https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130

Эндотелий — мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга

М.В. ПУТИЛИНА

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

В статье оценивается роль эндотелия в патогенезе цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), разбирается концепция об эндотелии как о мишени для профилактики и лечения патологических процессов, приводящих или реализующих ЦВЗ. Приводятся две медикаментозные стратегии для коррекции дисфункции эндотелия при ЦВЗ: тактическая (использование антиоксидантов) и стратегическая (статины, гипотензивные препараты, антиагреганты).

Ключевые слова: *дисфункция эндотелия, цереброваскулярные заболевания, дипиридамол, производные янтарной кислоты.*

Endothelium as a target for new therapeutic strategies in cerebral vascular diseases

M.V. PUTILINA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The author evaluates a role of endothelium in the pathogenesis of cerebral vascular diseases (CVD) and considers the concept about endothelium as prevention and treatment of pathological processes leading to or triggering CVD. There are two medical strategies for correction of endothelium dysfunction in CVD: tactic (using of antioxidants) and strategic (statins, hypotensive drugs, antiaggregants).

Keywords: *endothelium dysfunction, cerebral vascular diseases, dipyridamole, succinic acid derivatives.*

В последние годы в общемировой медицинской практике доминирует теория системного воспаления как механизма патогенеза различных заболеваний, в том числе и неврологических [1]. Особая роль отводится изучению состояния эндотелия, который в интиме сосудов выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки. Эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус.

Каждая из четырех основных функций эндотелия, определяющая тромбогенность сосудистой стенки, воспалительные изменения, вазореактивность и стабильность атеросклеротической бляшки, напрямую или косвенно связана с развитием и прогрессированием атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ) и их осложнений [2]. При дисфункции эндотелия (ДЭ) наблюдается дисбаланс между факторами, обеспечивающими эти процессы, что способствует развитию атеросклероза и атеротромбоза, повышению агрегационной способности моноцитов и тромбоцитов, гиперкоагуляции и нарушению содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) при атеросклерозе, сахарном диабете, АГ, сепсисе, злокачественных образованиях, эректильной дисфункции [3].

Механизм ДЭ

ДЭ — патологическое состояние, возникающее в результате нарушения регионарного кровообращения и микроциркуляции, приводящее к усиленному тромбообразованию и повышению адгезии лейкоцитов. При ДЭ происходит дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, ангиопролиферативных факторов (оксид азота — NO, простациклин, тканевый активатор плазминогена, натрийуретический пептид С-типа — CNP, эндотелиальный гиперполяризующий фактор), с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелин, супероксидный анион, тромбоксан A_2 — TxA_2, ингибитор тканевого активатора плазминогена — t-PA) — с другой. ДЭ нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов, в частности при некоторых формах ишемической болезни сердца (ИБС). Кроме того, нарушения регионарного кровообращения (ишемия, венозный застой) могут приводить к ДЭ [4].

ДЭ можно рассматривать как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ [5]. По скорости об-

© М.В. Путилина, 2017

e-mail: profput@mail.ru

разования в эндотелии различных факторов (что связано во многом с их структурой), а также по преимущественному направлению их секреции (внутриклеточная или внеклеточная) можно выделить следующие группы веществ эндотелиального происхождения:

— постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток (NO, простациклин);

— накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда — vWF, P-селектин, t-PA). Эти вещества могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении;

— вещества, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, PAI-1);

— синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (t-PA) либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина C).

Биологически активные вещества и нарушения гемостаза при цереброваскулярной патологии (ЦВП)

NO. Эндотелий характеризует непрерывная выработка NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) из L-аргинина, необходимой для поддержания нормального тонуса сосудов [6]. NO подавляет пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов, предотвращая патологическую перестройку сосудистой стенки, прогрессирование АГ и атеросклероза. NO обладает антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов, активируя t-PA, уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию, тормозит трансэндотелиальную миграцию моноцитов, поддерживает нормальную проницаемость эндотелия для липопротеидов и моноцитов, ингибирует окисление ЛПНП. ДЭ меняет направленность эндокринной активности NO на противоположную: образуются вазоконстрикторы, коагулянты. При ЦВП происходит снижение синтеза NO при повышенном образовании свободных радикалов (СР) [7]. Оксидативный стресс играет роль пускового механизма, оказывая негативное влияние на целость и функционирование клеток. СР, перекисное окисление липидов и окисленные формы ЛПНП инициируют атеросклеротический процесс. Их патологическое действие связано с влиянием на структуру и функции биологических мембран. Поскольку ненасыщенные жирные кислоты обеспечивают мембранам большую подвижность, их изменения в результате процессов перекисного окисления липидов приводят к увеличению вязкости мембран и к частичной утрате ими барьерных функций. Окисленные ЛПНП токсичны для клеток и могут быть ответственными за повреждение эндотелия и гибель гладкомышечных клеток. Перекисно-модифицированные ЛПНП задерживают образование или инактивируют NO. При гиперхолестеринемии, когда выработка эндотелиальными клетками и макрофагами супероксидного радикала повышена, создаются условия для его непосредственного взаимодействия с NO с образованием пероксинитрата ($ONOO^-$), обладающего сильным окислительным потенциалом, при этом снижается защитный эффект эндотелия [8]. Образование NO увеличивается под действием ацетилхолина, кининов, серотонина, катехоламинов и др. NO является основным стимулятором образования циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) — увеличивая количество цГМФ, он уменьшает содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах. Ca^{2+} — обязательный участник всех фаз гемостаза и сокращения мышц. цГМФ, активизируя цГМФ-зависимую протеиназу, создает условия для открытия многочисленных калиевых и кальциевых каналов. Особенно большую роль K^+/Ca^{2+}-каналы, их открытие для калия приводит к расслаблению гладких мышц. Активация K^+/Ca^{2+}-каналов, плотность которых на мембранах очень велика, является основным механизмом действия NO. Конечные эффекты NO — антиагрегантный, противосвертывающий и вазодилататорный [9]. NO предупреждает рост и миграцию гладких мышц сосудов, тормозит выработку молекул адгезии, препятствует развитию спазма сосудов. Кроме того, выполняет функции нейромедиатора, транслятора нервных импульсов, участвует в механизмах памяти [10]. В результате гиперпродукции NO артериальное давление (АД) может значительно снижаться, что приводит к полиорганной дисфункции. При воспалении и атеросклерозе низкие концентрации NO защищают эндотелиоциты от апоптоза. NO также ингибирует агрегацию тромбоцитов, экспрессию молекул адгезии и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры. Гиперпродукция NO связана с развитием АГ, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, сердечной недостаточности [11].

