ендогенну антиоксидантну систему супероксиддисмутази і церулоплазміну, попереджає зниження активності глутатіонзалежних ферментів, в результаті чого вірогідно зменшується активність процесів оксидативного стресу. Похідне оксипіридину, модулюючи активність мембранозв'язаних ферментів й рецепторних комплексів, посилює їх здатність зв'язуватися з лігандами, сприяє збереженню структурно-функціональної організації біомембран, транспорту нейромедіаторів і покращенню синаптичної передачі. Він має здатність підсилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса в умовах гіпоксії з підвищенням вмісту АТФ і креатинфосфату, активувати енергосинтезуючі функції мітохондрій [16, 23].

Оскільки саме оксидативному і нітрозилуючому стресу належить провідна роль в розвитку ЕД, актуальними завданнями сучасної експериментальної фармакології є розробка нової технології доклінічної оцінки ендотеліотропної активності лікарських препаратів з антиоксидантною дією та пошук потенційних ендотеліопротекторів в ряду S-заміщених азагетероциклів. У цьому відношенні інтерес представляє препарат Тіотриазолін. Він належить до кардіопротекторів прямої дії і має цитопротекторний ефект, який реалізується на клітинному рівні і впливає безпосередньо на ішемізовані кардіоміоцити [5, 9, 21-24, 40-46, 48, 51]. Висока ефективність тіотриазоліну в лікуванні серцево-судинних захворювань пояснюється його регуляторним впливом на енергетичний метаболізм і потужним антиоксидантним ефектом. У ряді робіт показано вплив тіотриазоліну на енергетичний обмін, порушення якого є потенційною ланкою патогенезу багатьох патологічних станів [5, 23].

Тіотриазолін ефективно коригує дисбаланс, який виникає у системі аденолових нуклеотидів (АТФ — АДФ — АМФ) в умовах недостатнього кровопостачання тканин (інфаркт міокарда, інсульт та ін). Введення препарату попереджає швидке виснаження енергетичних ресурсів клітин і перехід їх метаболізму на енергетично менш вигідний анаеробний шлях окиснення глюкози. Знижений вміст креатинфосфокінази в біологічних середовищах організму при лікуванні препаратами тіотриазоліну пацієнтів зі стенокардією, з гострими порушеннями кровообігу в судинах сітківки відображає його позитивну дію на енергетичний обмін і стабілізацію мембран клітин, у тому числі і кардіоміоцитів. Тіотриазолін ефективно коригує дискоординовані зміни у функціонуванні циклу Кребса, що виникають в умовах тканинної гіпоксії. За здатністю знижувати рівень молочної кислоти, а також підвищувати вміст пірувату і сукцинату тіотриазолін перевершує пірацетам у 2-3 рази, переводячи некомпенсований метаболічний ацидоз у компенсований [5, 23].

Видається цікавою екстраполяція механізму дії тіотриазоліну на інші кардіопротектори. Одним з таких препаратів є триметазидин, який інгібує 3-кетואцил-КоА-тиолазу — фермент окислення жирних кислот, що знижує їх рівень. Проте, маючи слабку пригнічувальну дію на карнітин-пальмітолтрансферазу 1-го типу (значно слабшу порівняно з аміодароном), триметазидин не збільшує захоплення і окислення пірувату. Крім того, триметазидин не проявляє антиоксидантних властивостей, що, мабуть, зумовило відсутність позитивного результату застосування даного препарату при інфаркті міокарда, показаного у міжнародному багаточисленному подвійно сліпому рандомізованому дослідженні *EMIP-FR (The European Myocardial Infarction Project — Free Radicals)*, виконаному майже на 20 тис. пацієнтів. Крім коригувального впливу на енергетичний метаболізм тіотриазолін має високу антиоксидантну активність [9, 22-24].

Останнім часом для корекції ЕД у практиці ангіоневрології знаходить все більше застосування український препарат *L*-лізину есцинат [5]. В основі його потужної протизапальної, антиексудативної дії лежить здатність підвищувати резистентність судин за рахунок зменшення кількості пор капілярів та їх діаметра, мембранотропного ефекту і змочуваності ендотеліоцитів, що полегшує спрямований всередину капіляра струм тканинної рідини і знижує периваскулярний набряк [5].

Певна ендотеліопротекторна дія при розвитку ЕД у пацієнтів з постінфарктною ішемічною кардіоміопатією в сполученні з неалкогольною жировою хворобою печінки відзначена при призначенні

урсодезоксихолевої кислоти протягом 6 місяців [14]. Існують експериментальні дані, що активний компонент екстракту корня Горця багатоклірного має ендотеліопротекторну дію в дослідженнях на пупковій вені завдяки інгібіції активності компонентів оксидативного стресу [56].