Асимметричный диметиларгинин (АДМА). АДМА — эндогенный ингибитор NO-синтазы, играющий одну из важных ролей в патогенезе атеросклероза. АДМА предотвращает превращение аргинина в цитруллин под действием NO-синтазы, т.е. нарушает синтез антиатерогенного NO [12]. Выявлена прямая связь между концентрацией АДМА в плазме и уровнем общей продукции NO, поскольку АДМА является конкурентным ингибитором NO-синтазы. Его расщепление осуществляется посредством внутриклеточного фермента диметиларгинин-диметиламиногидролазы (ДДАГ) с образованием цитруллина, выводящегося почками. АДМА является маркером риска инсульта и транзиторной ишемической атаки (ТИА) [13]. Внутриартериальное введение АДМА способно вызывать вазоконстрикцию у здоровых. Повышение уровня АДМА отмечается при снижении клубочковой фильтрации, активности ДДАГ, усилении гидролиза метилированных протеинов. Поскольку АДМА является конкурентным аналогом аргинина, то снижение соотношения L-аргинин/АДМА также достоверно связано с ростом риска развития ЦВП [14].

CNP. Относится к семейству натрийуретических пептидов, основным местом его синтеза является эндотелий. Обладает вазоактивным эффектом, воздействуя на рецепторы гладкомышечных клеток, вызывая увеличение образования цГМФ и вазодилатацию [15]. В крови концентрация CNP составляет в норме 2—3 пмоль/л, пептид быстро метаболизируется, время его полувыведения составляет около 2—3 мин. Все натрийуретические пептиды принимают участие в регуляции АД, не только поддерживая водно-солевой баланс, но и влияя на тонус сосудов. Синтез CNP усиливается в условиях дефицита NO, что имеет компенсаторное значение при АГ и атеросклерозе [16].

Простациклин (*простагладин Pgl_2*). Образуется из фосфолипидов, играет важную роль в регуляции гемостаза и гемодинамики. Под действием циклооксигеназы отщеп-

ляется арахидоновая кислота, которая затем превращается в нестойкие соединения — простагландины (PgE_2 и PgH_2). Из них под действием простациклинсинтетазы образуется простациклин, который, действуя на мембрану гладких мышц, включает месенджеры 2-го типа — аденилатциклазу, увеличивающую в клетке содержание цАМФ, который снижает в них уровень Ca^{2+}. Простациклин, как и NO, нормализует липидный обмен, предупреждая развитие атеросклероза.

Тромбомодулин (CD1410, TM). Эндотелий сосудов синтезирует одноцепочечный гликопротеид — ТМ, выполняющий функцию рецептора тромбина. ТМ определяет скорость и направление процессов гемостаза [17]. Тромбин, присоединившись к ТМ, приобретает новые качества — образует вместе с противосвертывающими протеинами С и S (кофактор протеина S) антиагрегантный и антитромботический комплекс, который препятствует свертыванию крови и тормозит фибринолиз. Эндотелий сосудов посредством рецептора ТМ блокирует самый активный фактор свертывания — тромбин. ТМ — рецептор тромбина, экспрессированный на мембранах эндотелиальных клеток. При взаимодействии с тромбином образуется ТМ — тромбиновый комплекс, который активирует протеин С. В стехиометрическом комплексе с тромбином CD141 функционирует в качестве кофактора, ускоряя примерно в 20 тыс. раз катализируемую тромбином активацию профермента (протеин С). Таким образом, ТМ осуществляет антикоагулянтную регуляцию, поскольку активный протеин С инактивирует факторы свертывания крови Va, VIIIa, Xa и XIIIa. Кроме того, через образование комплекса CD141 с тромбином ингибируется превращение фибриногена в фибрин, ускоряется инактивация тромбина антитромбином III. Связывание CD141 с тромбином препятствует инактивации протеина S и активации тромбоцитов, моноцитов, Т-лимфоцитов и тучных клеток. Концентрация ТМ (трансмембранной формы) возрастает с увеличением соотношения поверхности сосудов к объему крови. Это соотношение изменяется более чем в 1000 раз при движении от крупных сосудов к капиллярным. В микроциркуляторном русле почти весь тромбин связан с CD141, его свертывающая активность подавлена и повышена активация. Повышенная концентрация уровня ТМ в плазме говорит о повреждении сосудистого эндотелия [17].

vWF. Этот сульфитированный гликопротеид синтезируется в эндотелии и мегакариоцитах печени и в макрофагах, участвует в процессе внутреннего каскада фибринообразования, стимулирует начало тромбообразования, способствуя прикреплению рецепторов тромбоцитов к коллагену и фибронектину сосудов, а также друг к другу, т.е. усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов [18]. У здоровых предотвращает рост тромба в сосудах, активируя образование плазмина. При ЦВП синтез и выделение фактора vWF возрастает под влиянием вазопрессина при повреждении эндотелия [19].

TxA_2. Вырабатывается гладкими мышцами сосудов, тромбоцитами. TxA_2 — активный фактор, способствующий быстрой агрегации тромбоцитов, увеличивающий доступность их рецепторов для фибриногена, активирующий коагуляцию, сужающий кровеносные сосуды, вызывающий спазм бронхов. Одним из факторов, стимулирующих образование TxA_2, является кальций (Са), который в большом количестве выделяется из тромбоцитов в начале их агрегации. TxA_2 еще сильнее увеличивает содержание Са в цитоплазме тромбоцитов. Са активирует фосфолипазу A_2, превращающую арахидоновую кислоту в Pg_2 и PgH_2, а последний — в TxA_2. Кроме того, Са активирует сократительные белки тромбоцитов, что усиливает их агрегацию и реакцию освобождения [20].

Эндотелий также вырабатывает большое число вазоактивных факторов, участвующих в гемостазе. Важная роль отводится фибронектину (ФН) — гликопротеиду, состоящему из двух цепей, соединенных дисульфидными связями. ФН вырабатывается всеми клетками сосудистой стенки, тромбоцитами и является рецептором для фибринстабилизирующего фактора. ФН способствует адгезии тромбоцитов, участвуя в образовании белого тромба, связывает гепарин. Присоединяясь к фибрину, ФН уплотняет тромб. Под действием ФН повышается чувствительность клеток гладкой мускулатуры, эпителиоцитов, фибробластов к факторам роста, что может вызывать утолщение мышечной стенки сосудов и сужение их просвета.

Эндотелий в физиологическом состоянии инактивирует процессы свертывания еще и другими путями. Одним из них является синтез антитромбина III (образуется также и в печени) — мощного активатора гепарина, адсорбирующегося эндотелием из крови. Образуется гепарин в печени, легких, базофилами, тучными клетками. Сам эндотелий синтезирует гепариноподобные вещества.

Тромбоспондин — гликопротеид, который вырабатывается эндотелием сосудов, но находится и в тромбоцитах. Образует комплексы с коллагеном, гепарином, является сильным агрегирующим фактором, опосредуя адгезию тромбоцитов к субэндотелию.

Гомоцистеин (ГЦ) — серосодержащая аминокислота, образуется в организме в метаболическом цикле метионина. ГЦ обладает выраженным токсическим действием на клетку [21]. В норме избыток ГЦ катаболизируется при участии фолиевой кислоты и витамина B_{12} или с помощью витамина B_6. Для превращения избытка ГЦ обратно в метионин требуется активная форма фолиевой кислоты, которая образуется только при участии фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Мутация в гене, кодирующем MTHFR, — наиболее распространенная генетическая причина повышенного уровня ГЦ. ГЦ быстро окисляется в плазме крови, в результате образуется большое количество СР, содержащих активный кислород. Это ведет к повреждению эндотелиоцитов, потере эластичности внутрисосудистой выстилки, а также окислению ЛПНП, что в свою очередь способствует развитию сосудистой патологии. Непосредственно повреждая внутреннюю артериальную выстилку, ГЦ угнетает синтез NO и сульфатированных гликозаминогликанов, вследствие чего усиливается агрегация тромбоцитов. При гипергомоцистеинемии (ГГЦ) снижается синтез простациклина, активируется пролиферация гладкомышечных клеток, усиливается синтез ИЛ-6 [22]. ГГЦ является независимым фактором риска возникновения атеросклероза, приводящим к повышению риска развития инфарктов миокарда, головного мозга, внезапной смерти [23]. Увеличение концентрации ГЦ в крови (более 22 мкмоль/л) связано с четырехкратным повышением риска возникновения тромбоза глубоких вен голени [24]. У мужчин с уровнем ГЦ, всего на 12% превышающим норму, наблюдается троекратное увеличение риска острого коронарного синдрома. У пациентов с ИБС и ГЦ>20 мкмоль/л смертность со-

ставляет 25% против 4% у пациентов с уровнем ГЦ<9 мкмоль/л. В общей популяции 10% риска ИБС связано с ГГЦ [25]. ГГЦ является одним из звеньев патогенеза тромботических осложнений у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. ГГЦ>15 мкмоль/л увеличивает риск деменции и болезни Альцгеймера [26]. ГГЦ может сопровождаться развитием вторичных аутоиммунных реакций и в настоящее время рассматривается как одна из причин антифосфолипидного синдрома [27—29].

Причины ДЭ при ЦВП

Причинами развития ДЭ при ЦВП являются гипоксия и ишемия головного мозга. На начальном этапе при кислородном голодании любой этиологии в митохондриях снижается скорость аэробного окисления и окислительного фосфорилирования [30]. Это ведет к понижению количества АТФ и возрастанию содержания АДФ и АМФ, снижению коэффициента АТФ/АДФ+АМФ. При низком соотношении АТФ/АДФ+АМФ активируется фермент фосфофруктокиназа, что позволяет увеличить пропускную способность реакций анаэробного гликолиза. Клетка расходует гликоген, обеспечивая себя энергией за счет бескислородного распада глюкозы, происходит адаптация к гипоксии, и поставка энергии стабилизируется. Однако этот процесс сопровождается истощением запасов гликогена в клетке. На этой стадии процесса в клетках отмечается исчезновение гликогеновых гранул. На системном уровне в организме гипоксия провоцирует стресс и стимулирует выработку гормонов стресса (катехоламины и глюкокортикоиды), усиливающих гликолиз, гликогенолиз, глюконеогенез и транспорт экзогенной глюкозы в жизненно важные органы и ткани. Нарушения образования энергии негативно сказываются на клетке и способны привести ее к гибели [31]. Главной причиной их негативных последствий является образование при неполном восстановлении кислорода высокореакционных, а потому токсичных СР или продуктов, их генерирующих. В условиях неполной ишемии или при неадекватной реперфузии происходит дальнейшее поступление в головной мозг глюкозы, активация анаэробного гликолиза, что ведет к усилению лактатацидоза и углублению поражения нейронов. Истощение запасов энергетических субстратов приводит к нарушению функции Ka^+/Na^+-насоса, возникает деполяризация клеточных мембран, нарушается их проницаемость. Ионы Са в значительных количествах поступают из внеклеточной жидкости внутрь клеток. Включаются и другие механизмы, в том числе высвобождение свободных жирных кислот, накопление СР, стимулирующих процессы перекисного окисления липидов, что приводит к гибели нейронов. При ишемии нарушаются механизмы синаптической передачи, в головном мозге увеличивается внеклеточная концентрация гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата [32]. В ишемизированной ткани уменьшается синтез дофамина и норадреналина, а высвобождение серотонина намного возрастает. Все это приводит к нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения, развитию вазоспазма, усилению агрегации тромбоцитов и формированию внутрисосудистого стаза, т.е. ДЭ углубляет ишемию, делает ее необратимой. Кроме того, высвобождение катехоламинов на пресинаптическом уровне может вызывать усиление активности нейронов и возникновение дополнительных потребностей в энергетических субстратах, что в условиях его дефицита углубляет поражение головного мозга.

Для хронической церебральной гипоперфузии характерны низкое перфузионное давление, замедление церебрального кровотока, уменьшение содержания кислорода и глюкозы, сдвиг метаболизма глюкозы в сторону анаэробного гликолиза, лактатацидоз и гиперосмолярность. Недостаток кислорода мозговая ткань пытается восполнить за счет усиления поглощения кислорода из крови. Деформируемость эритроцитов уменьшается, усиливается склонность к тромбозу. Гиперосмолярность и лактатацидоз приводят к дальнейшему уменьшению перфузии, развивается капиллярный стаз. Ниже определенного значения кровотока механизмы компенсации истощаются, энергетическое обеспечение головного мозга становится недостаточным, в результате чего вначале развиваются функциональные расстройства мозговой ткани, а затем — необратимое морфологическое поражение. При интактном эндотелии многие вазодилататоры (гистамин, брадикинин, ацетилхолин и др.) оказывают сосудорасширяющий эффект посредством NO.