Проте в усіх перелічених вище метаболіто-тропних кардіопротекторів, антиоксидантів, антиангінальних засобів і нейропротекторів відсутній експериментально доведений і клінічно стверджений самостійний ендотеліопротективний ефект, що диктує нагальну необхідність створення оригінального препарату з ендотеліопротективною дією.

З метою створення ефективного метаболіто-тропного ендотеліопротектора в НВО "Фарматрон" була синтезована активна субстанція (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоло-5-тіоацетат (робоча назва Лізиній, нова назва Ангіолін), яка поєднує у своїй структурі фрагменти молекул тіотриазоліну і *L*-лізину есцинату і має високі протиішемічні, кардіопротективні, нейропротективні, антиоксидантні та протизапальні властивості [42]. В експериментальних дослідженнях на тваринах (щури лінії Вистар та кролі породи шиншила) з ішемією міокарда, спричиненою оклюзією низхідної коронарної артерії, було встановлено, що Ангіолін у вигляді розчину для парентерального введення в експериментально обгрунтованій дозі 50 мг/кг приводить до нормалізації показників ЕКГ — зменшення ЧСС, зниження *ST*, поліпшення гістологічної картини міокарда (зменшення зони некрозу, зниження щільності апоптозично і некротично змінених клітин, підвищення щільності ядер кардіоміоцитів і підвищенню в них РНК). Розчин Ангіоліну підвищує щільність ендотеліоцитів у судинній стінці коронарних судин у тварин з ішемією міокарда, нормалізує енергетичний метаболізм серця (збільшення АТФ) за рахунок інтенсифікації аеробних реакцій і компенсаторної активації малат-аспартатного шунта (підвищення активності мітохондріальної малатдегідрогенази, рівня малату), зниження лактат-ацидозу, нормалізації функції мітохондрій (зниження депресії заряду внутрішньої мембрани мітохондрій, зменшення набухання мітохондрій). Внутрішньовенне введення Ангіоліну тваринам з ішемією міокарда приводило до нормалізації співвідношення тіол-дисульфідної системи та системи оксиду азоту в міокарді, а також підвищення активності ендотеліальної NO-синтази, зниження рівня нітритрозинових, підвищення рівня відновленого глутатіону і цистеїну, підвищення активності глутатіонредуктази. Ангіолін покращує показники кардіогемодинаміки в умовах гострої ішемії міокарда — норма-

лізує систолічний артеріальний тиск, зменшує прояви ішемічної дисфункції лівого шлуночка (підвищує тиск у лівому шлуночку), збільшує робочі та систолічні індекси серця, знижує загальний периферичний опір судин. В дослідженнях на експериментальних тваринах (щури лінії Вістар) з оклюзією загальних сонних артерій встановлено, що в умовах церебральної ішемії ін'єкційний розчин Ангіоліну підвищує виживаність нейронів сенсомоторної зони кори, підвищує в їх ядрах

вміст РНК, знижує кількість клітин з ознаками апоптозу та нейродегенерації. Ангіолін знижує рівень маркерів оксидативного стресу — нітритрозину і малонового діальдегіду — і підвищує активність глутатіонпероксидази та Zn-Cu-супероксиддисмутази в корі та гіпокампі головного мозку тварин з оклюзією загальних сонних артерій [20, 42]. На НВО "Фарматрон" була розроблена нова лікарська форма Ангіоліну — таблетки вкриті оболонкою.