Взаимодействие лейкоцитов с эндотелием происходит посредством молекул адгезии, которые представлены как на эндотелиоцитах, так и на лейкоцитах. Основным регулятором процесса адгезии лейкоцитов является сам эндотелий. Адгезия лейкоцитов проходит в две стадии: стадия роллинга (прокатывания лейкоцитов вдоль эндотелия) и стадия плотной адгезии (остановки лейкоцитов). Эти стадии связаны с различными молекулами адгезии, поскольку последовательность и время экспрессии молекул адгезии различно. Повышение адгезивности эндотелия имеет большое значение в патогенезе острых и хронических форм ЦВП.

При нарушении функции или структуры эндотелия резко меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ. Эндотелий начинает секретировать проагреганты, прокоагулянты, вазоконстрикторы, часть из них (ренин-ангиотензиновая система) оказывает влияние на всю сердечно-сосудистую систему. При неблагоприятных условиях (гипоксия, нарушения обмена веществ, атеросклероз и т.п.) эндотелий становится инициатором (или модулятором) многих патологических процессов в организме, поэтому необходима ранняя коррекция ДЭ.

Основные принципы медикаментозной терапии ДЭ

Изучение роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) привело к появлению концепции об эндотелии как о мишени для профилактики и лечения патологических процессов, приводящих или реализующих ССЗ. Медикаментозное или немедикаментозное воздействие на ранних стадиях способно отсрочить ее наступление или предотвратить прогрессирование и осложнения. Концепция превентивной терапии ДЭ основана на оценке и коррекции так называемых факторов сердечно-сосудистого риска. Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе функциональных нарушений и повреждения сосудов, вместе с возможностью новых лабораторных технологий определять действие повреждения эндотелия на состояние всего организма в целом, дают к ключ к современным стратегиям терапии.

На первый план выступают два медикаментозных подхода: стратегический (статины, антигипертензивные препараты — АГП, антиагреганты) и тактический (ис-

пользование антиоксидантов) [33]. Коррекция АГ и атеросклероза должна быть обязательной частью терапевтических и профилактических программ и критерием оценки их эффективности.

Влияние АГП и статинов на функциональное состояние эндотелия изучено наиболее полно. Эти препараты продемонстрировали положительное влияние на ДЭ в крупных многоцентровых исследованиях (RECIFI, TREND, QUASAR и др.) [34]. На сегодняшний день имеются противоречивые данные о влиянии различных АГП на эндотелий. Реакция сосудов головного мозга на АГП зависит от их исходного состояния, которое у больных варьирует в широком диапазоне. Например, церебральные сосуды могут становиться ареактивными или реагировать на вазодилататорные препараты вазоконстрикцией (парадоксальная реакция) [35]. Короткие курсы лечения (2—4 нед), чрезмерный и быстро достигнутый гипотензивный эффект могут ухудшать церебральную гемодинамику у больных, так как измененная ауторегуляция мозгового кровотока не может компенсировать уменьшение перфузии головного мозга в этих условиях. Наиболее часто как эндотелиопротекторы используются ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, блокаторы кальциевых каналов.

Способностью восстанавливать функцию эндотелия обладают, в частности, эналаприл, спираприл, периндоприл, фозиноприл [35, 36], а выраженность их воздействия на эндотелий зависит, вероятно, от степени сродства к тканевому АПФ. Позитивные результаты воздействия на эндотелий были получены также при клинических испытаниях блокаторов кальциевых каналов, однако механизм их воздействия неясен.

Статины, помимо гиполипидемического действия, оказывают плейотропное действие — способствуют восстановлению барьерной функции эндотелия, обладают вазодилатирующим и антиишемическим эффектами [37, 38]. Статины благоприятно влияют на систему гемостаза, снижая показатели агрегации тромбоцитов, а также активизируя систему фибринолиза, обладают антипролиферативным эффектом на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, противовоспалительным и иммунодепрессивными эффектами и способствуют стабилизации атеросклеротической бляшки.

Использование антиагрегантов как корректоров ДЭ у больных с ЦВП улучшает функции поврежденного эндотелия. Особую роль этот тип препаратов приобретает в связи с высокой эффективностью при профилактике инсульта [39]. В настоящее время доказана эффективность нескольких антиагрегантов и их комбинаций в отношении снижения риска повторных церебральных ишемических событий у пациентов, перенесших некардиоэмболический ИИ или ТИА. Наиболее широкое применение получили ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел и комбинация дипиридамола с АСК [40].

Главное правило использования препаратов — их пожизненное применение, однако длительное применение АСК может приводить к развитию тяжелых гастротоксических осложнений. Кроме того, 20% населения толерантны к ней. Проблемой медикаментозной профилактики и лечения ЦВП является индивидуальная гиперчувствительность или резистентность пациентов к некоторым препаратам. В связи с вышеизложенным все большее значение приобретают препараты, лишенные этих отрицательных свойств, обладающие выраженным эндотелийкорригирующим действием с хорошим профилем безопасности.

Интерес для клиницистов представляет дипиридамол [41]. В отличие от АСК он не оказывает ульцерогенного действия, не снижает эффективности ингибиторов АПФ. Его можно использовать для профилактики ЦВП у пожилых, при непереносимости АСК, при сопутствующем лечении ингибиторами АПФ. Дипиридамол является важным компонентом двойной антиагрегантной терапии (в сочетании с АСК). Препарат оказывает плейотропное действие — антиагрегантное, антиадгезивное, ангиопротективное, кардиопротективное, вазодилатирующее и иммуномодулирующее [42]. Прямое антитромбоцитарное действие дипиридамола заключается в способности увеличивать антиагрегантную способность PgE_1 и подавлять активность фосфодиэстеразы в тромбоцитах, в результате чего в эндотелиальных клетках и тромбоцитах накапливается цАМФ. Важной особенностью антиагрегантного действия дипиридамола является антитромботический эффект за счет нормализации соотношения простациклина и $ТхА_2$ и снижения уровня Са в тромбоцитах. Изменение динамики тромбоцитарной активности и сосудистой реактивности способствует улучшению церебральной перфузии [43]. Дипиридамол воздействует на эндотелий сосудов, повышая синтез не только простациклина, но и NO, реализуя свои ангиопротективные свойства и способствуя усилению кровотока [44]. Дипиридамол инициирует кровоток в старых коллатералях и стимулирует образование новых. Установлено, что он ингибирует фермент, участвующий в разрушении аденозина, в результате повышается концентрация аденозина в тромбоцитах и эндотелии с развитием вазодилатирующего и антиагрегантного эффектов. Дипиридамол увеличивает содержание цАМФ двумя путями: путем торможения активности фосфодиэстеразы, инактивирующей цАМФ, и путем стимуляции образования цАМФ под воздействием аденозина [45]. Препарат стимулирует ангиогенез, в результате чего увеличивается плотность капилляров в миокарде и плаценте, улучшает деформируемость эритроцитов и как следствие улучшает микроциркуляцию, благодаря чему увеличивается образование эндотелиального фактора роста с последующим развитием капиллярной сети. Этот эффект важен для пациентов с ИБС — повышается толерантность к физической нагрузке, у пациентов с левожелудочковой дисфункцией увеличивается фракция выброса [46].

Благодаря полимодальному механизму действия, дипиридамол может использоваться в терапии пациентов с различными вариантами нарушения агрегации тромбоцитов (гипо-, гипер- и нормоагрегацией тромбоцитов), не вызывая резкого ее изменения. Способность препарата блокировать адгезию тромбоцитов к субэндотелию и коллагену (важное свойство, которым в значительно меньшей степени обладает АСК) и стимулировать образование эндотелием простациклина (оказывает сосудорасширяющий и антиагрегантный эффекты) создает предпосылки для длительного его использования [47]. Особого внимания заслуживает еще один эндотелиопротективный эффект дипиридамола — антиоксидантный [48]. Учитывая роль системного воспаления в развитии ДЭ, препарат должен оказывать противовоспалительный эффект.

Дипиридамол тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-2), фактор некроза опухоли (ФНО-α),

замедляя транслокацию p65-субъединицы ядерного фактора κB (NF-κB) в ядро [49]. Блокирование ИЛ-6 и ФНО-α усиливается при использовании комбинации дипиридамола с АСК [50]. Дипиридамол тормозит экспрессию матриксной металлопротеиназы-9, участвующей в механизмах метастазирования опухолевых клеток и сурвивина, повышает цитотоксическую активность апоптозиндуцирующего ФНО-зависимого лиганда по отношению к опухолевым клеткам [51].

Антиоксиданты. Фармакологические препараты этой группы путем уменьшения оксидативного стресса за счет торможения процессов перекисного окисления ЛПНП и повышения экспрессии eNOS улучшают показатели функции эндотелия [52]. Антиоксиданты оказывают дозозависимый эффект и начинают положительно влиять на функцию эндотелия только в очень высокой концентрации, которой можно достичь при парентеральном введении препарата. Исследование их клинической эффективности как корректоров ДЭ только начинается и представляет несомненный научный и практический интерес. В отечественной медицинской практике наиболее распространены производные янтарной кислоты (этилметилгидроксипиридина сукцинат — ЭМГПС) — мексидол, мексиприм, нейрокс. Препараты имеют широкий спектр фармакологической активности — оказывают мембраностабилизирующий эффект; в отличие от препаратов экзогенной янтарной кислоты наличие остатка пиридина и сукцината облегчает проникновение молекулы в клетку, оказывают минимальное число побочных эффектов, безопасны и удобны в применении. ЭМГПС является антиоксидантом, оказывающим антигипоксическое, мембранопротективное, ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие. Механизм действия ЭМГПС обусловлен антиоксидантным и мембранопротективным действием, он стимулирует прямое окисление глюкозы по пентозофосфатному шунту, повышает уровень пула восстановленных нуклеотидов (НАДФН), тем самым усиливая антиоксидантную защиту клетки, стабилизируя уровень эндогенных антиоксидантов. Происходит активация сукцинатоксидазного пути окисления, которая в условиях ограничения НАД-зависимого окисления на ранних стадиях гипоксии позволяет сохранить в митохондриях определенный уровень окислительного фосфорилирования. Активация сукцинатоксигеназного пути окисления при гипоксии способствует повышению резистентности клеток головного мозга, миокарда, печени к дефициту кислорода и определяет механизм антигипоксического действия сукцинатсодержащих производных оксипиридина, которые ингибируют перекисное окисление липидов, повышают активность супероксидоксидазы и соотношение липид—белок, уменьшают вязкость мембраны, увеличивая ее текучесть. Препараты модулируют активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Производные янтарной кислоты повышают содержание в головном мозге дофамина, вызывают усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижают степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран. Результаты современных экспериментальных исследований свидетельствуют, что производные ЭМГПС обладают выраженным эффектом позитивной коррекции регуляторной функции эндотелия за счет восстановлению активности eNOS. Восстановление NO-продуцирующей функции эндотелия на фоне введения антиоксидантов, вероятнее всего, связано с увеличением биодоступности NO, поскольку антиоксиданты, уменьшая окислительный стресс, препятствуют деградации NO [53]. Эндотелиопротективные механизмы производных янтарной кислоты складываются из нескольких составляющих — они ингибируют синтез тромбоксана А, способствуют повышению синтеза простациклина, реализующего антиконстрикторные эффекты, что в целом обеспечивает его антиатерогенное воздействие и как производные витаминов группы В влияют на обмен гомоцистена. Гиполипидемические эффекты реализуются посредством уменьшения уровня общего холестерина и ЛПНП [54], противовоспалительного эффекта (за счет ингибирования синтеза провоспалительных простагландинов посредством частичного ингибирования ферментов ЦОГ-2 и 5-липоксигеназы, частичного ингибирования многофункционального фермента HSD17B4, пероксисомальной ацил-CoA-оксидазы ACOX1, лигаз длинноцепочечных жирных кислот и др.) [55]. При стрессовых состояниях антиоксиданты могут проявлять антиульцерогенные свойства [56], способны уменьшать повреждение в слизистой оболочке желудка и кишечника при индометацининдуцированном ульцерогенезе [57].

ЭМГПС уменьшает частоту гипертонических кризов и эпизодов резкого повышения АД, повышают терапевтический эффект АГП, нивелируют атерогенный эффект некоторых из них, способствует оптимизации применения традиционных схем лечения АГ у пожилых пациентов [58]. Существенным преимуществом сукцинатов является то, что они имеют незначительные побочные эффекты и низкую токсичность. Эффекты ЭМГПС носят дозозависимый характер. С повышением дозы, как правило, происходит усиление действия. Диапазон терапевтических доз достаточно широк и в эксперименте колеблется от 10 до 300 мг/кг. С повышением дозы уменьшается латентный период наступления и увеличивается выраженность и длительность эффекта.