### Список використаної літератури

1. Алмазов В. А., Беркович О. А., Ситинкова М. Ю. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ИБС в разном возрасте // Кардиология. — 2001. — 41, № 5. — С. 26-29.
2. Амосова Е. Н. Метаболическая терапия поврежденного миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности // Укр. кардіол. журн. — 2000. — № 4. — С. 85-92.
3. Амосова Е. Н., Захарова В. И., Андреев Е. В. Сравнительная оценка факторов сердечно-сосудистого риска, коронарного резерва, функции эндотелия и признаков атеросклероза при коронарном синдроме Х и начальном атеросклеротическом поражении коронарных артерий // Серце і судини. — 2007. — № 1. — С. 67-74.
4. Амосова К. М., Стременюк О. Т., Андреев Е. В. та ін. Роль ендотеліальної дисфункції та системного імунного запалення у виникненні ішемії міокарда при фізичному навантаженні у хворих з гемодинамічно незначущим атеросклерозом вінцевих артерій серця // Укр. кардіол. журн. — 2011. — № 4. — С. 14-19.
5. Беленичев И. Ф., Черный В. И., Колесник Ю. М. Рациональная нейропротекция. — Донецк: Изд. Дом Заславский, 2009. — 261 с.
6. Бувальцев В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения ИБС // Междунар. мед. журн. — 2001. — № 3. — С. 202-208.
7. Ваизова О. Е. Роль эндотелиальных факторов в регуляции сосудистого тонуса и локального гомеостаза // Сибирский мед. журн. — 2000. — № 2. — С. 27-37.
8. Визир В. А. Перспективы реверсии эндотелиальной дисфункции у больных застойной сердечной недостаточностью // Клин. мед. — 2000. — № 7. — С. 36-39.
9. Визир В. А., Волошин Н. А., Мазур И. А., Беленичев И. Ф. Метаболические кардиопротекторы. — Запорожье, 2006. — 34 с.
10. Воронков Л. Г. Хронічна серцева недостатність у хворих похилого віку: особливості патогенезу, діагностики та фармакотерапії // Серце і судини. — 2005. — № 2. — С. 89-96.
11. Голоколенова Г. М. Опыт применения триметилгидразония пропионата у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью // Эксперим. и клин. фармакотерап. — 2011. — Вып. 19. — С. 159-63.
12. Гомазков О. А. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов // Успехи физиол. наук. — 2000. — 31, № 4. — С. 48-61.
13. Гордеев Г. И., Таратухин Е. О. "Лечить не болезнь, но больного": Милдронат как средство комплексной терапии сердечно-сосудистой патологии // Кардиоваск. терап. и профилактика. — 2013. — 12, № 3. — С. 95-98.
14. Долженко М. Н., Конопляник Л. И., Лымарь Ю. В., Базилевич А. Я. Особенности дисфункции эндотелия у пациентов с постинфарктной ишемической кардиомиопатией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени // Укр. кардіол. журн. — 2014. — № 4. — С. 78-83.
15. Затейщиков Д. А. Функциональное состояние эндотелия и продуктов окиси азота в организме крыс, адаптированных к периодической гипоксии // Кардиология. — 2000. — 40, № 6. — С. 14-17.
16. Зенков Н. К., Лапкин В. З., Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. — М.: Наука/Интерпериодика, 2001. — 343 с.
17. Капелько В. И., Рууге Э. К. Исследование действия коэнзима Q10 (убихинона) при ишемии и реперфузии сердца // Применение антиоксидантного препарата кудесан (коэнзим Q 10 с витамином Е) в кардиологии. — М., 2002. — С. 8-14.
18. Карпов Р. С., Кошельская О. А., Врублевский А. В. и др. Клиническая эффективность и безопасность триметилгидразония пропионата при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 2011. — № 6. — С. 69-74.
19. Коркушко О. В., Лишневская В. Ю. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы // Кровообіг та гемостаз. — 2003. — № 2. — С. 4-15.
20. Кучеренко Л. И., Беленичев И. Ф., Бухтиярова Н. В. Red/Oxi-зависимые механизмы нейроапоптоза при депривации системного уровня восстановленного глутатиона *in vitro*. HSP70-опосредованные нейропротективные свойства тиольного антиоксиданта "Ангиолин" // Тез. докл. Междунар. конф. "Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты" (Москва-Новосибирск, 1-4 октября 2013 г.). — М., 2013. — С. 72.
21. Мазур Н. А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца // Терапевт. архив. — 2003. — 75. — № 3. — С. 84-86.
22. Мазур И. А., Волошин Н. А., Чекман И. С. Тиотриазолин. — Запорожье, Львов: Наутилус, 2005. — 156 с.
23. Мазур И. А., Чекман И. С., Беленичев И. Ф. и др. Метаболитотропные препараты. — Запорожье, 2007. — 309 с.