Сравнительных исследований эффективности препаратов этого класса крайне мало, поэтому особого внимания заслуживает открытое сравнительное контролируемое исследование препаратов мексидол и нейрокс продолжительностью 15 дней (60 пациентов обоего пола с ДЭ 1—2-й стадии, в возрасте от 45 до 68 лет) [59]. Выявлено положительное влияние препаратов на окислительный потенциал ЛПНП, уменьшение предрасположенности к окислительным процессам ЛПНП *in vivo* под влиянием обоих препаратов, повышение содержания в ЛПНП липофильных антиоксидантов α-токоферола и β-каротина. Зафиксирована сопоставимая терапевтическая эквивалентность воспроизведенного и оригинального препаратов. Таким образом, нейрокс (ЗАО «ФармФирма «Сотекс») может быть использован в качестве эндотелиопротектора наравне с оригинальным препаратом, он зарекомендовал себя как эффективное, безопасное средство, улучшающее не только метаболизм и кровоснабжение го-

ловного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшая агрегацию тромбоцитов, но и метаболические процессы в ишемизированном миокарде. Препарат восстанавливает и/или улучшает электрическую активность и сократимость миокарда, увеличивает коронарный кровоток в зоне ишемии, повышает антиангинальную активность нитратов, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности. Ряд других позитивных эффектов (нейропротекторный, анксиолитический, гепатопротективный и др.) позволяют рекомендовать его в качестве базовой терапии ЦВП для нормализации ДЭ. Препарат назначается по 250 мг/сут внутримышечно в течение 14 дней, 1 раз в 6 мес. У пациентов с минимально выраженными проявлениями ЦВП рекомендован курсовой прием в дозе 100 мг/сут внутримышечно в течение 14 дней 1 раз в 6 мес. Эти дозы не оказывают влияния на системную гемодинамику, не требуют коррекции дозы АГП, совместимы практически с другими лекарственными препаратами.

ДЭ играет важную роль в патогенезе ЦВЗ, поэтому поиски методов ее коррекции позволят уменьшить риск развития сосудистых заболеваний. Поскольку антиоксиданты, статины, антиагреганты, во-первых, не могут быть у всех пациентов одинаково эффективны при ДЭ, а во-вторых, обладают разным механизмом действия, рациональным представляется их комбинированное использование. Врачу-клиницисту необходимо знать фармакологические возможности отдельных препаратов, чтобы избежать полипрагмазии и политерапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции. *Международный неврологический журнал*. 2007; 2(12):15-20. [Voloshin VP, Malakhov VA, Zavgorodnyaya AN. Endothelial dysfunction in patients with cerebral ischemic stroke: gender, age, severity of the disease, new possibilities of drug correction. *Intern neuro journal*. 2007;2(12):15-20. (In Russ.)].
2. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. *Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии*. Харьков; 2006. [Voloshin VP, Malakhov VA, Zavgorodnyaya AN. *Endothelial dysfunction in cerebrovascular disease*. Kharkov; 2006. (In Russ.)].
3. Путилина М.В. Возможности коррекции дисфункции эндотелия у пациентов с цереброваскулярной патологией. *Справочник поликлинического врача*. 2014;10:33-39. [Putilina MV. Correction of endothelial dysfunction in patients with cerebrovascular disease. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2014;10:33-39. (In Russ.)].
4. Федин А.И., Старых Е.П., Путилина М.В., Старых Е.В., Миронова О.П., Бадалян К.Р. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией головного мозга и возможности ее фармакологической коррекции. *Лечащий врач*. 2015;5:15-18. [Fedin AI, Old EP, Putilin MV, Old EV, Mironova OP, Badalyan KR. Endothelial dysfunction in patients with chronic cerebral ischemia and possibilities of its pharmacological correction of the. *Attending physician*. 2015;5:15-18. (In Russ.)].
5. Готто А.М. Развитие концепции дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ*. 2006;3:14-18. [Gotto AM. the Development of concepts of dyslipidemia, atherosclerosis and cardiovascular diseases. *RMJ*. 2006;3:14-18. (In Russ.)].
6. Зотова И.В., Затейников Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза. *Кардиология*. 2002;34:58-67. [Zotova IV, Entertainers DA, Sidorenko BA. the Synthesis of nitric oxide and atherosclerosis. *Cardiology*. 2002;34:58-67. (In Russ.)].
7. Путилина М.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114:9:119-123. [Putilina MV. The Role of arterial hypertension in development of chronic disorders of cerebral circulation. *Jour. of neurology and psychiatry. S.S. Korsakov*. 2014;114: 9:119-123. (In Russ.)].
8. Michael T, Gewaltig M, Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovascular research*. 2002;55:205-260.
9. Gamboa A, Abraham R, Diedrich A. Role of Adenosine and Nitric Oxide on the Mechanisms of Action of Dipiridamole. *Stroke*. 2005;36:2170-2175.
10. Григлевски З.У. Участие свободных радикалов в преображении эндотелиального простациклина и оксида азота. *Новости медицины и фармации*. 1997;1(2):2-8. [Gryglewski ZW. Involvement of free radicals in the transformation of endothelial prostacyclin and nitric oxide. *News of medicine and pharmacy*. 1997;1(2):2-8. (In Russ.)].
11. Стокле Ж.К., Мюллер Б.Р., Андранцитохайн Р., Клещев А. Гипепродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов. *Биохимия*. 2014;63(7):976-983. [Stoclet JC, Muller BR, Andriantsitohaina R, Kleshchev A. Giperprodukcia of nitric oxide in pathophysiology of blood vessels. Biochemistry. 2014;63(7):976-983. (In Russ.)].
12. Wang D, Gill PS, Chabrashvili T, Onozato ML, Raggio J, Mendonca M. Isoform-specific regulation by N(G), N(G)-dimethylarginine dimethylaminohydrolase of rat serum asymmetric dimethylarginine and vascular endothelium-derived relaxing factor NO. *Circulation Research*. 2007;101: 627-635.
13. Гайнутдинов Э.Р. Роль асимметричного диметиларгинина у больных с ишемической болезнью сердца: Дис. ... Казань; 2012. [Gainutdinov AR. The Role of asymmetric dimethylarginine in patients with coronary heart disease. Abstract of PhD thesis. Kazan; 2012. (In Russ.)].
14. Xuan C, Tian QW, Li H, Zhang BB, He GW, Lun LM. Levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and risk of coronary artery disease: A meta-analysis based on 4713 participants. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(5):502-510.
15. Борисов С.Н., Гендлин Г.Е. Применение натрийуретических пептидов в диагностике хронической сердечной недостаточности. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2011;2:13-17. [Borisov SN, Gendlin GE. The Use of natriuretic peptides in the diagnosis of chronic heart failure. *Atmosphere. News of cardiology*. 2011;2:13-17. (In Russ.)].
16. Федотова И.Н., Белопольский А.А., Студов Н.В. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных. *Трудный пациент*. 2013;7:23. [Fedotova IN, Belopolsky AA, Sturov NV. The diagnostic significance of NT-proBNP in cardiac patients. *Difficult patient*. 2013;7:23. (In Russ.)].
17. *Тромбомодулин в повреждении эндотелиальных клеток при васкулитах*. Ссылка активна на: 26.07.17. Доступно по: http://medbe.ru/materials/vaskulity-i-vaskulopatii/trombomodulin-v-povrezhdenii-endotelialnykh-kletok-pri-vaskulitakh/medbe.ru [*Thrombomodulin in the damage of endothelial cells in vasculitis*. The link is active on: 26.07.2017. Available at: http://medbe.ru/materials/vaskulity-i-vaskulopatii/trombomodulin-v-povrezhdenii-endotelialnykh-kletok-pri-vaskulitakh/medbe.ru
18. Шушляпин О.И., Кононенко Л.Г., Маник И.М. *Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца: диагностика, критерии прогноза и перспективные подходы к терапии*. Ссылка активна на: 26.07.17. [Shushlebin OI, Kononenko LG, Manik IM. *Von Willebrand Factor and its role in endothelial dysfunction in ischemic heart disease: diagnosis, criteria of the forecast and prospective approaches to therapy*. (In Russ.)]. The link is active on: 26.07.2017. http://www.journal.ukrcardio.org/cardio_archive/2006/3/shushlyapin.htm
19. Bongers TN, de Maat MP, van Goor ML. High von Willebrand factor levels increase the risk of first ischemic stroke: influence of ADAMTS13, inflammation, and genetic variability. *Stroke*. 2006;37(11):2672-2677.
20. Кудряшева О.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеросклероза и его осложнений. *Кардиология*. 2000;40(8):65-70. [Kudryasheva OV, Staikov DA, Sidorenko BA. the Endothelial hemostasis: thrombomodulin system and its role in the development of atherosclerosis and its complications. *Cardiology*. 2000;40(8):65-70. (In Russ.)].

21. Одинак М.М., Янишевскии С.Н., Вознюк И.А. Уровень гомоцистеина плазмы, риск цереброваскулярных заболеваний и витамины группы В. *Медлаи н-Экспресс*. 2008;1:20-23. [Odinak MM, Janiszewski SN, Voznyuk IA. The Level of plasma homocysteine, the risk of cerebrovascular disease and b vitamins. *Medline Express*. 2008;1:20-23. (In Russ.)].

22. Ford AH, Flicker L, Alfonso H, Hankey GJ, Norman PE, van Bockxmeer FM, Almeida OP. Plasma homocysteine and MTHFRC677T polymorphism as risk factors for incident dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:70-75. https://doi.org/10.1136/jnnp.2011.242446

23. Федин А.И., Ефимов В.С., Кашежева А.З., Кромм М.А. Гипергомоцистеинемия как фактор риска инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии* им. *С.С. Корсакова (Приложение «Инсульт»*). 2002;6:24-28. [Fedin AI, Efimov VS, Kalieva AZ, Kromm MA. Hyperhomocysteinemia as a risk factor of stroke. *Journal of neurology and psychiatry im S.S. Korsakova (Annex «a Stroke»)*. 2002;6:24-28. (In Russ.)].

24. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, Buring JE, Manson JE. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk forcardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA*. 2008;299:2027-2036. https://doi.org/10.1001/jama.299.17.2027

25. Jardine MJ, Kang A, Zoungas S, Navaneethan SD, Nino-miya T, Nigwekar SU, Gallagher MP, Cass A, Strippoli G, Perkovic V. The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2012;344:3533. PMC 3374481. PMID: 22695899. https://doi.org/10.1136/bmj.e3533 Review

26. Smach MA, Jacob N, Golmard JL. Folate and homocysteine in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease or dementia: a case control study. *European Neurology*. 2011;65(5):270-278. https://doi.org/10.1159/000326301

27. Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С. Инсульт у пациентов молодого возраста. *Практическая ангионеврология*. 2010;2:9-14. [Dzyak LA, Zurkalenco ES. Stroke in young patients. *Practical angiology*. 2010;2:9-14. (In Russ.)].

28. Филимонов Д.А., Евтушенко С.К., Дюба Д.Ш., Симонян В.А. Взаимоотношения гомоцистеина с системой гемостаза и возможности медикаментозной коррекции у пациентов с цереброваскулярной патологией и факторами риска ее развития. *Український вісник психоневрології*. 2012;20(3):72:147. [Filimonov DA, Yevtushenko SK, Dyuba DSh, Simonyan VA. Relationship of homocysteine with hemostasis and the possibility of drug correction in patients with cerebrovascular disease and risk factors of its development. *Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*. 2012;20(3):72:147. (In Russ.)].

29. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA. Guidelines for the primary prevention of stroke. A guideline for bhealthcare professionals from the American Heart Association. American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(2):517-584. Epub 2010 Dec 2. Erratum in: *Stroke*. 2011;42(2):26. https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3181fcb238

30. Путилина М.В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач*. 2012;7:24-28. [Putilina MV. The Role of endothelial dysfunction in cerebrovascular diseases. *Doctor*. 2012;7:24-28. (In Russ.)].

31. Завгородняя А.Н., Малахов В.А. Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии. *Укр мед часопис*. 2006;2(52):32-39. [Zavgorodnyaya AN, Malakhov VA. Endothelial mechanisms of pathogenesis of cerebrovascular disease. *Ukr med journal*. 2006;2(52):32-39. (In Russ.)].

32. Путилина М.В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. Применение комбинированных схем нейропротекторов в терапии ЦВЗ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116:11:57-62. [Putilina MV. Combined therapy of cerebrovascular disorders with neuroprotectors. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116:11:57-62. (In Russ.)].

33. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. *Consilium medicum Ukraina*. 2008;11:739-740. [Golovchenko YuI, Trishchynska MA. Modern conception of cerebral vessel endothelium physiology and pathology *Consilium medicum Ukraina*. 2008;11:739-740. (In Russ.)].