24. Мандель И. А., Суходоло И. В., Плешко Р. И. и др. Желудочно-кишечные кровотечения в кардиохирургии при эндотелиальной дисфункции // *Клин. мед.* — 2014. — **92**, № 3. — С. 63-68.
25. Миронов А. Н., Бунатян Н. Д. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. — М.: ФГБУ НЦЭСМП, 2012. — 944 с.
26. Недошивин А. О., Кутузова А. Э., Иванова С. П. и др. Влияние терапии триметилгидразония пропионатом на эффективность физических тренировок на стационарном этапе реабилитации больных с сердечной недостаточностью // *Пробл. реабилитации.* — 2001. — № 1. — С. 83-86.
27. Рябченко А. Ю., Долгов А. М., Денисов Е. Н., Гуманова Н. Г. Влияние эндотелий-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов на параметры оксигенации тканей у пациентов с ишемическим инсультом на фоне синдрома артериальной гипертензии // *Рос. кардиол. журн.* — 2014. — **112**, № 8. — С. 49-52.
28. Соколик Е. П., Егоров А. Н., Беленичев И. Ф. Роль нитрозирующего стресса в механизмах нейродеструкции в условиях пренатальной алкогольной интоксикации и пути фармакокоррекции возникающих нарушений // *Запорож. мед. журн.* — 2012. — № 5. — С. 25-27.
29. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств. — Киев: Авиценна, 2002. — 568 с.
30. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: ОАО "Медицина", 2005. — 832 с.
31. Хлопонин Д. П. Анализ возможных механизмов фармакологической реверсии кардиального ремоделирования при хронической сердечной недостаточности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2009. — 46 с.
32. Хлопонин Д. П. Анализ кардиопротективного влияния небиволола на ультраструктуру миокарда при регенеративно-пластической сердечной недостаточности у крыс // *Биомедицина.* — 2012. — **1**, № 1. — С. 86-91.
33. Чекман И. С., Беленичев И. Ф., Горчакова Н. А. и др. Методические рекомендации. Доклиническое изучение специфической активности эндотелиопротективных препаратов. — Киев, 2014. — 60 с.
34. Чекман И. С., Беленичев И. Ф., Громов Л. А. и др. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов: Метод. рекомендации ГФЦ МЗ Украины. — Киев, 2010. — 81 с.
35. Чекман И. С., Колесник Ю. М., Беленичев И. Ф., Кученренко Л. И. Тиол-дисульфидное равновесие — определяющий фактор резистентности нейронов к нитрозирующему стрессу в условиях ишемии мозга // *Журн. НАМН України.* — 2013. — **19**, № 1. — С. 3-11.
36. Aengevaeren W. R. Beyond lipids the role of the endothelium in coronary artery disease // *Atherosclerosis.* — 2009. — **147**, № 1. — P. 11-16.
37. Alrouq F. A., Al-Masri A. A., Al-Dokhi L. M. et al. Study of the association of adrenomedullin and basic fibroblast growth factors with the peripheral arterial blood flow and endothelial dysfunction biomarkers in type 2 diabetic patients with peripheral vascular insufficiency // *J. Biomed Sci.* — 2014. — **21**. — P. 94.
38. Aviram M. Review of human studies on oxidative damage and antioxidant protection related to cardiovascular disease // *Free Radic. Res.* — 2012. — **33**. — P. 85-95.
39. Bauters C., Six I., Meurice T., Van Belle E. Growth factors and endothelial dysfunction // *Drugs.* — 2009. — **59**. — P. 11-15.
40. Belenichev I. F., Gorbacheva S. V., Bukhtiyarova N. V. The thiol-disulfide balance and the nitric oxide system in the brain tissue of rats subjected to experimental acute impairment of cerebral blood flow: The therapeutic effects of nootropic drugs // *Neurochem. J.* — 2014. — **8**, № 1. — P. 24-27.
41. Belenichev I. F., Kolesnik Yu. M., Bukhtiyarova N. V. Disturbance of HSP70 chaperone activity is a possible mechanism of mitochondrial dysfunction // *Neurochem. J.* — 2011. — **5**, № 4. — P. 251-256.
42. Belenichev I. F., Mazur I. A., Bukhtiyarova N. V. The endothelium-protective effect of 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate(S)-2,6-diaminoheoxanic acid (Lysinium: Effects on the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and the characteristics of the endotheliocytes of the cerebral vessels of animals with cerebral ischemia // *Neurochem. J.* — 2013. — **7**, № 4. — P. 296-303.
43. Belenichev I. F., Sokolik E. P., Eugorov A. N. Reduction of apoptotic death of neurons CA1 zone of hippocampus of rats in the condition of prenatal chronic alcoholisation by cerebrotocurin and tiocetam // *Internat. J. Elixir Pharmacy.* — 2013. — № 65A. — P. 20005-20008.
44. Cabrera C. The role of nitric oxide in the central control of blood pressure // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2005. — **206**. — P. 77-81.
45. Cahill-Smith S., Li J. M. Oxidative stress, redox signalling and endothelial dysfunction in ageing-related neurodegenerative diseases: a role of NADPH oxidase 2 // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2014. — **78**, № 3. — P. 441-453.
46. Camsarl A., Pekdemir H., Cicek D. et al. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patient with slow coronary flow // *Circulation.* — 2003. — **67**. — P. 1022-1028.
47. De Los Rios P., Ben-Zvi A., Slutsky O., Azem A. HSP70 chaperones accelerate protein translocation and the unfolding of stable protein aggregates by entropic pulling // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — **103**, № 16. — P. 112-121.
48. Georges B., Le Borgne F., Galland S. et al. Carnitine transport into muscular cells. Inhibition of transport and cell growth mildronate // *Biochem. Pharmacol.* — 2011. — **59**, № 11. — P. 1357-1363.
49. Hambrecht R., Hilbrich L., Erbs S. et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — **35**, № 3. — P. 706-713.
50. *Handbook of Biochemistry and Molecular Biology: 4<sup>th</sup> ed. / Eds: L. R. Lundblad, F. Macdonald.* — CRC Press, 2010. — 1098 p.
51. Hassanabad Z. F., Furman B. L., Parratt J. R., Aughey E. Coronary endothelial dysfunction increases the severity of ischaemia-induced ventricular arrhythmias in rat isolated perfused hearts // *Basic. Res. Cardiol.* — 2008. — **93**, № 4. — P. 241-249.
52. Iantorno M., Campia U., Di Daniele N. et al. Gut hormones and endothelial dysfunction in patients with obesity and diabetes // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2014. — **27**, № 3. — P. 433-436.