34. Задионченко В.С., Адашева Т.В. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности. *РМЖ*. 2002;10(1):145:11-15. [Zadionchenko VC, Adasheva T V. Endothelial dysfunction and arterial hypertension: therapeutic opportunities. *RMJ*. 2002;10(1):145:11-15. (In Russ.)].

35. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. *Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (квинаприл и эндотелиальная дисфункция)*. М. 2001. [Belenkov YuN, Mareev VY, Ageev FT. *The angiotensin-converting enzyme in the treatment of cardiovascular diseases (Quinapril and endothelial dysfunction)*. M. 2001. (In Russ.)].

36. Chrysant SG. Possible pathophysiologic mechanisms supporting the superior stroke protection of angiotensin receptor blockers compared to angiotesin-converting enzyme inhibitors: clinical and experimental evidence. *J of human Hypertension*. 2005;19:923-931.

37. Варакин Ю.Я. Гиполипидемическая терапия в профилактике ишемического инсульта. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2006;3:2-6 [Varakin YuYa. Lipid-lowering therapy in the prevention of ischemic stroke. *Atmosphere. Nevr Disease*. 2006;3:2-6. (In Russ.)].

38. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. *Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы*. Харьков: Издательство ТОРСИНГ; 2000. [Malaya LT, Korzh AN, Balkove LB. Endothelial dysfunction in the pathology of the cardiovascular system. Kharkov: Publishing house TORSING; 2000. (In Russ.)].

39. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507. https://doi.org/10.1159/000131083

40. Ambrose JA, Martinez EE. A New Paradigm for Plaque Stabilization. *Circulation*. 2002;105:2000-2004. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000012528.89469.8E

41. Воробьева О.В. Плейотропные эффекты дипиридамола: клинические перспективы. *Эффективная фармакотерапия. Неврология*. 2016;3(25):15-18. [Vorob'eva OV. Pleiotropic effects dipyridamole: clinical perspectives. *Effective pharmacotherapy Nevrology*. 2016;3(25):15-18. (In Russ.)].

42. Balakumar P, Nyoa Y, Renushiaa R. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole:Not enough light toilluminate the dark tunnel? *Pharmacol Res*. 2014;87:144-150. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.05.008

43. Танашян М.М., Домашенко М.А. Применение курантила при хроническом цереброваскулярном заболевании. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005;3:8-11. [Tanashyan MM, Domashenko M A. Application has chimes in chronic cerebrovascular disease. *Atmosphere. Nervous diseases*. 2005;3:8-11. (In Russ.)].

44. Aktas B, Utz A, Hoenig-Liedl P. Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets:in vitro and in vivo/ex vivo studies. *Stroke*. 2003;34(3):764-769. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000056527.34434.59

45. Ernens I, LOonard F, Vausort M. Adenosine up-regulates vascular endothelialgrowth factor in human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;392(3):351-356. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.01.023

46. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000;148(2):209-214. PMID: 10657556.

47. Verro P, Gorelick P, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. *Stroke*. 2008;39(4)1358-1363. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.496281

48. Barzegar A. Proton-Coupled Electron-Transfer Mechanism for the Radical ScavengingActivity of Cardiovascular Drug Dipyridamole. *PLoS ONE*. 2012;7(6):39660. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039660):764—9

49. Massaro M, Scoditti E, Carluccio M. Dipyridamole decreases inflammatory metalloproteinase-9 expressionand release by human monocytes. *Thromb Haemost*. 2013;109:280-289. https://doi.org/10.1160/TH 12-05-0326

50. Карева Е.Н. Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола в профилактике и лечении вирусных инфекций. *Consilium medicum*. 2016;18(9):124-131. [Kareva EN. Features of the pharmacological action and application of dipyridamole in the prevention and treatment of viral infections. *Consilium medicum*. 2016;18(9):124-131. (In Russ.)].

51. Wang Ch, Schwab LP, Fan M Seagroves T. N., Buolamwini J. K. Chemoprevention Activity of Dipyridamole in the MMTV-PyMT Transgenic Mouse Model of Breast Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013;6(5). https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-12-0345

52. Рагулина В.А. Эндотелиопротективные и кардиопротективные эффекты некоторых производных 3-гидропироксидина при моделировании эндотоксин-индуцированной модели эндотелиальной дисфункции. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016:6(1):70-73. [Ragulina VA. Endotheliopathy and cardioprotective effects of some derivatives of 3-hydroperoxide in the modeling of endotoxin-induced model of endothelial дисфункции3. *International journal of applied and fundamental research*. 2016;6(1):70-73. (In Russ.)].

53. Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. *Consilium medicum*. 2017;19(2):64-71. [Putilina MV. Comorbid

patient in clinical practice. *Consilium medicum*. 2017;19(2):64-71. (In Russ.)].

54. Путилина М.В. Комбинированная нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач*. 2012;4:69-73. [Putilina MV. Combined neuroprotective therapy of cerebrovascular diseases. *Doctor*. 2012;4:69-73. (In Russ.)].
55. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С., Федотова Л.Э., Семенов В.А. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2016;4:19-30. [Torshin IY, Gromova OA, Sardaryan IS, Fedotova LE, Semenov VA. Comparative analysis hemorheology Mexidol. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;4:19-30. (In Russ.)].
56. Подопригорова В.Г. *Оксидативный стресс и язвенная болезнь*. М.: Медицина; 2004. [Podoprigora VG. *Oxidative stress and peptic ulcer disease*. M.: Medicine; 2004. (In Russ.)].
57. Мосесова Н.С. Исследование противовоспалительных свойств мексидола при остром и хроническом воспалении: Дис. ... канд. мед. наук. Купавна; 2006. [Mosesova NS. Study of the anti-inflammatory properties of Mexidol in acute and chronic inflammation: abstract dis. on competition of a scientific degree: Dis. ... cand. med. sciences. Kupavna; 2006. (In Russ.)].
58. Одинцова Н.Ф. Мексидол в комплексной терапии артериальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста. *Фарматека*. 2006;20:19-30. [Odintsova NF. Mexidol in complex therapy of arterial hypertension in patients of elderly and senile age. *Farmateka*. 2006;20:19-30. (In Russ.)].
59. Майорова Н.Г., Павлова В.А. Клинический опыт применения Нейрокса у пациентов с цереброваскулярным заболеванием *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;1:71-74. [Mayorova NG, Pavlova VA. Clinical experience of application of Neurox in patients with cerebrovascular disease. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2011;1:71-74. (In Russ.)].