53. *Ladeia A. M., Sampaio R. R., Hita M. C., Adan L. F.* Prognostic value of endothelial dysfunction in type 1 diabetes mellitus // *World J. Diabetes.* — 2014. — 5, № 5. — P. 601-605.
54. *Sazontova T. G., Zhukova A. G., Anchishkina N. A., Arkhipenko Yu. V.* HIF-1 $\alpha$  transcription factor, HSP70 and resistance of membrane structures to ROS in acute hypoxia and adaptation // *Abstr. VIII Congr. Internat. Soc. Adaptive Medicine (Moscow, June 21-24, 2006).* — M., 2006. — P. 42-43.
55. *Warner T. D.* Relationships between the endothelin and nitric oxide pathways // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2009. — 26, № 3. — P. 247-252.
56. *Yao W., Huang C., Sun Q. et al.* Tetrahydroxystilbene glucoside protects against oxidized LDL-induced endothelial dysfunction via regulating vimentin cytoskeleton and its colocalization with ICAM-1 and VCAM-1 // *Cell Physiol. Biochem.* — 2014. — 34, № 5. — P. 1442-1454.

Одержано 5.06.2014

## МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ПОИСК ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОРОВ

Ю. М. Колесник, И. С. Чекман\*, И. А. Мазур, И. Ф. Беленичев, Н. А. Горчакова\*, Е. А. Нагорная\*

Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, 69035 Запорожье  
\*Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца МЗ Украины, 01601 Киев

Проанализированы данные литературы и результаты собственных исследований относительно механизмов развития эндотелиальной дисфункции и поиска новых эндотелиопротекторов. Обсуждается связь между эндотелиальной дисфункцией и развитием или прогрессированием сердечно-сосудистых, неврологических заболеваний, состояний, сопровождающихся метаболическими нарушениями. Раскрываются молекулярные основы дисфункции сосудистого эндотелия. Описаны лекарственные препараты, которые предложены для специфической коррекции эндотелиальной дисфункции. Представлены результаты экспериментальных исследований нового метаболитотропного эндотелиопротектора "Ангиолин".

## MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND SEARCH FOR ENDOTHELIOPROTECTORS

Yu. M. Kolesnik, I. S. Chekman\*, I. A. Mazur, I. F. Belenichev, N. A. Gorchakova\*,  
E. A. Nagornaia\*

Zaporozhye State Medical University Ministry of Health Ukraine, 69035 Zaporozhye  
\*O. O. Bogomolets National Medical University Ministry of Health Ukraine, 01601 Kyiv

Analyzed are the literary data and the results of own investigations related to mechanisms of development of endothelial dysfunction and search for new endothelioprotectors. The relationship between endothelial dysfunction and progress or development of cardiovascular, neurologic diseases, conditions accompanied by metabolic disturbances is discussed. Molecular principles of dysfunction of vascular endothelium are disclosed and the drugs proposed for specific correction of endothelial dysfunction are described. Presented are the results of experimental study of the new metabolic endothelioprotector — Angiolin.